

ECOLE DE SAGES-FEMMES
HOPITAL DU CLUZEAU
23, avenue Dominique Larrey
87042 LIMOGES Cedex

U.F.R de MEDECINE DE LIMOGES

**REVUE DE LITTERATURE : L'ALLAITEMENT MATERNEL ET
L'ASTHME AUX PNEUMALLERGENES**

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT
DE SAGE-FEMME

PRESENTE PAR

CHASSAGNARD Anne-Claire

Née le 9 décembre 1987 à Tulle

Maître de mémoire : Mme ETIFIER Marie-Bernadette

PROMOTION 2007-2011

REMERCIEMENTS

A Mme ETIFIER pour sa qualité d'écoute, sa disponibilité ainsi que son soutien et son accompagnement,

A Mme le Dr MENETREY pour son investissement et ses conseils,

A Mr HAUTEVILLE pour son aide dans la réalisation de mes recherches bibliographiques,

A Mme VALAGATUKEHE pour ses informations et ses conseils.

Mais aussi et avant tout :

A mes parents pour avoir contribué à ce mémoire et m'avoir encouragé tout au long de mes études,

A Julien pour sa patience et son aide généreuse au quotidien,

A tous les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenue et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire,

A mes proches et amis qui m'ont accompagné de près ou de loin durant ces années d'études.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I – L’ASTHME, L’ALLAITEMENT MATERNEL ET LES ETUDES ETIOLOGIQUES	2
1 – L’ASTHME AUX PNEUMALLERGENES ET SA PREVENTION	2
1.1 – L’asthme : une pathologie fréquente aux conséquences lourdes.....	2
1.1.1 – La physiopathologie et le diagnostic de l’asthme aux pneumallergènes.....	2
1.1.1.1 – Le mécanisme immunologique.....	3
1.1.1.2 – Le diagnostic.....	5
1.1.1.3 – Les allergènes en cause.....	6
1.1.1.4 – Les facteurs de risque.....	7
1.1.1.5 – Le traitement.....	7
1.1.2 – Les conséquences de l’asthme.....	8
1.1.2.1 – A l’échelle individuelle.....	8
1.1.2.2 – A l’échelle de la population.....	8
1.2 – La prévention de l’asthme.....	9
1.3 – L’immunité passive acquise grâce à l’allaitement maternel.....	9
1.3.1 – Pendant la grossesse.....	9
1.3.2 – Pendant l’allaitement maternel.....	10
1.3.3 – Les avantages et les contre-indications de l’allaitement maternel.....	11
1.3.3.1 – Les avantages.....	11
1.3.3.2 – Les contre-indications.....	11
1.4 – Des études sur le rôle protecteur ou non de l’allaitement maternel.....	11
1.4.1 – Le lait maternel : un facteur de protection.....	12
1.4.2 – Le lait maternel : un facteur de risque.....	12
2 – LES ETUDES ETIOLOGIQUES ET LES META-ANALYSES	13
2.1 – Les études de cohorte.....	13
2.2 – Les études cas-témoin.....	14
2.3 – Les exigences d’un résultat solide.....	14
2.3.1 – Un risque relatif ou un Odds ratio significatifs.....	14
2.3.2 – Le calcul du nombre de sujets nécessaires à l’étude.....	15
2.4 – Le niveau de preuve d’une étude.....	16

2.5 – La méta-analyse	16
2.5.1 – La méta-analyse qualitative	17
2.5.2 – La lecture critique d’article	17
II – PROTOCOLE DE LA REVUE DE LITTERATURE	20
1 – JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE	20
2 – OBJECTIF ET HYPOTHESE	21
2.1 – Objectif	21
2.2 – Hypothèse	21
3 - METHODOLOGIE	22
3.1 – Le recensement des documents	22
3.1.1 – Les documents pris en compte	22
3.1.2 – Les outils et les moyens de recherche	22
3.1.2.1 – La sollicitation de personnes expertes	22
3.1.2.2 – Les recherches personnelles	23
• Les bases de données	23
• Les mots clefs	23
3.1.2.3 – La durée de l’étude	24
3.2 – Les inclusions et les exclusions	24
3.2.1 – Le premier tri : inclusion - exclusion	24
3.2.2 – La lecture critique des articles	24
3.3 – L’analyse	25
3.3.1 – Le niveau de solidité de l’étude	25
3.3.2 – La méta-analyse	26
III – RESULTATS	27
1 – LE PREMIER TRI	27
1.1 – Les exclusions	27
1.2 – Les inclusions	27
2 - PRESENTATION ET LECTURE CRITIQUE DES ETUDES RECENSEES	30
2.1 – Etude a. : étude de Kramer MS	30

2.1.1 – Présentation.....	30
2.1.2 – Lecture critique.....	30
2.2 – Etude b. : étude de Fredriksson P.....	33
2.2.1 – Présentation.....	33
2.2.2 – Lecture critique.....	33
2.3 – Etude c. : étude de Sears M.....	36
2.3.1 – Présentation.....	36
2.3.2 – Lecture critique.....	36
2.4 – Etude d. : étude de Oddy H.....	39
2.4.1 – Présentation.....	39
2.4.2 – Lecture critique.....	39
2.5 – Etude e. : étude de Dell S.....	42
2.5.1 – Présentation.....	42
2.5.2 – Lecture critique.....	42
2.6 – Etude f. : étude de Burr M.....	45
2.6.1 – Présentation.....	45
2.6.2 – Lecture critique.....	46
2.7 – Etude g. : étude de Kull I. (2002).....	48
2.7.1 – Présentation.....	48
2.7.2 – Lecture critique.....	49
2.8 – Etude h. : étude de Kull I. (2004).....	51
2.8.1 – Présentation.....	51
2.8.2 – Lecture critique.....	51
IV – L’ANALYSE ET LA META-ANALYSE.....	54
1 – LE NIVEAU DE SOLIDITE DE CHAQUE ETUDE	54
1.1 – La représentation graphique du pourcentage des critères avec un haut niveau de qualité dans chaque étude.....	54
1.2 – La représentation graphique du niveau de qualité de la prise en compte des biais dans chaque étude.....	55
1.3 – La représentation graphique des IC.....	55
1.4 – Les forces, faiblesses et niveau de solidité de chaque étude.....	57
1.5 – La représentation graphique des niveaux de solidité.....	59
2 – DETAILS DES RESULTATS DE L’ETUDE DE <i>Sears M.</i> (étude c.).....	60

V - DISCUSSION	62
1 – EVALUATION DE CETTE REVUE DE LA LITTERATURE	62
1.1 – Les points forts.....	62
1.2 – Les points faibles.....	62
1.3 – Vérification de l’hypothèse.....	63
1.4 – Evaluation par la méthode OQAQ.....	63
2 – LES AUTRES DONNEES EXISTANTES	64
2.1 – Une méta-analyse réalisée sur le même thème.....	64
2.2 – La traduction anglais –français.....	65
2.3 – Les autres bénéfices de l’allaitement maternel.....	65
2.4 – De nouvelles recommandations ?.....	65
2.5 – L’asthme à l’HME de Limoges.....	66
CONCLUSION	67
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	68
BIBLIOGRAPHIE	72
ANNEXES	
Annexe I : Grille de lecture pour une étude de cohorte (<i>L.R Salmi</i>).....	78
Annexe II : Grille de lecture pour une étude cas-témoins (<i>L.R Salmi</i>).....	80
Annexe III : La grille de lecture pour une étude de cohorte.....	82
Annexe IV : La grille de lecture pour une étude cas-témoin.....	86
Annexe V : Références des études exclues.....	90
Annexe VI : Etude de <i>Sears M.</i>	91

INTRODUCTION

Les patients souffrant d'asthme sont de plus en plus nombreux. Le pourcentage de la population atteinte varie selon les pays et les âges entre 10% et 25%. En France, 2500 personnes meurent d'asthme tous les ans et la moitié a moins de 30 ans. L'asthme non traité évolue vers l'insuffisance respiratoire. (1)

On retrouve dans la littérature des études réalisées sur la protection qu'apporterait l'allaitement maternel vis-à-vis de l'asthme aux pneumallergènes. Certaines concluent que l'allaitement maternel est un facteur de protection, d'autres, au contraire, qu'il s'agit d'un facteur de risque.

Dans cette revue de la littérature, nous nous intéresserons à la qualité de ces études. Nous analyserons leur solidité. Le but est d'apporter une réponse plus précise sur le rôle que peut avoir l'allaitement maternel sur l'apparition de l'asthme aux pneumallergènes.

Ainsi, dans une première partie nous présenterons la pathologie asthmatique, les caractéristiques de l'allaitement maternel et les spécificités des différentes études épidémiologiques.

Dans un second temps, nous expliciterons la méthodologie qui nous a permis de réaliser la recherche bibliographique et d'analyser ces documents.

Enfin, nous regrouperons dans une méta-analyse qualitative les documents recensés afin d'en tirer une conclusion.

**L'ASTHME, L'ALLAITEMENT MATERNEL
ET LES ETUDES ETIOLOGIQUES**

1 – L’ASTHME AUX PNEUMALLERGENES ET SA PREVENTION

1.1 – L’asthme : une pathologie fréquente aux conséquences lourdes

1.1.1 – La physiopathologie de l’asthme aux pneumallergènes

L’asthme est une maladie caractérisée par un état inflammatoire chronique des bronches. Il atteint la partie distale de l’arbre bronchique.

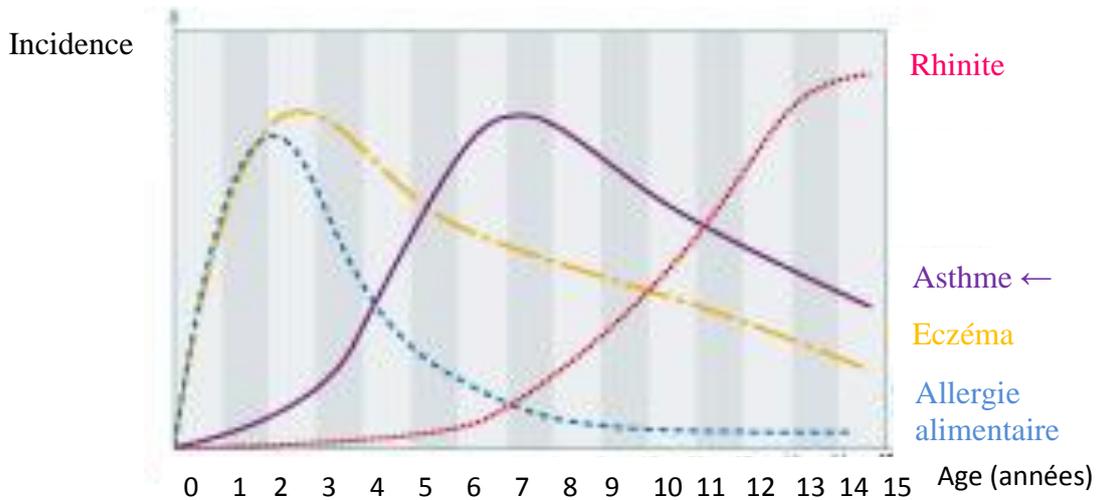
De nombreuses cellules sont impliquées, telles que, les mastocytes, les neutrophiles, les éosinophiles et lymphocytes T. (1)

Il existe deux phases dans l’asthme. La première est la phase chronique qui correspond à l’inflammation. La seconde est la crise d’asthme proprement dite qui se caractérise par un bronchospasme (contraction des muscles lisses des bronches). (1)

D’un point de vue étiologique, il faut différencier deux types d’asthme :

- L’asthme extrinsèque pour lequel une étiologie est retrouvée ; l’asthme aux pneumallergènes appartient à ce type.
- L’asthme intrinsèque pour lequel aucune étiologie n’est retrouvée.

Il n’est pas possible de parler d’asthme sans parler d’atopie. L’atopie est la prédisposition génétique à développer des allergies immédiates. Les malades atopiques ont, une réponse allergique dans un environnement que l’on pourrait considérer comme normal.



L'histoire naturelle de l'atopie en fonction de l'âge (2)

Les maladies allergiques sont complexes et multifactorielles. Des facteurs génétiques peuvent être impliqués dans la genèse de l'asthme allergique. L'hérédité atopique augmente le risque de développer un asthme allergique bien que de nombreux enfants asthmatiques sont issus de familles non atopiques. (3)

Afin de mieux comprendre cette pathologie, nous devons nous intéresser au mécanisme immunologique auquel il est lié.

1.1.1.1 – Le mécanisme immunologique

Les allergies correspondent à une utilisation inappropriée de réponses immunitaires physiologiques.

Notre organisme est protégé de l'extérieur par la peau et les muqueuses. Pour qu'il y ait une réaction allergique, il faut que cette barrière physiologique soit rompue. (4)

Dans toute réaction immunitaire, les allergènes sont identifiés par l'organisme comme des « adversaires ». Cette réponse allergique est chaque fois spécifique à un allergène. (4)

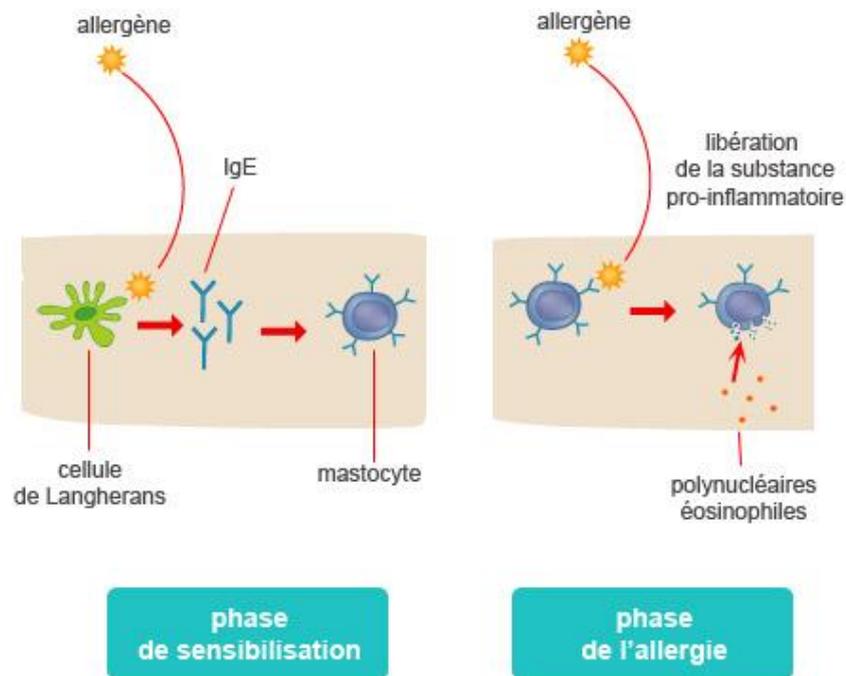
Les réactions d'allergie sont appelées réactions d'hypersensibilité. Elles sont répertoriées en quatre classes (4) :

- Réactions immédiates ou hypersensibilité de type 1
- Réactions cytotoxiques ou hypersensibilité de type 2
- Réactions à immuns complexes ou hypersensibilité de type 3
- Réactions retardées ou hypersensibilité de type 4

Les réactions immédiates et retardées sont les maladies allergiques les plus fréquemment observées. (4)

L'asthme aux pneumallergènes fait partie des réactions d'hypersensibilité de type 1. Cette réponse allergique est due aux immunoglobulines de type E.

- La phase de sensibilisation : l'allergène est reconnu par le système immunitaire. Des cellules portant des antigènes (les cellules de Langherans) provoquent la fabrication d'immunoglobulines de type E pour les séquences protéiques rencontrées. Il y a alors une production d'anticorps de type E qui sont répartis dans tout l'organisme par la circulation sanguine. Ces anticorps se fixent au niveau de récepteurs adaptés que l'on nomme RFC α . Ces récepteurs sont essentiellement des mastocytes cutanés et muqueux et des basophiles circulants. (5)
- Lors d'un second contact, l'allergène rencontre les cellules porteuses d'anticorps de type E. Il y a une activation de ces cellules qui libèrent alors des substances pro-inflammatoires. Ces substances attirent les polynucléaires éosinophiles en masse dans le tissu et les activent. (5)



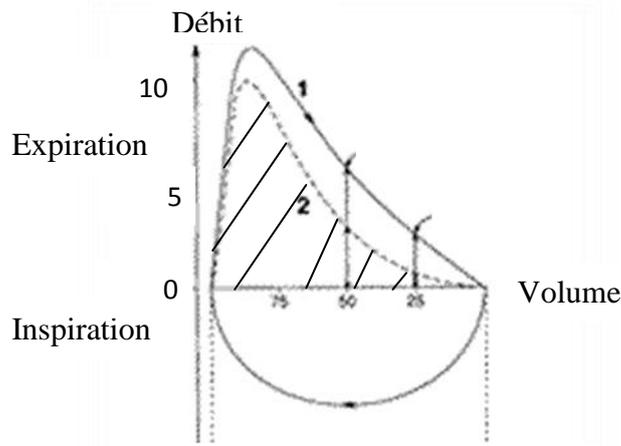
Les différentes étapes de la réaction immédiate (5)

Afin de mieux traiter l'asthme, il est nécessaire de faire un diagnostic complet et précis.

1.1.1.2 – Le diagnostic

Le diagnostic est essentiellement clinique. L'asthme aux pneumallergènes ne peut être diagnostiqué qu'à partir de l'âge de 2 ans. Avant, le diagnostic posé est celui de bronchiolite.

Le niveau de gravité est évalué par l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). Cet examen doit être réalisé de façon annuelle chez toute personne ayant plus d'une crise d'asthme par an. Il se présente sous forme d'une courbe débit/volume (1)



Courbe débit – volume (1)

Courbe 1 : Personne non asthmatique

Courbe 2 : Limite entre une personne asthmatique et une personne non asthmatique

Cette courbe met en évidence l'écoulement de l'air au travers des bronches. Elle quantifie la qualité de la fonction respiratoire du patient. Un patient asthmatique aura un débit moyen inférieur à 80% de la normale (partie rayée). (1)

L'asthme aux pneumallergènes et l'asthme alimentaire présentent la même symptomatologie, seuls les allergènes diffèrent. D'après une recherche réalisée en 2010* au sujet de l'asthme alimentaire et aux pneumallergènes, il apparaît que la fréquence de l'asthme aux pneumallergènes est supérieure à celle de l'asthme alimentaire.

Le diagnostic peut être complété par des tests cutanés recherchant les différents types d'allergènes impliqués dans cette réaction allergique.

1.1.1.3 - Les allergènes en cause

Les pneumallergènes susceptibles de déclencher des allergies, sont des substances que l'on retrouve dans l'air.

* Dr Ménétrey C., allergologue à l'HME Limoges

Ce sont principalement :

- Les acariens
- Les pollens
- Les moisissures d'intérieur et d'extérieur
- Les poils d'animaux
- La pollution intérieure (tabac, poussière, humidité ...) et extérieure (6)

Il faut également tenir compte des facteurs favorisant l'apparition d'un asthme aux pneumallergènes.

1.1.1.4 – Les facteurs de risque

Ces derniers sont :

- La prématurité : un enfant né prématurément a un risque plus important de développer un asthme aux pneumallergènes à l'âge de 6 ans qu'un enfant né à terme
- La présence d'un terrain atopique chez les parents et/ou la fratrie
- L'environnement de l'enfant : urbain ou tabagique

Des chercheurs avancent que, le fait de manger certains poissons tels que le saumon ou la sardine pendant la grossesse, diminue le risque de développer un asthme chez les futurs nouveau-nés. Ces observations portent sur des familles présentant une atopie familiale. (7)

1.1.1.5 – Le traitement

Le premier des traitements consiste en l'éviction du ou des pneumallergènes en cause.

Si nécessaire, un traitement symptomatologique ou de fond est proposé. Mais, ils restent onéreux et contraignants.

1.1.2 – Les conséquences de l’asthme

En 2009, 5 à 10 % de la population française était asthmatique c'est-à-dire 4 à 5 millions de personnes. (8)

Lorsque l’asthme n’est pas pris en charge correctement, il a des conséquences sur le plan physiologique, économique et social.

1.1.2.1 – A l’échelle individuelle

Les crises d’asthme génèrent des troubles du sommeil, une fatigue, une gêne à l’effort ou encore une absence au travail. La répétition des crises peut être un facteur d’exclusion et d’isolement au sein de la collectivité. (9, 10)

Ces crises ont un impact sur la vie scolaire. L’absentéisme observé en milieu scolaire est essentiellement dû aux réveils nocturnes. Un retard scolaire de 1 à 3 ans concerne 30 % des enfants asthmatiques en général. Il augmente au fil des années pour atteindre 54 % au collège et 61 % au lycée. (10)

Un traitement inadapté de l’asthme favorise une diminution de la réponse aux traitements dilatateurs. (9)

Enfin, une crise d’asthme peut entraîner de graves troubles respiratoires menant dans certains cas à l’asphyxie et à la mort. (9)

1.1.2.2 – A l’échelle de la population

Il a été prouvé que le nombre d’années de vie perdue à cause de l’asthme est similaire à celui résultant du diabète, de la cirrhose du foie ou de la schizophrénie. (11)

Dans les pays industrialisés, des programmes de prise en charge de l’asthme ont permis de réduire la mortalité liée à l’asthme et la gravité de cette maladie.

Néanmoins, les coûts économiques de cette maladie sont considérables. Au niveau mondial, on estime qu'ils dépassent ceux de la tuberculose et de l'infection au VIH/SIDA réunis. (11)

Les politiques de santé tentent de maîtriser ces coûts de santé. Elles ciblent essentiellement le dépistage, la prise en charge plus précoce et surtout la prévention.

1.2 – La prévention de l'asthme

La prévention s'organise à des niveaux différents. La prévention primaire cherche à diminuer l'incidence des nouveaux cas. La prévention secondaire vise à abaisser la prévalence et la tertiaire permet de limiter les complications.

La prévention primaire doit être appliquée chez les enfants considérés à haut risque. Ce sont les enfants ayant au moins un membre de leur famille au premier degré (frère, sœur ou parent), atteint d'une maladie allergique. (12)

Il semblerait que l'allaitement maternel, considéré comme facteur de protection, serait également un maillon de cette prévention. (12)

1.3 - L'immunité passive acquise grâce à l'allaitement maternel

1.3.1 – Pendant la grossesse

Pendant la grossesse, il existe de nombreux échanges entre la mère et son fœtus via le placenta. Le fœtus va développer une immunité passive grâce à ces échanges. Certaines immunoglobulines passent au travers de la barrière placentaire, notamment les immunoglobulines G (IgG). Ce transfert se fait en grande partie au cours du troisième trimestre. Cette immunité passive aide le nouveau-né à lutter contre les infections jusqu'à l'âge de 6 mois.

Cependant, les immunoglobulines E ne passent pas la barrière placentaire. Elles n'interviennent donc pas dans l'immunité passive in utéro, dans le cas d'un asthme aux pneumallergènes.

Dans le cas de l'asthme alimentaire, l'alimentation de la mère pendant la grossesse peut être à l'origine de l'apparition d'un asthme dans l'enfance.

1.3.2 - Pendant l'allaitement maternel

Tout d'abord, il y a une production de colostrum qui débute au cours de la grossesse et se poursuit jusqu'à deux ou trois jours après l'accouchement. C'est une sécrétion mammaire, épaisse de couleur jaune orangée. Puis, il y a la production d'un lait de transition qui va se transformer en un lait maternel mature vers le vingtième jour après l'accouchement.

La composition du lait maternel varie au cours de la tétée. Dans la littérature, on ne retrouve pas de données précises sur le changement de la composition du lait, à partir du moment où il est « mature ».

Des immunoglobulines sont transmises à tous les stades du lait maternel. Le nouveau-né acquiert ainsi une défense immunitaire.

On retrouve en abondance dans le lait maternel une molécule immunosuppressive : le TGF- β . Elle stimule la croissance pulmonaire. Cette molécule immunosuppressive diminue le risque allergène. Les nouveau-nés, grâce au TGF- β , tolèrent les allergènes respirés par leur mère et transmis via le lait. (13,14)

Le lait maternel possède un grand nombre d'avantages pour les nouveau-nés. Cependant, il existe quelques contre-indications à l'allaitement maternel.

1.3.3 – Les avantages et les contre-indications de l’allaitement maternel

1.3.3.1 – Les avantages

Pour l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l’allaitement maternel est le moyen idéal d’apporter aux nourrissons tous les nutriments dont ils ont besoin pour grandir et se développer en bonne santé. L’allaitement exclusif au sein est recommandé jusqu’à l’âge de six mois. (15)

Le lait est adapté à l’immaturité digestive du nouveau-né qui le protège contre les maladies infectieuses et chroniques. (16)

L’allaitement maternel permet un meilleur développement pulmonaire. Les enfants allaités plus de quatre mois au sein ont un profil fonctionnel respiratoire significativement meilleur à l’âge de dix ans que ceux allaités au biberon. Cela est observé même si la mère présente des antécédents d’asthme ou d’allergie. Ce phénomène n’a pas vraiment été expliqué. Il semblerait que la tétée au sein est trois fois plus longue que la tétée au biberon et que la succion nécessite de surmonter une pression trois fois plus forte. (17)

1.3.3.2 – Les contre-indications

Il n’existe que deux contre-indications absolues à l’allaitement maternel. Il s’agit de la séropositivité HIV dans les pays développés et de la galactosémie.

Les contre-indications relatives sont : certaines infections (hépatite B ...) et les addictions (drogues, médicaments, alcool ...). Dans ces situations, la mère fait son choix après avoir reçu des informations sur les risques de transmission.

1.4 – Des études sur le rôle protecteur ou non de l’allaitement maternel

Des études ont été réalisées pour étudier l’influence de l’allaitement au sein sur l’apparition de l’asthme aux pneumallergènes. Les conclusions de ces études sont en contradiction.

1.4.1 – Le lait maternel : un facteur de protection

En 1999, une cohorte de 2187 enfants âgés de 6 ans a été réalisée en Australie par *Oddy H.* (18). Son objectif était d'étudier l'association entre la durée de l'allaitement maternel et le développement de l'asthme chez les enfants de 6 ans. Elle a conclu qu'un allaitement maternel d'une durée minimum de 4 mois réduirait le risque d'apparition de l'asthme.

1.4.2 – Le lait maternel : un facteur de risque

En 2001, une cohorte de 1037 enfants nés entre Avril 1972 et Mars 1973 a été réalisée en Nouvelle-Zélande par *Sears* (19). Son objectif était d'étudier les effets de l'allaitement maternel à long terme. L'évaluation des sujets a eu lieu à partir de l'âge de trois ans jusqu'à vingt six ans, tous les cinq ans, par l'intermédiaire de questionnaires. Elle a conclu qu'en cas d'allaitement maternel, le risque de développer une sensibilisation est multiplié par 1,94 à l'âge de treize ans et le risque d'être asthmatique est multiplié par 2,40 à l'âge de neuf ans.

Devant une telle divergence de résultats, il apparaît intéressant de vérifier la validité de ces études.

Les études épidémiologiques mettent en évidence et évaluent la force du lien entre des maladies et des facteurs susceptibles de les induire ou de s'en protéger.

2 – LES ETUDES ETIOLOGIQUES ET LES META-ANALYSES

Pour étudier un lien de causalité, il existe deux types d'étude :

- Les études de cohorte
- Les études cas-témoin

Souvent, la mise en commun de plusieurs études est nécessaire pour tirer des conclusions plus solides.

2.1 – Les études de cohorte

Ce sont des études prospectives, dans lesquelles la population est exposée ou non à un facteur. Elles débutent avant la survenue de la maladie.

Elles fournissent plusieurs données et permettent de faire des analyses statistiques précises :

- Elles définissent un taux d'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas.
- Elles permettent le calcul d'un risque relatif (RR) qui définit la force d'association entre la présence d'un facteur et la survenue d'une maladie.

Elles sont bien adaptées pour étudier les risques et les expositions rares, plusieurs maladies ou encore la séquence exposition-maladie.

De plus, elles possèdent un très faible risque de biais de sélection et de mémorisation.

Cependant, elles manquent de pertinence pour étudier les maladies rares ou les maladies qui sont la conséquence de plusieurs expositions. Leur coût est élevé. Une longue période de latence est nécessaire à leur réalisation et elles peuvent poser des problèmes éthiques.

Les études de cohorte peuvent être rétrospectives.

2.2 – Les études cas-témoins

Elles sont rétrospectives, c'est-à-dire que l'enquête est réalisée après la survenue de la maladie.

Elles comparent un groupe de malades et un groupe de non-malades. Elle recherche en amont une exposition à un facteur de risque.

Ces études sont bien adaptées pour étudier les maladies rares, mais également plusieurs facteurs de risque. Elles ont un coût faible et une rapidité d'exécution. De plus, la taille de l'échantillon nécessaire reste modérée.

Cependant, elles ne sont pas pertinentes pour étudier des expositions rares, plusieurs maladies ou encore la séquence exposition-maladie. Il n'est pas possible de calculer de taux d'incidence comme avec les études de cohorte.

Elles peuvent être sujettes à des erreurs systématiques que l'on appelle des biais. Ils se retrouvent dans la démarche et/ou l'analyse des résultats.

Les études cas-témoins permettent de calculer un odds-ratio (OR) qui peut être assimilé au RR.

La majorité des études sur les facteurs de risque ou de protection sont initiées à partir d'une différence significative retrouvée entre deux groupes et observée grâce à des études transversales descriptives.

2.3 – Les exigences d'un résultat solide

2.3.1 – Un risque relatif ou un Odds ratio significatifs

Le risque relatif (RR) ou l'odds ratio (OR) permettent de connaître la force et le degré de signification de l'association.

Qu'il s'agisse d'un RR ou d'un OR la signification du résultat obtenu est identique (20) :

- S'il est égal à un, il n'existe aucune relation entre les deux paramètres
- S'il est supérieur à un, le facteur en présence est un facteur de risque
- S'il est inférieur à un, il s'agit d'un facteur de protection

Cependant, pour savoir s'il existe réellement une relation entre une maladie ou un évènement et un facteur, il est important de connaître leur intervalle de confiance (IC) des résultats.

Il permet d'avoir un avis sur la solidité des chiffres avancés :

- S'il comprend la valeur 1, les résultats observés peuvent être liés aux fluctuations dues au hasard, il n'y a donc pas d'association entre l'exposition et la survenue de la maladie.
- S'il ne comprend pas la valeur 1, on peut conclure que l'association entre l'exposition et la maladie est réelle et donc qu'elle est significative. (20)

2.3.2 – Le calcul du nombre de sujets nécessaires à l'étude

Le calcul du nombre de sujets nécessaires se fait à partir de formules, qui prennent en compte :

- L'hypothèse alternative
- L'estimation du pourcentage ou du RR / OR ou de la différence attendus entre les groupes
- Les risques d'erreur : α et β (21)
 - ✓ Le risque de première espèce α est généralement égal à 5%. Il correspond au pourcentage de risque de conclure que l'hypothèse alternative est juste alors qu'elle est en réalité fausse.
 - ✓ Le risque de seconde espèce β dont on déduit la puissance de l'étude ($1 - \beta$) correspond au risque de conclure que l'hypothèse alternative est fausse alors qu'en réalité elle est juste.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est rarement détaillé dans les études.

2.4 – Le niveau de preuve d’une étude

La Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré un référentiel synthétisant des niveaux de preuves des différents types d’étude.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)
Niveau 1 (NP1) <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d’essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées
Niveau 2 (NP2) <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte
Niveau 3 (NP3) <ul style="list-style-type: none"> • Études Cas-témoin
Niveau 4 (NP4) <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas

Extrait du référentiel de la Haute Autorité de Santé

2.5 – La méta-analyse

La mise en commun des résultats de plusieurs études est réalisée grâce à une méta-analyse. Il existe deux types de méta-analyse :

- La méta-analyse quantitative qui consiste à regrouper des données issues d’études comparables et à les analyser à nouveau.

- La méta-analyse qualitative est une démarche scientifique rigoureuse de revue critique de la littérature (22). Elle tire ses conclusions après l'analyse d'un groupe d'études autour d'un même sujet.

2.5.1 – La méta-analyse qualitative

Pour regrouper les différents résultats afin d'émettre une conclusion sur un problème étudié, il faut au préalable : (22)

- Définir un modèle. Il s'agit du cadre qui va préciser l'objet de la recherche. Il donne les paramètres menant à l'inclusion et à l'exclusion des études dans la méta-analyse souhaitée.
- Inclure ou exclure des études publiées grâce à différents tris qui seront définis au préalable.
- Lister les critères qui sont à analyser dans les différents types d'études.
- Analyser chaque étude à l'appui de grille de lecture précédemment construite.

2.5.2 – La lecture critique d'article

La lecture critique d'article permet de juger de la solidité des résultats des différentes publications. Cette solidité va dépendre de la rigueur de la méthodologie employée et de l'analyse effectuée.

Les différents critères évalués sont :

- L'objectif qui présente le type d'information recherchée. Il peut y avoir des objectifs secondaires.

- L'hypothèse : elle doit être précise et en accord avec l'objectif de l'étude. Elle présente :
 - ✓ La caractéristique de santé étudiée et la population cible,
 - ✓ Le critère de jugement qui est en lien avec l'évènement ou à la situation supposée être le résultat de l'influence du facteur étudié. Il doit être pertinent par rapport à l'hypothèse et mesurable. Il peut y avoir plusieurs critères de jugement s'il existe des hypothèses secondaires,
 - ✓ Le ou les facteur(s) étudié(s) qui est (sont) clairement défini(s). Ce(s) facteur(s) doit (doivent) être recensé(s) et/ou mesuré(s) de façon identique dans les différents groupes.
- Le type d'étude qui doit être approprié à la question posée et à l'hypothèse. Une étude peut analyser un ou plusieurs facteur(s).
- La définition de la population et des sujets étudiés. Les échantillons doivent être comparables. Les critères d'inclusion et d'exclusion définissent la population étudiée. La prise en charge et le suivi sont à préciser. Les perdus de vue sont à prendre en compte dans les études de cohorte et doivent être inférieur à 20%.
- Les biais sont envisagés et/ou contrôlés. Ils correspondent à une erreur systématique qui se glisse dans une enquête lorsque les données utilisées ne sont pas celles qui auraient dû être analysées. il existe trois grands types de biais :
 - ✓ Les biais de sélection : ils posent le problème de la non représentativité de l'échantillon ou peuvent se retrouver lors de la constitution des différents groupes. (23)
 - ✓ Les biais d'information : ils sont dus à l'utilisation de mauvaises informations (23). Ces données erronées peuvent être dues à des problèmes de mémoire, à des mensonges ou à des incompréhensions sur les questions posées.
 - ✓ Les biais de confusion : ils sont dus à la non prise en compte d'un ou de plusieurs facteurs (tiers facteurs) statistiquement liés à la fois à la maladie et au facteur de risque. Ils doivent être pris en compte dans la construction de l'étude ou dans son analyse. (23)

- Les précisions apportées sur :
 - ✓ L'OR ou le RR et, pour les estimations, sur l'IC
 - ✓ Les tests statistiques utilisés
 - ✓ Le degré de significativité « p » lorsque H0 est rejetée
 - ✓ L'indice de Bonferroni qui réduit le risque alpha quand, pour un objectif, on réalise plusieurs comparaisons (division de l'alpha par le nombre de tests à réaliser). (24)

**PROCOLE DE LA REVUE DE
LITTERATURE**

1 – JUSTIFICATION DE LA REVUE DE LITTÉRATURE

L'asthme est une pathologie de plus en plus fréquente dans notre société. Ces retombées économiques et sociales sont très importantes.

Une prévention primaire efficace pourrait réduire l'incidence de nouveaux patients asthmatiques. Certains auteurs pensent que cette prévention consiste en un allaitement maternel des nouveau-nés.

Dans la littérature actuelle, les conclusions sur l'effet de l'allaitement maternel à propos de l'apparition de l'asthme aux pneumallergènes sont divergentes.

Nous en venons à la problématique suivante :

Que doit-on penser de l'influence réelle de l'allaitement maternel sur l'asthme aux pneumallergènes : est-il ou non un facteur de protection de l'asthme aux pneumallergènes ?

2 – OBJECTIF ET HYPOTHESE

2.1 – Objectif

L'objectif principal est d'effectuer une méta-analyse qualitative afin de statuer sur l'effet protecteur ou non de l'allaitement maternel vis-à-vis de l'asthme aux pneumallergènes.

2.2 – Hypothèse

Les études publiées sur l'effet de l'allaitement maternel vis à vis de l'apparition de l'asthme aux pneumallergènes n'ont pas toutes la même solidité.

3 - METHODOLOGIE

La stratégie utilisée pour cette méta-analyse s'est déroulée selon trois grandes étapes.

3.1 – Le recensement des documents

3.1.1 – Les documents pris en compte

Nous avons recherché des documents originaux, des documents ayant subi une transformation et des synthèses d'articles scientifiques issues d'un processus documentaire. La littérature grise (documents publiés pour un public restreint comme par exemple, un mémoire ou un exposé dans un colloque) a également été utilisée.

3.1.2 – Les outils et les moyens de recherche

3.1.2.1 – La sollicitation de ressources expertes

Afin de regrouper le maximum d'articles sur le sujet nous concernant, nous avons sollicité des pédiatres ou des allergologues référents :

- Dr. WANIN S. : Pédiatre, allergologue et pneumologue à l'hôpital Necker-enfants malades à Paris.
- Dr. DEBLIC J. : Pédiatre dans le service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques à l'hôpital Necker-enfants malades à Paris. Auteur de « Allergologie pédiatrique »
- Dr. DESCHILDRE A. : Pédiatre dans le service d'allergologie-pneumologie pédiatrique au CHRU de Lille (hôpital Jeanne de Flandre).

3.1.2.2 – Les recherches personnelles

La recherche bibliographique a été menée avec l'aide de la documentaliste de la bibliothèque universitaire de Limoges.

- Les bases de données

Elles ont été consultées à la bibliothèque universitaire de médecine de Limoges. Nous avons utilisé Pubmed, Scopus et CisMef.

- Les mots clefs

Les mots clefs qui ont orientés les recherches ont été :

- Allaitement maternel / Breastfeeding
- Asthme / Asthma
- Pneumallergènes / Aeroallergens
- Atopie / Atopy
- Maladies allergiques / Allergic disease

La consultation des articles nous a permis dans un second temps, d'utiliser d'autres mots clefs :

- Hypersensibilité / Hypersensitivity
- Facteur de risque / Risk factor
- Facteur de protection / Protection factor
- Eczéma / Eczema

Le site de l'INSERM, le MeSH (Medical Subject Headings) a servi à la traduction anglaise des mots clés.

La recherche a débuté avec les mots simples qui ont ensuite été associés afin d'affiner l'investigation.

3.1.3 – La durée de l'étude

Le recensement et l'analyse des documents a débuté en 2010 et s'est terminée en Janvier 2011.

3.2 – Les inclusions et les exclusions

3.2.1 – Le premier tri : inclusion – exclusion

Il a porté sur le ou les auteurs, la date et le lieu de parution du document.

Depuis la réalisation de la première étude en 1936, les publications innovantes sur le sujet datent des années 2000. Pour cette raison, nous avons pris les études publiées au cours des dix années précédentes.

3.2.2 - La lecture critique des articles

Elle a débuté par la lecture du résumé qui a consolidé l'inclusion.

Les grilles de lecture qui ont été utilisées ont fortement été inspirées de celles de *L.R. Salmi* (Annexe I et II). Des critères ont été rajoutés pour affiner l'analyse. Ils ont été signalés par un astérix (*).

L'évaluation de chaque critère a permis d'attribuer un niveau de haute qualité (critère présent, précisément énoncé ou correctement traité).

La cotation a été effectuée comme suit :

- Niveau de qualité élevée : +++
- Niveau de qualité modérée : ++

- Niveau de qualité médiocre : +

A l'issue de la lecture critique d'article, le pourcentage de chaque niveau de qualité des critères (29 pour les cohortes et 27 pour les cas-témoins) ainsi que les forces et faiblesses de l'étude ont été relevés.

Les grilles de lecture des études de cohorte et de cas-témoins ont été présentées en annexe (Annexe III et IV).

3.3 – L'analyse

Dans l'appréciation du niveau de qualité des critères, tous sont considérés comme ayant la même valeur. Cependant, certains sont plus importants que d'autres pour juger de la solidité de la conclusion de l'étude.

3.3.1 – Le niveau de solidité de l'étude

Il a donc été également apprécié avec :

- La présence des biais et/ou de leur prise en compte
- Les forces et les faiblesses de l'étude
- L'IC

Trois niveaux de solidité ont été définis selon :

- Niveau de solidité III :

Etude dont les résultats sont relativement fiables. Une étude sera jugée de ce niveau lorsque :

- ✓ Plus de 50 % des critères sont de qualité élevée,
- Et,**
- ✓ Les biais importants sont complètement pris en compte,
- Et,**
- ✓ L'IC ne comprend pas la valeur « 1 »

- Niveau de solidité II :

Etude dont les résultats sont moyennement fiables. Une étude sera jugée de ce niveau lorsque :

- ✓ Le pourcentage de critères avec une qualité élevée est compris entre 25 et 50 %,

Et,
- ✓ Le pourcentage de critères avec une qualité modérée est supérieur à 25 %,

Et/ou,
- ✓ Les biais sont partiellement pris en compte,

Et,
- ✓ L'IC ne comprend pas la valeur « 1 »

- Niveau de solidité I :

Etude dont les résultats sont extrêmement discutables. Une étude sera jugée de ce niveau lorsque :

- ✓ Le pourcentage de critères avec une qualité élevée est inférieur ou égal à 50 %

Et,
- ✓ Le pourcentage de critères avec une qualité modérée est inférieur ou égal à 25 %,

Et/ou,
- ✓ Il existe des biais importants non pris en compte,

Et/ou
- ✓ L'IC comprend la valeur « 1 »

3.3.2 – La méta-analyse

Le modèle utilisé a été le suivant :

La prise en compte de toutes les études analytiques et d'observation portant sur le sujet de l'asthme et de l'allaitement maternel.

La mise en commun des résultats a été présentée sous forme d'un diagramme.

RESULTATS

1 – LE PREMIER TRI

1.1 – Les exclusions

203 études ont été exclues car leur contenu ne répondait pas au modèle de la méta-analyse défini précédemment.

Beaucoup ne prenaient en compte qu'un signe (les sifflements) pour étudier l'asthme.

11 études ont été exclues en raison de leur date de parution antérieure à 1990 (Annexe V). Enfin, pour une étude de 1995, seul le résumé a pu être obtenu (25).

1.2 – Les inclusions

Toutes les études incluses dans cette revue de la littérature ont été recensées dans le tableau suivant.

Etude	Titre	Date	Auteurs	Source	Objectif principal	Objectif secondaire
a.	Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial	2007	<i>Kramer MS.</i>	BMJ	Montrer l'efficacité d'un allaitement maternel exclusif et prolongé sur le risque d'asthme et d'allergie à l'âge de 6,5 ans.	
b.	L'allaitement maternel et l'asthme : une cohorte de six ans basée sur la population	2007	<i>Fredriksson P.</i>	Biomed central	Evaluer les relations entre les expositions environnementales et d'autres déterminants sur la santé des enfants.	
c.	Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults : a longitudinal study.	2002	<i>Sears M.</i>	The lancet	Etudier les effets de l'allaitement maternel à long terme.	
d.	Association between breastfeeding and asthma in 6 years old children : finding of a prospective birth cohort study	1999	<i>Oddy H.</i>	BMJ	Etudier l'association entre la durée de l'allaitement maternel et le développement de l'asthme chez les enfants de 6 ans.	

e.	Breastfeeding and asthma in young children	2001	<i>Dell S.</i>	Arch pediatr adolesc med	Evaluer l'association entre l'allaitement maternel et l'apparition d'un asthme aux pneumallergènes chez le jeune enfant.	
f.	Infant feeding, wheezing, and allergy : a prospective study	1993	<i>Burr M.</i>	Archives of disease in childhood	Examiner la possibilité que les protéines du lait de vache pour les nourrissons à haut risque d'allergie réduit l'incidence de l'asthme.	Observer la relation entre divers autres facteurs et le développement de symptômes respiratoires durant l'enfance (on a retrouvé comme autre facteur : l'allaitement maternel).
g.	Breastfeeding and allergic diseases in infants – a prospective birth cohort study	2002	<i>Kull I.</i>	Archives of disease in childhood	Etudier l'effet de l'allaitement maternel sur les maladies allergiques à l'âge de 2 ans.	
h.	Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life.	2004	<i>Kull I.</i>	J Allergy Clin Immunol	Etudier l'effet de l'allaitement maternel sur l'asthme et la sensibilisation aux aéroallergènes chez les enfants jusqu'à 4 ans.	

2 – PRESENTATION ET LECTURE CRITIQUE DES ETUDES RECENSEES

2.1 – Etude a. : étude de Kramer MS.

2.1.1 – Présentation

En 2007, une étude de **cohorte** de 17 046 nourrissons a été réalisée en Biélorussie par *Kramer MS.* (26)

Son objectif était : « **Déterminer si l'allaitement maternel exclusif et prolongé réduit le risque d'asthme et d'allergies chez les enfants à l'âge de 6,5 ans** ».

2 groupes ont été constitués : l'un où l'allaitement maternel exclusif était encouragé et l'autre où le mode d'allaitement été laissé au libre choix (maternel – mixte – artificiel).

Elle a conclu que **l'allaitement maternel exclusif et prolongé n'offre pas de protection contre l'asthme et l'allergie.**

2.1.2 – Lecture critique

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif	Oui		+++	
Présence de l'hypothèse		Non	+	
Cohérence entre hypothèse et type d'étude	Ne sais pas		+	
Précision du facteur étudié *	Oui		++	La promotion de l'allaitement maternel
Précision du critère de jugement *	Oui		++	L'asthme et les allergies

PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion	Oui		+++	Nourrissons en bonne santé, nés à terme avec un poids de naissance >2 500 g
Nombre de sujets adapté	Oui		++	Pas de précision sur le calcul
Définition du suivi des patients	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Questionnaires • Consultation médicale à 6,5 ans
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • 81,5 % de réponses • Pas de précisions
Précision de la méthode diagnostique de la maladie	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Questionnaires • Tests cutanés
Age des patients au moment du diagnostic*	Oui		+++	
Prise en compte de l'atopie dans la famille *		Non	+	
Prise en compte des naissances prématurées *	Oui		+++	
Prise en compte d'un environnement à risque *		Non	+	
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *	Oui		+++	
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *	Oui		+++	
CONDUITE DE L'ETUDE				
Suivi des patients identique et régulier	Oui		++	
Mesure fiable des effets observés	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'EFR • Tests cutanés adaptés • Pas de précision sur un suivi en aveugle
Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes		Non	+	Retrait sans précision de 6 polycliniques dont 3 avaient des résultats aux tests cutanés anormalement élevés !
ANALYSE INFERENTIELLE				
Prise en compte des biais		Non	+	
Risque relatif / Odds ratio *	Oui		+++	OR = 1,2
Intervalle de confiance *	Oui		+	IC = 0,7 – 1,6.
Précision sur les tests statistiques	Oui		+++	

Indice de Bonferroni (α) *	Oui		+++	Utilisation non nécessaire
Prise en compte du suivi		Non	+	
Prise en compte des perdus de vue/refus *		Non	+	
Cohérence de la conclusion avec les résultats *	Oui		+++	
Discussion des auteurs sur les résultats	Oui		++	Discussion incomplète
AUTRES ELEMENTS				
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *			+++	

CONCLUSION

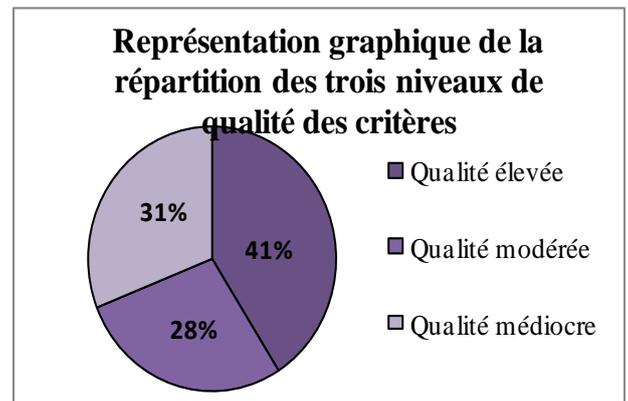
Pourcentage de niveau de qualité élevée : 41 %

Pourcentage de niveau de qualité modérée : 28 %

Pourcentage de niveau de qualité médiocre : 31 %

Forces et faiblesses de l'étude :

- **Force :**
 - Population à grande échelle
- **Faiblesses :**
 - Pas d'hypothèse
 - Enorme biais de sélection pour étudier l'allaitement maternel
 - Biais de confusion : l'environnement et l'existence d'une atopie familiale ne sont pas pris en compte
 - Diagnostic incomplet de l'asthme, il n'y a pas d'EFR
 - Retrait sans explication de polycliniques dont les résultats d'allergie sont trop élevés
 - Près de 20 % de perdus de vue
 - Les intervalles de confiance comprennent la valeur « 1 »
 - Discussion peu développée



2.2 – Etude b. : étude de Fredriksson P.

2.2.1 - Présentation

En 2007, une **cohorte** de 1984 enfants âgés de sept à quatorze ans a été réalisée en Finlande par *Fredriksson P.* (27)

Son objectif était : « **Evaluer les relations entre les expositions environnementales et d'autres déterminants et la santé des enfants** ».

Les sujets étudiés étaient tous allaités au sein. Une répartition en cinq catégories a été réalisée en fonction de la durée d'allaitement exclusif (entre 0 et 3 mois ; entre 4 et 6 mois ; entre 7 et 9 mois ; entre 9 et 12 mois et supérieur à 12 mois).

Elle a conclu que **l'allaitement maternel de moins de 4 mois augmente le risque d'asthme et de symptômes respiratoires chroniques.**

2.2.2 – Lecture critique

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif	Oui		+++	
Présence de l'hypothèse		Non	+	
Cohérence entre hypothèse et type d'étude	Ne sais pas		+	
Précision du facteur étudié *	Oui		+++	Durée de l'allaitement maternel
Précision du critère de jugement *	Oui		+++	L'asthme
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion	Oui		++	Tous les enfants de la ville d'Espoo nés entre le 1 ^{er} janvier 1984 et le 31 décembre 1989 Critères d'exclusion ?
Nombre de sujets adapté	Oui		++	Pas de précision sur le calcul

Définition du suivi des patients	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Questionnaires
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • 80,3% de réponses • Pas de précisions
Précision de la méthode diagnostique de la maladie	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic par un médecin
Age des patients au moment du diagnostic*	Oui		+++	
Prise en compte de l'atopie dans la famille *	Oui		++	
Prise en compte des naissances prématurées *		Non	+	
Prise en compte d'un environnement à risque *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Tabac • Pas de prise en compte de l'environnement urbain
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *	Oui		+++	Répartie en 5 catégories
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *	Oui		+++	
CONDUITE DE L'ETUDE				
Suivi des patients identique et régulier	Oui		++	Pas de notion sur le suivi médical. On ne sait donc pas s'il a été identique
Mesure fiable des effets observés		Non	+	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de définition des méthodes diagnostiques des médecins • Pas d'EFR • Pas de tests cutanés • Pas de précision sur un suivi en aveugle
Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes	Oui		++	Retrait sans explication de 51 enfants dont la durée de l'allaitement n'était pas précisée
ANALYSE INFERENCELLE				
Prise en compte des biais		Non	+	
Risque relatif / Odds ratio *	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Allaitement < à 4 mois : OR = 1,03 • Allaitement > à 6 mois : OR = 1,10
Intervalle de confiance *	Oui		+	<ul style="list-style-type: none"> • Allaitement < à 4 mois : IC = 1,00 – 1,05 • Allaitement > à 6 mois : IC = 0,92 – 1,32

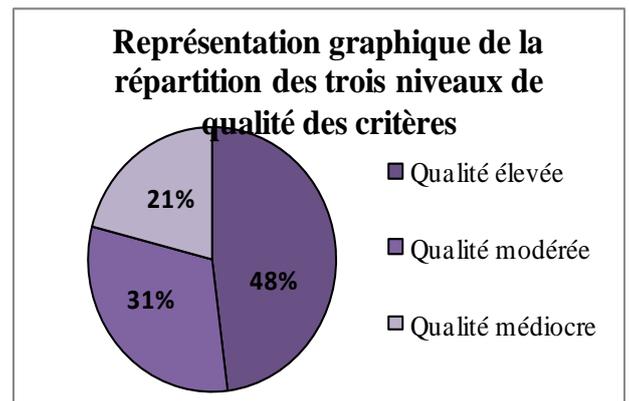
Précision sur les tests statistiques	Oui		+++	
Indice de Bonferroni (α) *	Oui		+++	Utilisation non nécessaire
Prise en compte du suivi	Oui		+++	
Prise en compte des perdus de vue/refus dans les résultats *	Oui		+++	
Cohérence de la conclusion avec les résultats *	Oui		+++	
Discussion des auteurs sur les résultats	Oui		++	Discussion incomplète
AUTRES ELEMENTS				
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *			+++	

CONCLUSION

Pourcentage de niveau de qualité élevée : 48 %

Pourcentage de niveau de qualité modérée : 31 %

Pourcentage de niveau de qualité médiocre : 24 %



Forces et faiblesses de l'étude :

- **Force :**
 - Répartition des groupes d'allaitement maternel en plusieurs périodes bien précises
- **Faiblesses :**
 - Pas d'hypothèse
 - Biais de confusion : l'atopie chez les frères et sœurs, la prématurité et l'environnement urbain ne sont pas pris en compte
 - Biais d'information : si des informations manquent sur l'asthme, les patients sont directement considérés comme non asthmatiques
 - Diagnostic incomplet de l'asthme : pas d'EFR ni de tests cutanés
 - Près de 20 % de perdus de vue
 - Les intervalles de confiance comprennent la valeur « 1 »
 - Discussion imprécise

2.3 – Etude c. : étude de Sears M.

2.3.1 – Présentation

En 2002, une **cohorte** de 1037 enfants nés entre Avril 1972 et Mars 1973 a été réalisée en Nouvelle-Zélande par *Sears M.* (28)

Son objectif était : « **Etudier les effets de l'allaitement maternel à long terme** ». L'évaluation des sujets a eu lieu à partir de l'âge de trois ans jusqu'à vingt six ans.

2 groupes ont été constitués : l'un où les enfants étaient allaités au sein et l'autre où ils étaient nourris au biberon.

Elle a conclu que **l'allaitement maternel ne serait pas un facteur de protection mais serait peut être un facteur de risque dans l'apparition de l'asthme aux pneumallergènes.**

2.3.2 – Lecture critique

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif	Oui		+++	
Présence de l'hypothèse	Oui		+++	L'allaitement maternel protège du développement de l'asthme et des allergies dans l'enfance
Cohérence entre hypothèse et type d'étude	Oui		+++	
Précision du facteur étudié *		Non	+	
Précision du critère de jugement *		Non	+	
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion	Oui		++	Enfants nés à l'hôpital du Queen Mary et résident dans la province d'Otago à l'âge de 3 ans. Critères d'exclusion ?
Nombre de sujets adapté	Oui		++	Pas de précision sur le calcul

Définition du suivi des patients	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Questionnaires à 3, 5, 7, 11, 13, 15, 18, 21 et 26 ans • Tests cutanés à 13 et 21 ans • EFR à partir de 9 ans
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • 91 % de réponses • Pas de précisions
Précision de la méthode diagnostique de la maladie	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique • Tests cutanés • EFR
Age des patients au moment du diagnostic*	Oui		+++	
Prise en compte de l'atopie dans la famille *	Oui		+++	
Prise en compte des naissances prématurées *		Non	+	
Prise en compte d'un environnement à risque *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Tabac • Pas de prise en compte de l'environnement urbain
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *	Oui		+++	Documentée à l'âge de 3 ans
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *	Oui		+++	<p>Les enfants ayant reçu un complément durant les 3 – 4 premiers jours de vie sont en minorités</p> <p>Les patients ayant eu un allaitement maternel discontinu sont entrés dans le groupe de l'allaitement artificiel</p>
CONDUITE DE L'ETUDE				
Suivi des patients identique et régulier	Oui		+++	
Mesure fiable des effets observés	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Tests cutanés adaptés • Suivi en aveugle
Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes		Non	+	
ANALYSE INFERENTIELLE				
Prise en compte des biais		Non	+	
Risque relatif (RR) / Odds ratio (OR)*	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • A 9 ans : 2,54 • A 11 ans : 2,23 • A 13 ans : 2,93 • A 15 ans : 1,69

				<ul style="list-style-type: none"> • A 18 ans : 1,68 • A 21 ans : 1,50 • A 26 ans : 1,74
Intervalle de confiance (IC)*	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • A 9 ans : 1,45 – 4,44 • A 11 ans : 1,42 – 3,52 • A 13 ans : 1,83 – 4,69 • A 15 ans : 1,17 – 2,45 • A 18 ans : 1,15 – 2,47 • A 21 ans : 1,06 – 2,13 • A 26 ans : 1,26 – 2,40
Précision sur les tests statistiques	Oui		+++	
Indice de Bonferroni (α) *	Oui		+++	Utilisation non nécessaire
Prise en compte du suivi	Oui		+++	
Prise en compte des perdus de vue/refus dans les résultats		Non	+	
Cohérence de la conclusion avec les résultats *	Oui		+++	
Discussion des auteurs sur les résultats	Oui		+++	
AUTRES ELEMENTS				
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *			+++	

CONCLUSION

Pourcentage de niveau de qualité élevée : 66 %

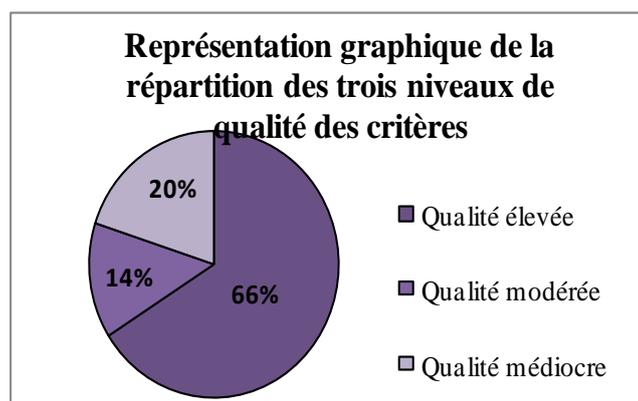
Pourcentage de niveau de qualité modérée : 14 %

Pourcentage de niveau de qualité médiocre : 20 %

Forces et faiblesses de l'étude :

- **Forces :**

- Longue durée de suivi (jusqu'à l'âge de 26 ans) et suivi régulier
- Méthodes de diagnostic fiable
- Résultats aux différents stades du suivi



- **Faiblesses :**
 - Facteur étudié et critère de jugement non présentés
 - Biais de confusion : prématurité et environnement urbain non pris en compte
 - Retrait des patients non expliqué mais le pourcentage de perdus de vue est correct

2.4 – Etude d. : étude de Oddy H.

2.4.1 – Présentation

En 1999, une **cohorte** de 2187 enfants âgés de 6 ans a été réalisée en Australie par *Oddy H.* (29)

Son objectif était : « **Etudier l'association entre la durée de l'allaitement maternel et le développement de l'asthme chez les enfants de 6 ans** ».

Tous les sujets étaient allaités au sein. La répartition des groupes s'est faite en fonction de la durée de l'allaitement maternel exclusif (3, 4, 5 ou 6 mois)

Elle a conclu qu'**un allaitement maternel d'une durée minimum de 4 mois réduit le risque d'apparition de l'asthme à l'âge de 6 ans.**

2.4.2 – Lecture critique

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif	Oui		+++	
Présence de l'hypothèse	Oui		+++	L'allaitement maternel peut être un déterminant important de la réponse immunitaire
Cohérence entre hypothèse et type d'étude	Oui		+++	
Précision du facteur étudié *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de l'allaitement maternel

Précision du critère de jugement *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> L'asthme
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion	Oui		++	Grossesses se déroulant à l'hôpital King Edward Memorial et dans les cabinets privés Critères d'exclusion ?
Nombre de sujets adapté	Oui		++	Pas de précision sur le calcul
Définition du suivi des patients	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> A 1 an : questionnaire A 6 ans : questionnaire Puis tests cutanés
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> 91 % de réponses Très précis
Précision de la méthode diagnostique de la maladie	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic par un médecin Tests cutanés
Age des patients au moment du diagnostic*	Oui		+++	
Prise en compte de l'atopie dans la famille *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> Atopie parentale Pas de prise en compte chez les frères et/ou sœurs
Prise en compte des naissances prématurées *	Oui		+++	
Prise en compte d'un environnement à risque *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> Tabac Pas de prise en compte de l'environnement urbain
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *	Oui		+++	A partir du moment où l'on introduit un autre type de lait, on considère que l'allaitement maternel est terminé
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *	Oui		+++	
CONDUITE DE L'ETUDE				
Suivi des patients identique et régulier	Oui		+++	
Mesure fiable des effets observés	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> Tests cutanés adaptés Pas d'EFR Pas de précision sur un suivi en aveugle
Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes	Oui		++	124 enfants ont espacé leur suivi ou se sont retirés

ANALYSE INFERENCELLE												
Prise en compte des biais		Non	+									
Risque relatif (RR) / Odds ratio (OR) *	Oui		+++	Pour un arrêt de l'AM exclusif à : <ul style="list-style-type: none"> • 3 mois : 1,20 • 4 mois : 1,25 • 5 mois : 1,21 • 6 mois : 1,26 								
Intervalle de confiance (IC)*	Oui		+	Pour un arrêt de l'AM exclusif à : <ul style="list-style-type: none"> • 3 mois : 0,98 – 1,34 • 4 mois : 0,94 – 1,40 • 5 mois : 0,99 – 1,47 • 6 mois : 0,97 – 1,45 								
Précision sur les tests statistiques	Oui		+++									
Indice de Bonferroni (α) *	Oui		+++	Utilisation non nécessaire								
Prise en compte du suivi	Oui		+++									
Prise en compte des perdus de vue /refus *	Oui		+++									
Cohérence de la conclusion avec les résultats *		Non	+	D'après les résultats, le risque est diminué à partir de 3 mois et non 4 comme le dit la conclusion								
Discussion des auteurs sur les Résultats	Oui		++	Discussion incomplète								
AUTRES ELEMENTS												
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *			+++									
CONCLUSION												
<p>Pourcentage de niveau de qualité élevée : 55 % Pourcentage de niveau de qualité modérée : 34 % Pourcentage de niveau de qualité médiocre : 11 %</p> <p>Forces et faiblesses de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forces : 0 												
<div style="text-align: center;"> <p>Représentation graphique de la répartition des trois niveaux de qualité des critères</p> <table border="1"> <caption>Données du graphique circulaire</caption> <thead> <tr> <th>Niveau de qualité</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Qualité élevée</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>Qualité modérée</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Qualité médiocre</td> <td>11%</td> </tr> </tbody> </table> </div>					Niveau de qualité	Pourcentage	Qualité élevée	55%	Qualité modérée	34%	Qualité médiocre	11%
Niveau de qualité	Pourcentage											
Qualité élevée	55%											
Qualité modérée	34%											
Qualité médiocre	11%											

- **Faiblesses :**
 - Biais de confusion : l'atopie chez les frères et/ou sœurs et l'environnement urbain ne sont pas pris en compte
 - Résultats très mal présentés
 - Les intervalles de confiance comprennent la valeur « 1 »
 - La conclusion n'est pas cohérente avec les résultats obtenus

2.5 – Etude e. : étude de Dell S.

2.5.1 – Présentation

En 2001, une **cohorte** de 2184 enfants de douze à vingt-quatre mois a été réalisée au Canada par *Dell S.* (30)

Son objectif était : « **Evaluer l'association entre l'allaitement maternel et l'apparition d'un asthme aux pneumallergènes chez le jeune enfant** ».

Les sujets ont été répartis en 4 groupes : pas d'allaitement maternel ou AM de moins de 2 mois ; AM entre 2 et 6 mois ; AM entre 7 et 9 mois et AM de plus de 9 mois.

Elle a conclu que **l'allaitement maternel semble être un facteur de protection contre l'apparition de l'asthme.**

2.5.2 – Lecture critique

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif	Oui		+++	
Présence de l'hypothèse	Oui		+++	L'allaitement maternel peut offrir une certaine protection contre l'apparition de l'asthme en diminuant la sensibilité allergique et/ou en modulant le système immunitaire du nourrisson

Cohérence entre hypothèse et type d'étude	Oui		+++	
Précision du facteur étudié *	Oui		++	• Durée de l'allaitement maternel
Précision du critère de jugement *		Non	+	
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion	Oui		++	Enfants présents dans la base de données de l'enquête nationale au Canada Critères d'exclusion ?
Nombre de sujets adapté	Oui		++	Pas de précision sur le calcul
Définition du suivi des patients	Oui		++	• Questionnaires
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue	Oui		++	• 86 % de réponses • Pas de précisions
Précision de la méthode diagnostique de la maladie	Oui		++	• Diagnostic de l'asthme par des médecins
Age des patients au moment du diagnostic*		Non	+	
Prise en compte de l'atopie dans la famille *	Oui		++	• Atopie parentale • Pas de prise en compte chez les frères et/ou sœurs
Prise en compte des naissances prématurées *	Oui		+++	
Prise en compte d'un environnement à risque *	Oui		++	• Tabac • Pas de prise en compte de l'environnement urbain
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *	Oui		+++	Répartie en 4 niveaux
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *		Non	+	
CONDUITE DE L'ETUDE				
Suivi des patients identique et régulier		Ne sais pas	+	
Mesure fiable des effets observés		Non	+	• Pas d'EFR • Pas de tests cutanés • On ne connaît pas les méthodes diagnostiques des médecins • Pas de précision sur un suivi en aveugle

Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes	Oui		++	Les perdus de vue ou les patients pour lesquels il manquait des données ont été exclus								
ANALYSE INFERENTIELLE												
Prise en compte des biais		Non	+									
Risque relatif (RR) / Odds ratio (OR) *	Oui		+++	Pour un arrêt de l'allaitement maternel : <ul style="list-style-type: none"> • < 2 mois : 1,11 • ≤ 6 mois : 1,62 • ≤ 9 mois : 2,39 								
Intervalle de confiance (IC)*	Oui		+	Pour un arrêt de l'allaitement maternel : <ul style="list-style-type: none"> • < 2 mois : 0,68 – 1,83 • ≤ 6 mois : 0,86 – 3,08 • ≤ 9 mois : 0,95 – 6,03 								
Précision sur les tests statistiques	Oui		+++									
Indice de Bonferroni (α) *	Oui		+++	Utilisation non nécessaire								
Prise en compte du suivi	Oui		+++									
Prise en compte des perdus de vue/refus dans les résultats	Oui		+++									
Cohérence de la conclusion avec les résultats *		Non	+	Les résultats nous montrent qu'il s'agit d'un facteur de risque et la conclusion nous dit qu'il s'agit d'un facteur de protection								
Discussion des auteurs sur les Résultats	Oui		+++									
AUTRES ELEMENTS												
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *			+++									
CONCLUSION												
<p>Pourcentage de niveau de qualité élevée : 41 %</p> <p>Pourcentage de niveau de qualité modérée : 31 %</p> <p>Pourcentage de niveau de qualité médiocre : 28%</p> <p>Forces et faiblesses de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forces : 0 												
<div data-bbox="901 1615 1528 2011" data-label="Figure"> <p>Représentation graphique de la répartition des trois niveaux de qualité des critères</p> <table border="1"> <caption>Données du diagramme circulaire</caption> <thead> <tr> <th>Niveau de qualité</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Qualité élevée</td> <td>41%</td> </tr> <tr> <td>Qualité modérée</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>Qualité médiocre</td> <td>28%</td> </tr> </tbody> </table> </div>					Niveau de qualité	Pourcentage	Qualité élevée	41%	Qualité modérée	31%	Qualité médiocre	28%
Niveau de qualité	Pourcentage											
Qualité élevée	41%											
Qualité modérée	31%											
Qualité médiocre	28%											

- **Faiblesses :**
 - Biais de sélection : âge des patients inférieur à 2 ans et exclusivité de l'allaitement maternel non pris en compte
 - Biais de confusion : l'atopie chez les frères et/ou les sœurs et l'environnement urbain ne sont pas pris en compte
 - Diagnostic incomplet de l'asthme : pas d'EFR ni de tests cutanés
 - Les intervalles de confiance comprennent la valeur « 1 »
 - Résultats très mal présentés
 - L'auteur extrapole en disant que l'effet de l'allaitement maternel doit surement être continu après 4 à 6 mois

2.6 – Etude f. : étude de Burr M.

2.6.1 – Présentation

En 1993, une **cohorte** de 453 enfants âgés de 7 ans a été réalisée par *Burr M.* (31)

Ses objectifs étaient : « **Examiner la possibilité que les protéines du lait de vache pour les nourrissons à haut risque d'allergie réduit l'incidence de l'asthme** » et « **Observer la relation entre divers autres facteurs et le développement de symptômes respiratoires durant l'enfance (on a retrouvé comme autre facteur : l'allaitement maternel)** ».

2 groupes ont été constitués : l'un où l'allaitement artificiel était à base de lait de vache et l'autre où ce dernier était exclu, ainsi, dans ce deuxième groupe nous retrouvons le lait de soja et le lait maternel.

Elle a conclu que **l'allaitement maternel peut conférer une protection à long terme contre les infections des voies respiratoires.**

2.6.2 – Lecture critique

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif	Oui		+++	
Présence de l'hypothèse	Oui		+++	L'allaitement maternel est associé à une incidence réduite de la respiration sifflante au cours de la première année de la vie
Cohérence entre hypothèse et type d'étude	Oui		+++	
Précision du facteur étudié *		Non	+	
Précision du critère de jugement *		Non	+	
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion	Oui		++	Patientes ayant répondu affirmativement aux questions portant sur la présence d'asthme, d'eczéma ou de rhume des foies au sein de leur ménage Critères d'exclusion ?
Nombre de sujets adapté	Oui		++	Pas de précision sur le calcul
Définition du suivi des patients	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • 3 examens cliniques au cours de la première année de vie • Prélèvement sanguin à 3 mois • Questionnaires à 2, 6 et 7 ans
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • 91 % de réponses • Pas de précisions
Précision de la méthode diagnostique de la maladie	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique • Tests cutanés • EFR
Age des patients au moment du diagnostic*	Oui		+++	
Prise en compte de l'atopie dans la famille *	Oui		+++	

Prise en compte des naissances prématurées *		Non	+	
Prise en compte d'un environnement à risque *		Non	+	
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *	Oui		+++	
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *	Oui		++	Très imprécis
CONDUITE DE L'ETUDE				
Suivi des patients identique et régulier	Oui		+++	
Mesure fiable des effets observés	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique en aveugle • Tests cutanés adaptés
Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes		Non	+	
ANALYSE INFERENTIELLE				
Prise en compte des biais		Non	+	
Risque relatif / Odds ratio *		Non	+	
Intervalle de confiance *		Non	+	
Précision sur les tests statistiques		Non	+	
Indice de Bonferroni (α) *		Non	+	Nécessité d'utilisation
Prise en compte du suivi		Non	+	Non présenté
Prise en compte des perdus de vue/refus dans les résultats	Oui		+++	
Cohérence de la conclusion avec les résultats *	Oui		+++	
Discussion des auteurs sur les Résultats	Oui		+++	
AUTRES ELEMENTS				
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *			+++	

CONCLUSION

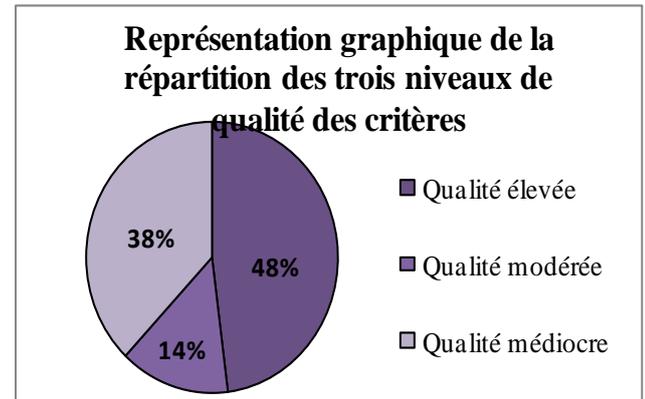
Pourcentage de niveau de qualité élevée : 48 %

Pourcentage de niveau de qualité modérée : 14 %

Pourcentage de niveau de qualité médiocre : 38 %

Forces et faiblesses de l'étude :

- **Forces :** 0
- **Faiblesses :**
 - Faible taux de sujets (453)
 - Biais de sélection : différenciation et répartition entre le groupe de l'allaitement maternel et le groupe de l'allaitement au lait de soja non faite
 - Biais de confusion : l'environnement et la prématurité ne sont pas pris en compte
 - Indice de Bonferroni non utilisé alors que cela était nécessaire
 - Pas de résultats sur l'asthme et l'allaitement maternel présentés
 - L'intervalle de confiance comprend la valeur « 1 »



2.7 – Etude g. : étude de Kull I. (2002)

2.7.1 – Présentation

En 2002, une **cohorte** de 4089 nourrissons a été réalisée par *Kull I.* (32)

Son objectif était : « **Evaluer le rôle que joue l'allaitement maternel dans le développement des maladies allergiques dans l'enfance** ».

2 groupes ont été constitués : l'un où l'allaitement maternel était exclusif et l'autre où il était partiel.

Elle a conclu que **l'allaitement maternel exclusif semble avoir un effet préventif sur le développement précoce des maladies allergiques (asthme, dermatite atopique et rhinite allergique) jusqu'à 2 ans**. Cet effet protecteur était également évident pour les maladies allergiques multiples.

2.7.2 – Lecture critique

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif	Oui		+++	
Présence de l'hypothèse	Non		+	
Cohérence entre hypothèse et type d'étude	Ne sais pas		+	
Précision du facteur étudié *	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • L'allaitement maternel
Précision du critère de jugement *	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Les maladies allergiques
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion	Oui		++	De février 1994 jusqu'à novembre 1996, 4089 nouveau-nés (2065 garçons et 2024 filles) ont été inclus Critères d'exclusion ?
Nombre de sujets adapté	Oui		++	Pas de précision sur le calcul
Définition du suivi des patients	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Questionnaires
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • 93 % de réponses • Pas de précisions
Précision de la méthode diagnostique de la maladie		Non	+	
Age des patients au moment du diagnostic*	Oui		++	
Prise en compte de l'atopie dans la famille *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en compte de l'hérédité • Très imprécis
Prise en compte des naissances prématurées *		Non	+	
Prise en compte d'un environnement à risque *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Notion de prise en compte de l'environnement • Très imprécis et incomplet
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *		Non	+	
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *	Oui		+++	Période où les enfants étaient nourris au sein et qu'aucune prise de lait de vache ou d'aliments solides est été introduites

CONDUITE DE L'ETUDE				
Suivi des patients identique et régulier	Oui		+++	
Mesure fiable des effets observés		Non	+	Pas de précision sur les méthodes diagnostiques
Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes	Oui		+++	Il était nécessaire que les parents aient répondu aux trois questionnaires, laissant 3791 nourrissons (93%) pour réaliser l'étude
ANALYSE INFERENTIELLE				
Prise en compte des biais		Non	+	
Risque relatif / Odds ratio *	Oui		+++	OR = 0,66
Intervalle de confiance *	Oui		+++	IC = 0,51 – 0,87
Précision sur les tests statistiques	Oui		+++	
Indice de Bonferroni (α) *	Oui		+++	Utilisation non nécessaire
Prise en compte du suivi	Oui		+++	
Prise en compte des perdus de vue/refus dans les résultats	Oui		+++	
Cohérence de la conclusion avec les résultats *	Oui		+++	
Discussion des auteurs sur les résultats	Oui		++	Discussion incomplète
AUTRES ELEMENTS				
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *			+++	
CONCLUSION				
<p>Pourcentage de niveau de qualité élevée : 48 % Pourcentage de niveau de qualité modérée : 28 % Pourcentage de niveau de qualité médiocre : 24 %</p> <p>Forces et faiblesses de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Force : <ul style="list-style-type: none"> ○ Taux de réponses élevé 				
<div style="text-align: center;"> <p>Représentation graphique de la répartition des trois niveaux de qualité des critères</p> <p>■ Qualité élevée ■ Qualité modérée □ Qualité médiocre</p> </div>				

- **Faiblesses :**

- Biais de sélection : âge des patients inférieur à 2 ans
- Biais de confusion : la prématurité, l'atopie et l'environnement ne sont pas pris en compte ou sont imprécis
- Biais d'information : le suivi médical des patients n'est pas connu, on peut donc se demander si les réponses aux questionnaires sont toutes exactes (un parent peut étiqueter un asthme chez un enfant non asthmatique)
- Pas d'hypothèse

2.8 – Etude h. : étude de Kull I. (2004)

2.8.1 – Présentation

En 2004, une **cohorte** de 4089 enfants a été réalisée par *Kull I.* (33)

Son objectif était : « **Etudier l'effet de l'allaitement maternel sur l'asthme et la sensibilisation aux aéroallergènes chez les enfants jusqu'à 4 ans** ».

2 groupes ont été constitués : l'un où l'allaitement maternel était exclusif et l'autre où il était partiel.

Elle a conclu que **l'allaitement maternel réduit le risque d'asthme au cours des 4 premières années de la vie.**

2.8.2 – Lecture critique

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif	Oui		+++	
Présence de l'hypothèse		Non	+	
Cohérence entre hypothèse et type d'étude	Ne sais pas		+	
Précision du facteur étudié *	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • L'allaitement maternel

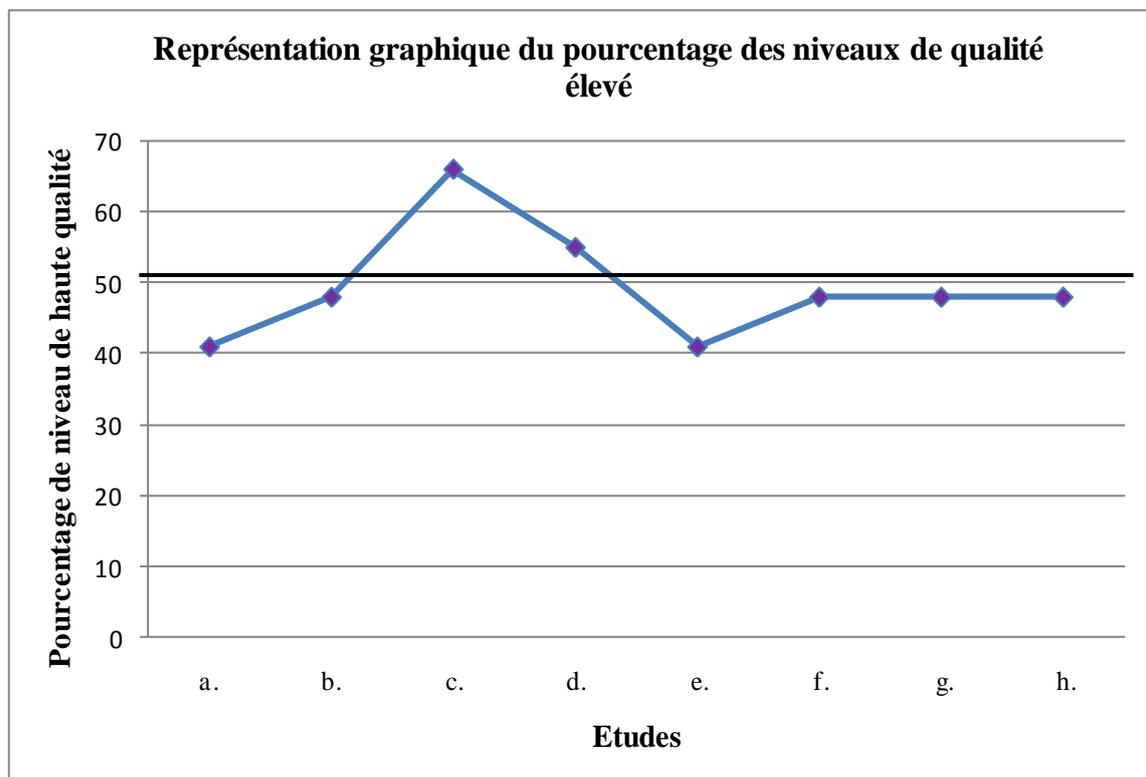
Précision du critère de jugement *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • L'asthme
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion	Oui		++	De février 1994 jusqu'à novembre 1996, 4089 nouveau-nés (2065 garçons et 2024 filles) ont été inclus Critères d'exclusion ?
Nombre de sujets adapté	Oui		++	Pas de précision sur le calcul
Définition du suivi des patients	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • A 1, 2 et 4 ans : questionnaires • A 4 ans : examen clinique • Tests cutanés • EFR
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue	Oui		+	<ul style="list-style-type: none"> • 73 % de réponses
Précision de la méthode diagnostique de la maladie	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique • EFR • Tests cutanés
Age des patients au moment du diagnostic*	Oui		+++	
Prise en compte de l'atopie dans la famille *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Atopie parentale • Pas de prise en compte chez les frères e/ou sœurs
Prise en compte des naissances prématurées *		Non	+	
Prise en compte d'un environnement à risque *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Tabac • Pas de prise en compte de l'environnement urbain
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *	Oui		+++	
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *	Oui		+++	Période pendant laquelle aucune formule, à base de lait de vache, ou d'aliments solides ont été introduites
CONDUITE DE L'ETUDE				
Suivi des patients identique et régulier	Oui		++	Suivi régulier mais non identique
Mesure fiable des effets observés	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Tests cutanés adaptés • Pas de précision sur un suivi en aveugle.
Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes	Oui		++	

ANALYSE INFERENTIELLE												
Prise en compte des biais		Non	+									
Risque relatif / Odds ratio *	Oui		+++	<ul style="list-style-type: none"> • Pour une durée d'AM entre 3 et 4 mois : OR = 0,67 • Pour une durée d'AM > à 5 mois : OR = 0,61 								
Intervalle de confiance *	Oui		++	<ul style="list-style-type: none"> • Pour une durée d'AM entre 3 et 4 mois : IC = 0,43 – 1,03 • Pour une durée d'AM > à 5 mois : IC = 0,42 – 0,86 								
Précision sur les tests statistiques	Oui		+++									
Indice de Bonferroni (α) *	Oui		+++	Utilisation non nécessaire								
Prise en compte du suivi	Oui		+++									
Prise en compte des perdus de vue/refus dans les résultats		Non	+									
Cohérence de la conclusion avec les résultats *	Oui		+++									
Discussion des auteurs sur les résultats	Oui		+++									
AUTRES ELEMENTS												
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *			+++									
CONCLUSION												
<p>Pourcentage de niveau de qualité élevée : 48 % Pourcentage de niveau de qualité modérée : 31 % Pourcentage de niveau de qualité médiocre : 21 %</p> <p>Forces et faiblesses de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forces : <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnostic de l'asthme complet • Faiblesses : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'hypothèse ○ Biais de confusion : la prématurité, l'environnement urbain et l'atopie chez les frères et/ou sœurs ne sont pas pris en compte ○ Perdus de vue supérieur à 20 % ○ Un des deux intervalles de confiance comprend la valeur « 1 » 												
<p style="text-align: center;">Représentation graphique de la répartition des trois niveaux de qualité des critères</p> <table border="1"> <caption>Données du diagramme circulaire</caption> <thead> <tr> <th>Niveau de qualité</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Qualité élevée</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Qualité modérée</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>Qualité médiocre</td> <td>21%</td> </tr> </tbody> </table>					Niveau de qualité	Pourcentage	Qualité élevée	48%	Qualité modérée	31%	Qualité médiocre	21%
Niveau de qualité	Pourcentage											
Qualité élevée	48%											
Qualité modérée	31%											
Qualité médiocre	21%											

L'ANALYSE ET LA META-ANALYSE

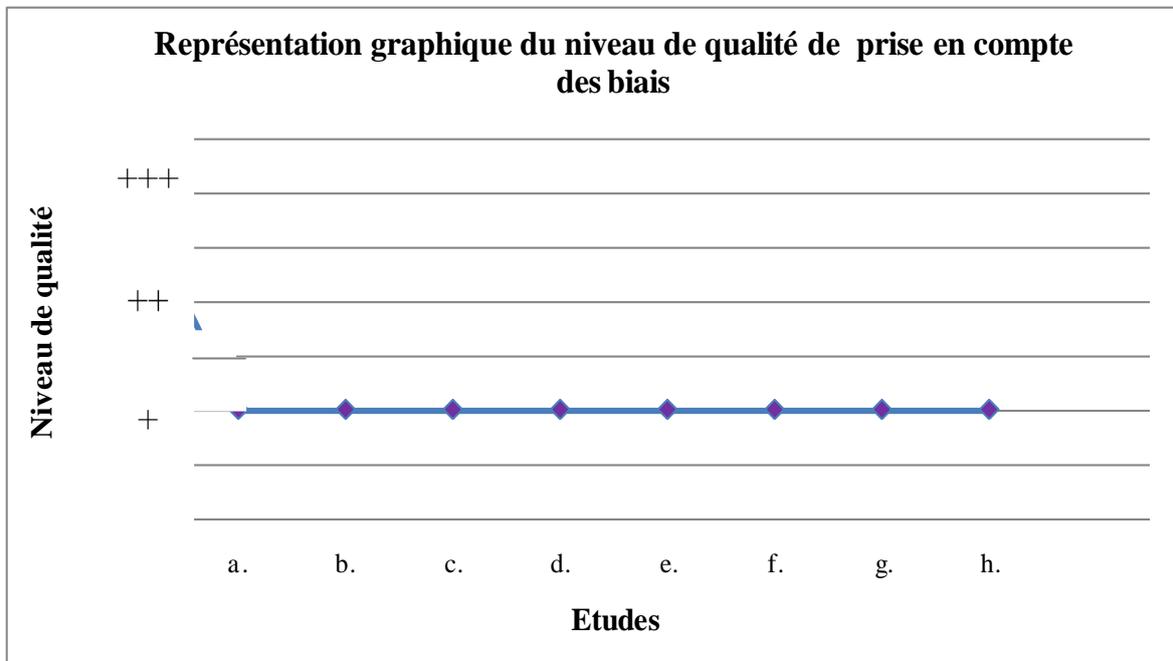
1 – LE NIVEAU DE SOLIDITE DE CHAQUE ETUDE

1.1 – La représentation graphique du pourcentage des critères avec un haut niveau de qualité dans chaque étude



D'après cette représentation graphique, nous nous rendons compte que la plupart des études analysées ont un pourcentage de critères avec un niveau de qualité élevée inférieur à 50 %. Seule deux études ont un taux supérieur.

1.2 - La représentation graphique du niveau de qualité de prise en compte des biais dans chaque étude



D'après ce graphique, nous nous apercevons que la prise en compte des biais n'est jamais réalisée.

Ce graphique peut s'expliquer par le fait que dans la méthode :

- Tous les facteurs de risque ne sont pas pris en compte,
- **Et/ou** que la population est âgée de moins de 2 ans,
- **Et/ou** que la constitution des groupes est incorrecte,
- **Et/ou** que le suivi est sans précision,
- **Et/ou** que les informations sont peu fiables.

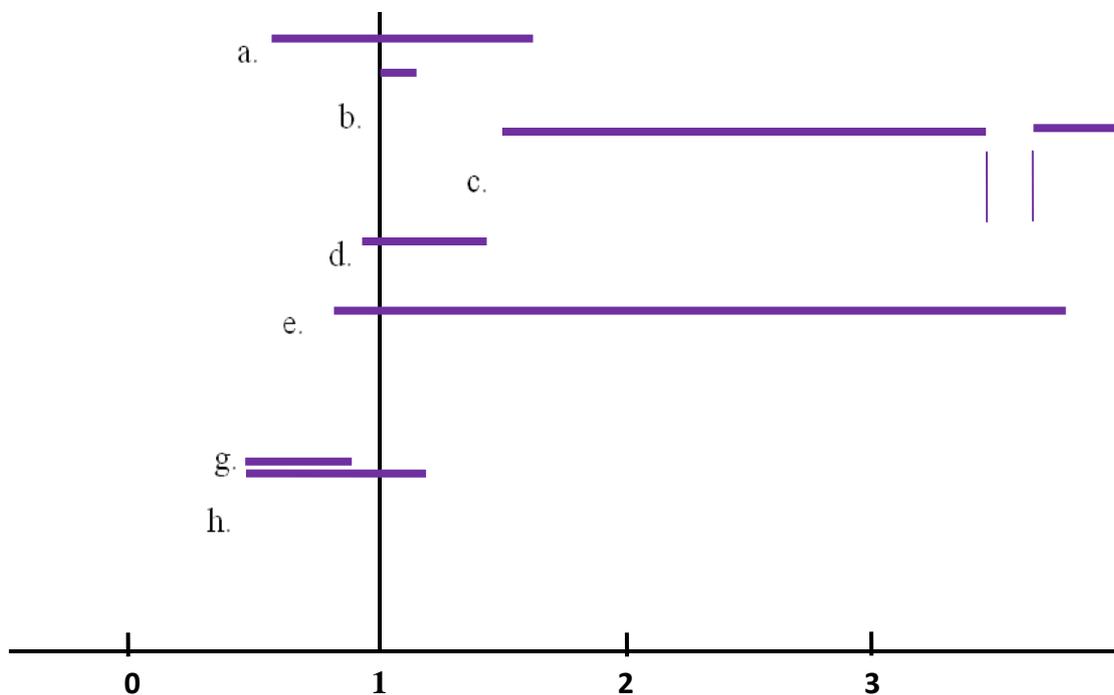
1.3 - La représentation graphique des IC

Il convient de relever que ces IC concernent des durées d'allaitement maternel exclusif allant de un à six mois.

Ainsi pour les études b., d., g., et h., les IC pris en compte sont ceux obtenus pour une durée inférieure ou égale à 4 mois, celui de l'étude c., pour une durée supérieure à un mois et celui de l'étude e., pour une durée inférieure ou égale à 6 mois.

Il faut également noter, que pour l'étude a., aucune durée n'est prise en compte dans les résultats.

Etudes	Intervalles de confiance
a.	0,7 – 1,6
b.	1,00 – 1,05
c.	1,45 – 4,44
d.	0,94 – 1,40
e.	0,86 – 3,08
f.	?
g.	0,51 – 0,87
h.	0,43 – 1,03



Représentation graphique des OR et des IC

D'après cette représentation, nous nous rendons compte qu'une grande partie des IC comprennent la valeur « 1 » (75 %).

Seules deux études ont un OR significatif, l'une conclue que l'allaitement maternel est un facteur de risque (étude c.) et l'autre qu'il s'agit d'un facteur de protection (étude g.).

1.4 – Les forces, faiblesses et niveau de solidité de chaque étude

Etude a. :

Conclusion : **L'allaitement maternel exclusif et prolongé n'offre pas de protection contre l'asthme et l'allergie.**

- Cette étude comporte un énorme biais de sélection et des biais de confusion. On ne retrouve pas d'hypothèse. Seul 41% des critères ont un niveau de qualité élevé. Le diagnostic de l'asthme est incomplet. On effectue des retraits de résultats sans explication. Il y a près de 20% de perdus de vue. Les intervalles de confiance comprennent la valeur « 1 ». De ce fait, le niveau de solidité de cette étude à été proposée à : **Niveau I**

Etude b. :

- Conclusion : **L'allaitement maternel de moins de 4 mois augmente le risque d'asthme et de symptômes respiratoires chroniques.**

- Cette étude présente des biais de confusion et d'information non pris en compte. On ne retrouve pas d'hypothèse. Les intervalles de confiance comprennent la valeur « 1 ». Le diagnostic de l'asthme est incomplet et l'on retrouve près de 20 % de perdus de vue. De ce fait, le niveau de solidité de cette étude à été proposé à : **Niveau I**

Etude c. :

- Conclusion : **l'allaitement maternel n'est pas un facteur de protection mais est peut être un facteur de risque dans l'apparition de l'asthme aux pneumallergènes.**

- Cette étude est globalement bien menée, on ne retrouve pas de biais de sélection ni de biais d'informations. Cependant, on note quelques biais de confusion. De ce fait et compte tenu de la qualité des critères (66% de +++), le niveau de solidité de cette étude à été proposé à : **Niveau II**

Etude d. :

- Conclusion : **Un allaitement maternel d'une durée minimum de 4 mois réduit le risque d'apparition de l'asthme à l'âge de 6 ans.**

- Cette étude présente des biais de confusion non pris en compte. Les intervalles de confiance comprennent la valeur « 1 ». Les résultats sont très mal présentés et la conclusion est bancal. De ce fait, le niveau de solidité a été proposé à : **Niveau I**

Etude e. :

- Conclusion : **L'allaitement maternel semble être un facteur de protection contre l'apparition de l'asthme.**

- Cette étude présente des biais de sélection et de confusion qui ne sont pas pris en compte. Elle comporte un intervalle de confiance qui comprend la valeur « 1 ». Les résultats sont mal présentés. De plus, l'auteur extrapole dans sa conclusion. De ce fait, le niveau de solidité a été proposé à : **Niveau I**

Etude f. :

- Conclusion : **L'allaitement maternel peut conférer une protection à long terme contre les infections des voies respiratoires.**

- Cette étude est très mal présentée. Elle comporte des biais de sélection et les informations données sont peu claires. On ne prend pas réellement en compte l'allaitement maternel dans sa globalité. L'auteur ne nous présente pas les résultats en rapport avec l'asthme. De ce fait, le niveau de solidité a été proposé à : **Niveau I**

Etude g. :

- Conclusion : **L'allaitement maternel exclusif semble avoir un effet préventif sur le développement précoce des maladies allergiques (asthme, dermatite atopique et rhinite allergique) jusqu'à l'âge de 2 ans.**

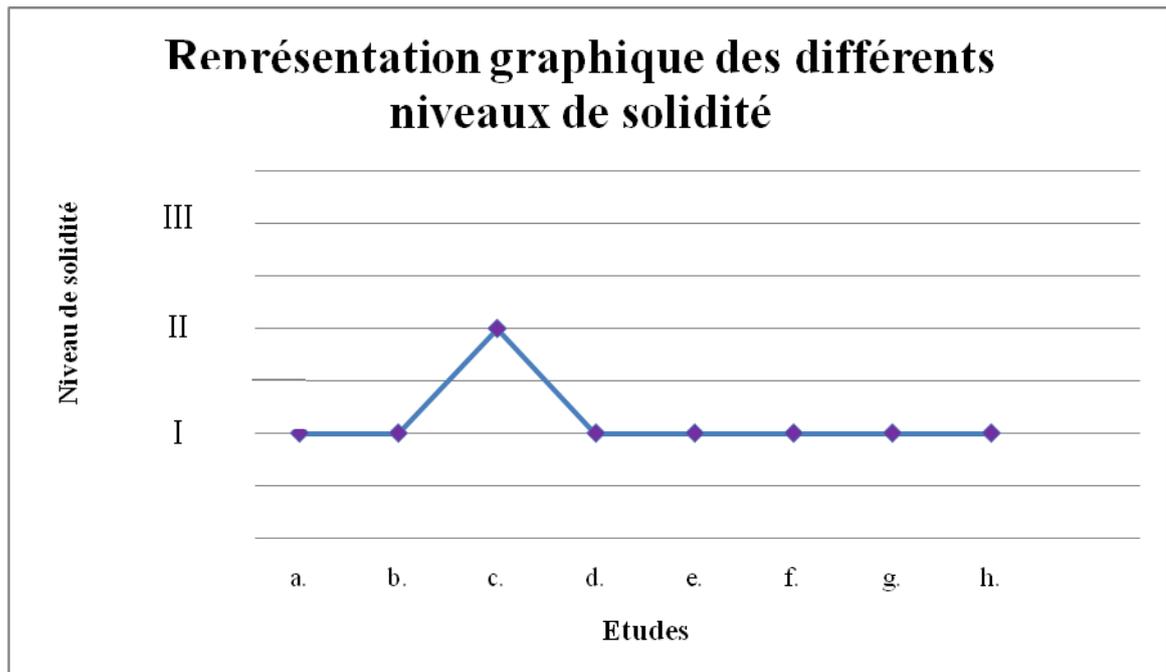
- Cette étude présente des biais de sélection, de confusion et d'information non pris en compte. Il n'y a pas d'hypothèse. La conclusion ne permet pas de donner une réponse concrète quant à l'effet protecteur de l'allaitement maternel sur la pathologie asthmatique. De ce fait, le niveau de solidité de cette étude a été proposé à : **Niveau I**

Etude h. :

- Conclusion : **L'allaitement maternel réduit le risque d'asthme au cours des 4 premières années de la vie.**

- Cette étude ne nous présente pas d'hypothèse. On note des biais de confusion non pris en compte. Le taux de perdus de vue est supérieur à 20 %. L'un des deux intervalles de confiance présentés comprend la valeur « 1 ». De ce fait, le niveau de solidité de cette étude à été proposé à : **Niveau I**

1.5 – La représentation graphique des niveaux de solidité



Lors de la mise en commun des différents résultats, on s'aperçoit que les études recensées sont globalement de très mauvaise qualité. En effet, sur 8 études, une seule (étude c.) présente un niveau de solidité : Niveau II. Les 7 autres ont toutes un niveau de solidité : Niveau I.

2 – DETAILS DES RESULTATS DE L'ETUDE DE Sears M.(étude c. ; Annexe VI)

Cette étude est très bien menée, elle prend en compte un grand nombre de facteurs au sein d'une analyse multifactorielle et présente une discussion extrêmement détaillée.

Cependant, la conclusion n'est pas claire vis-à-vis de l'effet de l'allaitement maternel exclusif. En effet l'auteur dit : « **l'allaitement maternel n'est pas un facteur de protection mais est peut être un facteur de risque dans l'apparition de l'asthme aux pneumallergènes** ».

Nous pouvons supposer que se manque d'affirmation peut être dû au fait que tous les facteurs de risque ne sont pas pris en compte dans l'étude (la prématurité et l'environnement urbain).

De plus, cette étude prend en compte les résultats dès 4 semaines d'allaitement maternel exclusif ce qui peut être considérée comme une durée faible pour espérer avoir un effet protecteur.

Si l'on reprend les résultats obtenus :

- A 9 ans : 2,54 (1,45 – 4,44) ; p = 0,0008
- A 11 ans : 2,23 (1,42 – 3,52) ; p = 0,0004
- A 13 ans : 2,93 (1,83 – 4,69) ; p < 0,0001
- A 15 ans : 1,69 (1,17 – 2,45) ; p = 0,0046
- A 18 ans : 1,68 (1,15 – 2,47) ; p = 0,0072

- A 21 ans : 1,50 (1,06 – 2,13) ; $p = 0,0214$
- A 26 ans : 1,74 (1,26 – 2,40) ; $p = 0,0008$

Nous pouvons constater que le risque d'apparition de l'asthme :

- Est augmenté de 2,54 à 9 ans,
- Est diminué à 15 ans,
- Et est ré-augmenté à 26 ans

Cela supposerait que certains patients asthmatiques à 9 ans ne le seraient plus à 15 ans. Or on ne guérit pas d'un asthme, nous pouvons seulement le contrôler à l'aide d'un traitement.

Il faut également noter qu'à l'âge de 13 ans, les résultats présentés ont une puissance élevée avec « $p < 0,0001$ ».

Dans les résultats, l'auteur nous présente différents facteurs pouvant contribuer au choix d'un allaitement maternel ou non, et donc, au risque d'un asthme aux pneumallergènes.

Ces facteurs étant :

- Le rang de naissance : les aînés sont plus souvent nourris au sein (56 % vs 44 % ; $p = 0,0001$),
- Le contrôle socio-économique : les nouveau-nés de parents ayant un niveau socio-économique élevé sont plus souvent allaités au sein (60 % vs 42 % ; $p = 0,0001$),
- Le tabagisme : les nouveau-nés sont plus souvent allaités au sein quand la mère est non-fumeuse (55 % vs 42 % ; $p = 0,0001$),
- L'utilisation de peau de mouton dans la petite enfance : les enfants allaités au sein sont plus susceptibles d'avoir eu une peau de mouton sur leur lit dans la petite enfance (31 % vs 23 % ; $p = 0,018$).

DISCUSSION

1 – EVALUATION DE CETTE REVUE DE LA LITTERATURE

1.1 – Les points forts

Cette revue de littérature a été réalisée selon une méthodologie précise, inspirée de documents officiels tels que le référentiel de l'HAS.

Une collaboration avec des professionnels (documentalistes) a permis une recherche bibliographique de qualité.

Un gold-standard pour les grilles de lecture a été utilisé : il s'agit des grilles de *L.R. Salmi*. Elles ont été adaptées au sujet étudié, les critères importants pour l'analyse de l'étude ont été ajoutés.

Cette revue nous a permis d'augmenter nos connaissances en matière d'études épidémiologiques.

1.2 – Les points faibles

La prise de contact avec les professionnels s'est avérée inefficace, nous n'avons reçu aucune réponse aux sollicitations téléphoniques réalisées en Septembre 2010. Il aurait été judicieux de réitérer les demandes.

De plus, toutes les études réalisées entre 1990 et nos jours n'ont pu être utilisées. En effet, lors de nos recherches, seuls des résumés ont pu être trouvés pour certaines études malgré l'aide du documentaliste de la bibliothèque universitaire de Limoges.

1.3 – Vérification de l'hypothèse

L'hypothèse de cette revue était la suivante : **les études publiées sur l'effet de l'allaitement maternel vis à vis de l'apparition de l'asthme aux pneumallergènes n'ont pas toutes la même solidité.**

La majorité des études recensées tirent des conclusions à partir d'une méthodologie et/ou d'une analyse défectueuse.

1.4 – Evaluation par la méthode OQAQ

Questions OQAQ	Non	Partiellement	Oui
Les méthodes de recherche utilisées pour trouver des preuves sur la question principale ont été déclarées ?			X
La recherche de preuves a été suffisamment complète?		X	
Les critères utilisés pour décider des études à inclure ont été signalés ?			X
Les biais de sélection ont été évités ?			X
Les critères utilisés pour évaluer la validité des études ont été signalés ?			X
La validité des études mentionnées a été évaluée selon des critères appropriés?			X
Les méthodes utilisées pour parvenir à une conclusion ont été rapportées ?			X
Les conclusions des études pertinentes ont été combinées de manière appropriée, afin d'obtenir une vue d'ensemble ?			X
Les conclusions formulées par l'auteur, étayées par les données et /ou l'analyse sont rapportés dans la vue d'ensemble ?			X

D'après la méthode OQAQ (34), cette méta-analyse est correctement réalisée. Seule la recherche de preuve a été réalisée de façon partielle. En effet seules les études parues après 1990 ont été incluses.

2 – LES AUTRES DONNEES EXISTANTES

2.1 – Une méta-analyse réalisée sur le même thème

Lors de nos recherches, nous avons retrouvé une méta-analyse réalisée sur le même thème. Elle a été publiée en 2001 par *Gdalevich M.* (35)

Cette méta-analyse évalue l'association existante entre l'allaitement maternel exclusif pendant les trois premiers mois de vie et l'asthme. Grâce à la base de données MEDLINE 1966-1999, elle regroupe 12 études portant sur le sujet. Les aspects méthodologiques, la durée et l'exclusivité de l'allaitement maternel, et les résultats y sont évalués.

Elle conclut que **l'allaitement maternel exclusif pendant les premiers mois de la vie est associé à des taux inférieurs d'asthme pendant l'enfance.**

En comparant cette méta-analyse à la notre, nous nous sommes rendu compte que des similitudes apparaissaient. En effet, sur les douze études évaluées, huit présentaient un IC comprenant la valeur « 1 » (67% contre 75% dans notre méta-analyse).

Cependant, il faut noter beaucoup de points faibles. L'analyse des études recensées est très faible voire inexistante.

Les conclusions sont prises en compte même s'il existe des biais.

Les auteurs tirent une conclusion globale en réalisant une moyenne des différents résultats obtenus dans chaque étude.

Cette méta-analyse est très mal réalisée. Ses conclusions ne peuvent donc être prises en compte.

2.2 – La traduction anglais –français

Au cours de nos recherches bibliographiques, nous avons constaté que certaines traductions étaient erronées.

Les résumés originaux et leurs traductions sont différents. Ainsi, on retrouve des erreurs notamment au niveau des durées (par exemple, « month » traduit par « ans » au lieu de « mois »).

2.3 – Les autres bénéfices de l’allaitement maternel

Pour aider les futures mères à faire leur choix entre l’allaitement maternel et artificiel, il est nécessaire de prendre en compte la globalité des effets de l’allaitement au sein.

Même si certaines études montrent que l’allaitement maternel est un facteur de risque dans l’apparition de l’asthme aux pneumallergènes (de manière plus ou moins faussée comme nous l’avons vu précédemment) il ne faut pas pour autant oublier tous les avantages qu’offre le lait maternel.

Il sera donc nécessaire de peser la balance bénéfice-risque pour répondre au mieux aux attentes des patientes.

2.4 – De nouvelles recommandations ?

Depuis les recommandations émises en 2001 par l’OMS qui promouvait l’allaitement maternel exclusif jusqu’à 6 mois, certains auteurs ont estimé qu’il fallait reconsidérer les travaux qui ont conduit à cette conclusion. Il n’était en aucun cas question de remettre l’allaitement maternel en question, seul la durée de l’allaitement a été étudiée.

Il en ressort que les bénéfices de l’allaitement maternel ne sont pas contestables et que la recommandation de l’OMS est défendable dans les pays en voie de développement. (36)

Une étude menée par la Commission Européenne et l'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire) concluait récemment que la diversification alimentaire pouvait commencer en toute sécurité entre 4 et 6 mois. (36)

2.5 – L'asthme à l'HME de Limoges

D'autres alternatives efficaces s'offrent à la prévention primaire. Il s'agit de la prévention secondaire.

Ainsi, depuis bientôt trois ans, l'hôpital de la mère et de l'enfant de Limoges a ouvert un atelier portant sur la pathologie asthmatique : « l'école de l'asthme ».

Cet atelier est animé par trois infirmières, un médecin et un kinésithérapeute. Il permet aux enfants asthmatiques (de 6 jusqu'à 13 ans) ainsi qu'à leurs parents, de comprendre un peu mieux cette maladie et de la gérer au quotidien. Il se réalise au cours de deux séances de 3 heures espacées d'un mois chacune.

Il permet d'apprendre à :

- Identifier les premiers signes de la crise et la traiter précocement,
- Reconnaître les actions de chaque médicament et les prendre correctement,
- Identifier les facteurs déclenchant des crises pour mieux les éviter,
- Aménager son environnement,
- Surveiller son asthme grâce à la mesure du débit expiratoire de pointe,
- Apprécier quand il faut consulter son médecin traitant en dehors des rendez-vous habituels,
- A bien vivre son asthme.

Les résultats obtenus avec cet atelier sont assez satisfaisants. En effet, les enfants sont moins souvent hospitalisés du fait d'une prise en charge plus précoce et efficace.

CONCLUSION

Cette revue de la littérature nous a permis de tirer deux conclusions.

La première est que nous n'avons pas pu répondre à la problématique posée.

Au vue des résultats de l'étude de *Sears M.* et de l'analyse des autres études recensées, nous pouvons nous demander si un lien (protection ou risque) existe entre l'allaitement maternel et l'asthme aux pneumallergènes. Ne faudrait-il pas chercher un autre facteur en lien avec l'allaitement ou les pratiques de puériculture employées ?

La seconde est que nous avons acquis un regard critique sur les études épidémiologiques. Il apparait indispensable lors de leur lecture de prendre en compte la méthodologie et leurs résultats au lieu de leur seule conclusion.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AURIOL P., Fiches pratiques, l'asthme. REMEDE, Mars 2004 consulté le 18 juillet 2009
≤<http://www.weballergies.com/maladies/asthme.html>≥
2. EL YAMANI M., Que sait t'on sur l'origine des allergies ?. Afsset, Juillet 2006 consulté le 24 septembre 2009.
≤http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php3?id_rubrique=867&id_article=2698≥
3. RANCE F., Que faut-il penser de l'allaitement maternel ?. Allergique.org. Octobre 2002 consulté le 20 juillet 2009
≤<http://www.allergique.org/article485.html>≥
4. AURIOL P., Fiches pratiques, les bases de l'immunologie. REMEDE, Mars 2004 consulté le 18 juillet 2009
≤<http://allergie.remede.org/bases/bases.html>≥
5. Dermatologie-soignant.com, Immunologie et allergies immédiates. Asymptote Conseil consulté le 18 juillet 2009.
≤<http://www.dermatologie-soignant.com/troubles-pathologies/allergie/phy-immunologie-allergie-immediate.htm>≥
6. Allergique.org, L'asthme. SARL allergie France consulté le 19 juillet 2009.
≤<http://www.allergique.org/spip.php?rubrique17>≥
7. American thoracic society international conference., Eat fish when you are pregnant to combat asthma. Mai 2004
8. LE JEUNE R., BATTINI J., GANNE A., HASCOET J.Y., Prise en charge de l'asthme de l'adolescent et de l'adulte. URML Picardie. Juin 2009 consulté le 21 Avril 2010.
≤http://www.urml-picardie.org/articlepublic/fichiers/419/Dossier_documentaire_ASTHME.pdf≥
9. 76 réseau asthme, Evolution et conséquence de l'asthme. Webandsee consulté le 17 janvier 2010.
≤<http://www.asthme76.com/index.php?post/Evolution-de-la-maladie>≥
10. Intégrascal, Conséquences sur la vie scolaire. Intégrascal consulté le 17 janvier 2010.
≤<http://www.integrascal.fr/fichemaladie.php?id=18>≥

11. Organisation Mondiale de la Santé, Incidences de l'asthme sur la santé publique. OMS 2010 consulté le 17 janvier 2010
≤<http://www.who.int/bulletin/volumes/83/7/bousquetabstract0705/fr/index.html>≥
12. RANCE F., Que faut-il penser de l'allaitement maternel ?. Allergique.org. Octobre 2002 consulté le 20 juillet 2009
≤<http://www.allergique.org/article485.html>≥
13. LEROY N., Allaitement maternel, asthme et allergie : des relations complexes. TCRS. Mai 2008 consulté le 22 juillet 2009
≤ <http://www.rechercheclinique.com/informations/index.php?id=689>≥
14. INSERM., Retour sur le rôle protecteur du lait maternel contre l'asthme. Fréquence terre. Juin 2009 consulté le 15 Mai 2010
≤<http://www.frequenceterre.com/chroniques-environnement-020609-1185-Retour-sur-role-protecteur-du-lait-maternel-contre-l-asthme.html>≥
15. Organisation mondiale de la santé, Allaitement. Organisation mondiale de la santé 2009 consulté le 1^{er} octobre 2009
≤<http://www.who.int/topics/breastfeeding/fr/>≥
16. Organisation mondiale de la santé, Allaitement maternel. Organisation mondiale de la santé 2009 consulté de 1^{er} octobre 2009
≤http://www.who.int/child_adolescent_health/topics/prevention_care/child/nutrition/breastfeeding/fr/index.html≥
17. VUAILLE B., Les bienfaits de l'allaitement maternel. Le sein, bon pour les poumons. Le quotidien du médecin, 2008 ; novembre n° 8460
18. Pédiatres, L'allaitement maternel prolongé a un effet protecteur contre l'atopie. Pédiatre online Décembre 2008 consulté le 25 Septembre 2009
≤<http://www.pediatre-online.fr/allaitement/allaitement-maternel-protection-contre-atopie/>≥
19. SEARS M.R., GREENE J.M., WILLAN A.R., TAYLOR D.R., FLANNERY E.M., COWAN J.O., HERBISON G.P., POULTON R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. Pubmed le 21 septembre 2002 consulté le 25 septembre 2009
≤http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354471?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus≥
20. PREUX P.M., Cours d'épidémiologie. Les études épidémiologiques ; année 2008-2009

21. CUCHERAT M., Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. Faculté de médecine de Lyon, Août 2009 consulté le 18 Juin 2010
≤<http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/Puissance%20et%20NSN.htm>≥
22. DELVENNE C., Méta-analyse qualitative. Université de Liège, Octobre 2002 consulté le 05 mars 2010
≤<http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/metaqual.htm>≥
23. VERGNENEGRE A., PREUX P.M., MARIN B., La lecture critique d'article, préparation à l'examen national classant. Faculté de médecine de Limoges ; année 2009-2010
24. DALMAY F., Cours de statistiques. Rappels bio-statistiques ESF ; Octobre 2010
25. SAARINEEN U.M., KAJOSAARI M., Breastfeeding as prophylaxis against atopic diseases, prospective follow-up study until 17 years. The lancet 1995 ; vol 346 p 1714
26. KRAMER MS., MATUSH L., VANILOVICH I., Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. BMJ 2007 ; vol 335 p 815-818
27. FREDRIKSSON P., JAAKKOLA N., JOUNI JK., L'allaitement maternel et l'asthme : une cohorte de six ans basée sur la population. Biomed central, Novembre 2007 consulté le 5 juillet 2010.
≤ <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/39>≥
28. SEARS M., GREENE J., WILLAN A, TAYLOR R., FLANNERY E., COWAN J., HERBISON P., POULTON R., Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma un children and young adult : a longitudinal study. The lancet 2002 ; vol 360 p 901-907
29. ODDY H., HOLT P., SLY D., READ W., LANDAU I., STANLEY J., KENDALL E., BURTON R., Association between breastfeeding and asthma in 6 years old children : finding of a prospective birth cohort study. BMJ 1999 ; vol 319 p 815 – 819
30. DELL S., Breastfeeding and asthma in young children. Arch pediatri adolesc med 2001 ; vol 155 p 1261 - 1265
31. BURR L., LIMB E., MAGUIRE M., AMARAH L., ELDRIDGE B., LAYZELL J., MERRETT T., Infant feeding, wheezing, and allergy : a prospective study. Archives of disease in childhood 1993 ; vol 68 p 724 – 728
32. KULL I., WICKMAN M., LILJA G., NORDVALL S.L., PERSHAGEN G., Breast feeding and allergic diseases in infants – a prospective birth cohort study. Arch Dis Child 2002 ; vol 87 p 478 – 481

33. KULL I., WICKMAN M., LILJA G., ALMGVIST C., PERSHAGEN G.,
Breastfeeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; vol 114 p 755 – 760
34. OXMAN A.D., GUYATT G.H., Validation of an index of the quality of review articles. *J clin epidemiol* 1991 ; vol 44 p 1271 - 1278
35. GDALEVICH M., MIMOUNI D., MIMOUNI M., Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood : a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *The journal of pediatrics* 2001 ; vol 139 p 261 - 266
36. PELUCHON R., « Breast is best » mais peut-être pas jusqu'à 6 mois, *JIM* Février 2011 consulté le 6 février 2011
<http://www.jim.fr/en_direct/actualites/e-docs/00/01/DD/98/document_actu_med.phtml>

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages :

- American thoracic society international conference., Eat fish when you are pregnant to combat asthma. Mai 2004
- AMOUYEL P., RICHARD F., GRANDBASTIEN B., SOLAMEZ J.L., Analyse d'un article épidémiologique. Octobre 2007
- Comité de nutrition de la société française de pédiatrie. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère, Ed. Parimage 2005
- FORMARIER M. ISAMBART G., Comment réaliser une recherche bibliographique sur internet ?
- GOFFINET F., Lecture critique d'un article scientifique en obstétrique.
- POCHET B., Méthodologie documentaire. 2^{ème} édition. Ed. De Boeck & Larcier 2006
- PREUX P.M., Cours d'épidémiologie. Les études épidémiologiques ; année 2008-2009
- SALMI L.R., Lecture critique et rédaction médicale scientifique. Ed. Elsevier 1998

Revus, périodiques :

- BIDATA E., Breast-feeding protects infants against allergy. Revue française d'allergologie 2010 ; vol 50 p 292 – 294
- BURR M., LIMB E., MAGUIR J., AMARAH L., ELDRIDGE B., LAYZELL J., MERRETT T., Infant feeding, wheezing, and allergy : a prospective study. Archives disease in childhood 1993 ; vol 68 p 724 – 728
- COURDENT M., Allergie et allaitement maternel. Les dossiers de l'obstétrique, 2010 ; Mai n°393
- DELL S., Breastfeeding and asthma in young children. Arch pediatr adolesc med 2001 ; vol 155 p 1261 - 1265

- German infant nutritional intervention, Certaines formules hydrolysées réduisent l'incidence des dermatites atopiques mais pas de l'asthme. The journal of allergy and clinical immunology, 2005 ; vol 116 n°6
- GDALEVICK M., MIMOUNI D., MIMOUNI M., Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood : a systematic review with meta-analysis of prospective studies. The journal of pediatrics 2001 ; vol 139 p 261 - 266
- HODDINOTT P., TAPPIN D., WRIGHT C., Brest feedind. BMJ 2008, vol 336 p 881 - 887
- KRAMER MS., MATUSH L., VANILOVICH I., Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. BMJ 2007 ; vol 335 p 815-818
- KULL I., WICKMAN M., LILJA G., NORDVALL S.L., PERSHAGEN G., Breast feeding and allergic diseases in infants – a prospective birth cohort study. Arch Dis Child 2002 ; vol 87 p 478 – 481
- KULL I., WICKMAN M., LILJA G., ALMGVIST C., PERSHAGEN G., Breastfeeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. J Allergy Clin Immunol 2004 ; vol 114 p 755 – 760
- ODDY H., HOLT P., SLY D., READ W., LANDAU I., STANLEY J., KENDALL E., BURTON R., Association between breastfeeding and asthma in 6 years old children : finding of a prospective birth cohort study. BMJ 1999 ; vol 319 p 815 – 819
- RANCEA F., BIDATB E., DUTAUC G., The primary prevention of the allergic diseases: The point of view of pediatric-allergists. Revue française d'allergologie 2009 ; vol 49 p21 - 24
- SEARS M., GREENE J., WILLAN A, TAYLOR R., FLANNERY E., COWAN J., HERBISON P., POULTON R., long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma un children and young adult : a longitudinal study. The lancet 2002 ; vol 360 p 901-907
- SHARON D., Breastfeeding and asthma in young children. Arch pediatr adolesc med 2001 ; vol 155 p 1261 - 1265
- VUAILLE B., Les bienfaits de l'allaitement maternel. Le sein, bon pour les poumons. Le quotidien du médecin, 2008 ; novembre n° 8460

Cours :

- CHAILLET N., Préparer une revue systématique. Présentation power point.

- ETIFIER M.B., Cours de méthodologie. Méthodologie d'une recherche bibliographique. Cours année 2008-2009
- DALMAY F., Cours de statistiques. Rappels bio-statistiques ESF ; Octobre 2010
- MARIN B., Cours de méthodologie. Méthodologie de recherche ; année 2008-2009
- PATRUNO E., Immunoglobulines. L'essentiel de la vie. Présentation power point 2006
mcavalla.free.fr/bts_ppt/Immunoglobulines.ppt
- PREUX P.M., Cours d'épidémiologie. Les études épidémiologiques ; année 2008-2009
- PREUX P.M, MARIN B., Cours de méthodologie. Aspects méthodologiques et statistiques ; année 2008-2009
- VERGNENEGRE A., PREUX P.M., La littérature scientifique : la recherche bibliographique, la lecture critique, la rédaction d'un résumé d'articles scientifiques, les statistiques dans la littérature scientifiques. Faculté de médecine de Limoges ; année 2004-2005
- VERGNENEGRE A., PREUX P.M., MARIN B., La lecture critique d'article, préparation à l'examen national classant. Faculté de médecine de Limoges ; année 2009-2010

Sites Internet :

- 76 réseau asthme, Evolution et conséquence de l'asthme. Webandsee consulté le 17 janvier 2010.
≤<http://www.asthme76.com/index.php?post/Evolution-de-la-maladie>≥
- Allergique.org, L'asthme. SARL allergie France consulté le 19 juillet 2009.
≤<http://www.allergique.org/spip.php?rubrique17>≥*
- AURIOL P, Fiches pratiques, la désensibilisation. REMEDE, Mars 2004 consulté le 18 juillet 2009
≤<http://www.weballergies.com/fiches/desensibilisation.html>≥

- AURIOL P., Fiches pratiques, l'asthme. REMEDE, Mars 2004 consulté le 18 juillet 2009
≤<http://www.weballergies.com/maladies/asthme.html>≥
- AURIOL P., Fiches pratiques, les bases de l'immunologie. REMEDE, Mars 2004 consulté le 18 juillet 2009
≤<http://allergie.remede.org/bases/bases.html>≥
- CUCHERAT M., Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. Faculté de médecine de Lyon, Août 2009 consulté le 18 Juin 2010
≤<http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/Puissance%20et%20NSN.htm>≥
- DELL S., Breastfeeding and asthma in young children. Archives of pediatrics & adolescent medicine, Novembre 2001 consulté le 25 Septembre 2009
≤<http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/abstract/155/11/1261>≥
- DELVENNE C., Définition des principaux types d'études. Université de Liège, Octobre 2002 consulté le 05 mars 2010
≤http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm≥
- Dermatologie-soignant.com, Immunologie et allergies immédiates. Asymptote Conseil consulté le 18 juillet 2009.
≤<http://www.dermatologie-soignant.com/troubles-pathologies/allergie/phy-immunologie-allergie-immediate.htm>≥
- EL YAMANI M., Que sait t'on sur l'origine des allergies ?. Afsset, Juillet 2006 consulté le 24 septembre 2009.
≤http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php3?id_rubrique=867&id_article=2698≥
- FOVEA-group, Méta-analyse. FOVEA-goup consulté le 20 Avril 2010
≤<http://www.fovea-group.com/cro/fr/pdf/fms11.pdf>≥
- FREDRIKSSON P., JAAKKOLA N., JOUNI JK., L'allaitement maternel et l'asthme : une cohorte de six ans basée sur la population. Biomed central, Novembre 2007 consulté le 5 juillet 2010.
≤<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/39>≥
- GDALEVIH M., MIMOUNI D., MIMOUNI M., L'allaitement maternel et le risque de l'asthme bronchique chez l'enfant : une revue systématique avec méta-analyse des études prospectives. Pubmed 2001 consulté le 5 juillet 2010
≤<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487754>≥

- Intégrascol, Conséquences sur la vie scolaire. Intégrascol consulté le 17 janvier 2010.
≤<http://www.integrascol.fr/fichemaladie.php?id=18>≥
- KOLOPP-SARDA M.N., Les immunoglobulines et leurs fonctions. Présentation power point 2009
≤http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf≥
- KRAMER M., L'allaitement ne protégé pas contre l'asthme ou les allergies. Petit monde 2007 consulté le 05 mars 2010
≤http://www.petitmonde.com/Doc/Article/L_allaitement_pourrait_ne_pas_protéger_contre_les_allergies_et_l_asthme≥
- LE JEUNE R., BATTINI J., GANNE A., HASCOET J.Y., Prise en charge de l'asthme de l'adolescent et de l'adulte. URML Picardie. Juin 2009 consulté le 21 Avril 2010.
≤http://www.urml-picardie.org/articlepublic/fichiers/419/Dossier_documentaire_ASTHME.pdf≥
- LEROY N., Allaitement maternel, asthme et allergie : des relations complexes. TCRS. Mai 2008 consulté le 22 juillet 2009
≤ <http://www.rechercheclinique.com/informations/index.php?id=689>≥
- Monallaitement, La composition du lait. Monallaitement 2001 consulté le 1^{er} octobre 2009
≤<http://www.monallaitement.com/edito/artificiel/composition/index.htm#>≥
- ODDY W., L'asthme de la mère, l'alimentation du nourrisson et le risque d'asthme dans l'enfance. Pubmed 2001 consulté le 5 juillet 2010
≤ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110822>≥
- Organisation mondiale de la santé, Allaitement. Organisation mondiale de la santé 2009 consulté le 1^{er} octobre 2009
≤<http://www.who.int/topics/breastfeeding/fr/>≥
- Organisation mondiale de la santé, Allaitement maternel. Organisation mondiale de la santé 2009 consulté de 1^{er} octobre 2009
≤http://www.who.int/child_adolescent_health/topics/prevention_care/child/nutrition/breastfeeding/fr/index.html≥

- Organisation Mondiale de la Santé, Incidences de l'asthme sur la santé publique. OMS 2010 consulté le 17 janvier 2010
 ≤<http://www.who.int/bulletin/volumes/83/7/bousquetabstract0705/fr/index.htm>
 ≥
- PELUCHON R., "Breast is best" mais peut être pas jusqu'à 6 mois. JIM.fr 2011 consulté le 6 février 2011
 ≤http://www.jim.fr/en_direct/actualites/e-docs/00/01/DD/98/document_actu_med.phtm
 ≥
- POIRRIER J.E., Introduction au random field theory, Janvier 2006 consulté le 07 Juillet 2010
 ≤<http://www.poirrier.be/~jean-etienne/presentations/rft/spm-rft-texte-poirrier06.pdf>
 ≥
- RANCE F., Que faut-il penser de l'allaitement maternel ?. Allergique.org. Octobre 2002 consulté le 20 juillet 2009
 ≤<http://www.allergique.org/article485.html>
 ≥
- ROMIEU I., Allaitement et asthme chez les enfants brésiliens. CNRS, consulté le 05 mars 2010
 ≤http://translate.google.fr/translate?hl=fr&sl=en&u=http://cat.inist.fr/%3FaModele%3DafficheN%26cpsidt%3D1514983&ei=R_aXS8qQK4j44Ab86LTSCg&sa=X&oi=translate&ct=result&resnum=2&ved=0CBYQ7gEwAQ&prev=/search%3Fq%3DBreastfeeding%2Band%2Basthma%2Bamong%2BBrazilian%2Bchildren%26hl%3Dfr%26rlz%3D1T4SNYS_frFR341FR342
 ≥
- SEARS M.R., GREENE J.M., WILLAN A.R., TAYLOR D.R., FLANNERY E.M., COWAN J.O., HERBISON G.P., POULTON R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. Pubmed le 21septembre 2002 consulté le 25 septembre 2009
 ≤http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354471?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus
 ≥
- WRIGHT U., Facteurs influant sur la relation de l'alimentation du nourrisson à l'asthme et des sifflements récurrents dans l'enfance. Pubmed 2001 consulté le 5 juillet 2010.
 ≤ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1758780/> ≥

ANNEXES

ANNEXE I**Fiche de lecture critique d'une étude de cohorte*****Référence :***

Auteurs :

Titre :

Revue :

Année : Volume (n°) : Pages

Résumé :

- Objectifs et justification (facteurs d'exposition comparés) :

.....

.....

.....

- Schéma d'étude :

Cocher

- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| Cohorte unique (référence interne) | <input type="checkbox"/> |
| Cohorte unique (référence externe) | <input type="checkbox"/> |
| Deux cohortes ou plus | <input type="checkbox"/> |
| Etude historique | <input type="checkbox"/> |
| Etude prospective | <input type="checkbox"/> |

- Population étudiée et nombre de sujets :

.....

.....

.....

- Conduite de l'étude ; effets observés :

.....

.....

.....

- Principaux résultats :

.....

.....

.....

Cocher la case correspondant au respect du critère : O = oui, N = non, I = incomplet, NA = ne s'applique pas, NSP = ne sais pas. Une réponse cochée N à un critère en italique = étude inacceptable.

Critères	O	I	N	NA	NSP	Commentaires
Schéma d'étude						
Formulation claire de l'objectif	<input type="checkbox"/>					
Hypothèse faite à priori	<input type="checkbox"/>					
<i>Description des expositions</i>	<input type="checkbox"/>					
<i>Groupes de référence acceptables</i>	<input type="checkbox"/>					
Procédure de sélection						
<i>Critères d'inclusion décrits et adéquates</i>	<input type="checkbox"/>					
<i>Critères d'exclusion décrits et adéquates</i>	<input type="checkbox"/>					
Définition acceptable du début du suivi	<input type="checkbox"/>					
Sélection indépendante du risque de maladie	<input type="checkbox"/>					
Mesure fiable et valide des variables à l'entrée	<input type="checkbox"/>					
Indication du nombre de refus avant l'étude	<input type="checkbox"/>					
Procédures identiques dans tous les groupes	<input type="checkbox"/>					
Taille d'échantillon adaptée	<input type="checkbox"/>					
<i>Règles éthiques respectées</i>	<input type="checkbox"/>					
Conduite de l'étude						
<i>Durée du suivi précisée et suffisamment longue</i>	<input type="checkbox"/>					
Même suivi régulier de tous les groupes	<input type="checkbox"/>					
<i>Effets observés définis et pertinents</i>	<input type="checkbox"/>					
Mesures fiables et valides des effets observés	<input type="checkbox"/>					
Evaluation en insu des effets observés	<input type="checkbox"/>					
Retraits indiqués, expliqués et raisonnables	<input type="checkbox"/>					
Retraits équilibrés entre les groupes	<input type="checkbox"/>					
Analyse des résultats						
Comparaison des groupes à l'entrée	<input type="checkbox"/>					
Prise en compte du suivi	<input type="checkbox"/>					
Expositions surveillées et décrites	<input type="checkbox"/>					
Autres expositions surveillées et décrites	<input type="checkbox"/>					
<i>Prise en compte des variables importantes</i>	<input type="checkbox"/>					
Résultats vérifiables des données brutes	<input type="checkbox"/>					
Prise en compte des comparaisons multiples	<input type="checkbox"/>					
Autres éléments						
Discussion des violations du protocole	<input type="checkbox"/>					
Discussion des critères de causalité	<input type="checkbox"/>					

Conclusion

Qualité	Cocher	Discussion (forces et faiblesses)
Très bonne	<input type="checkbox"/>	
Plutôt bonne	<input type="checkbox"/>	
Faible mais acceptable	<input type="checkbox"/>	
Inacceptable	<input type="checkbox"/>	
Pas qualifié pour juger	<input type="checkbox"/>	

Lecteur

Date

/

/

ANNEXE II**Fiche de lecture critique d'une étude cas-témoins*****Référence :***

Auteurs :

Titre :

Revue :

Année : Volume (n°) : Pages

Résumé :

- Objectifs et justification (facteurs d'exposition comparés) :

.....

.....

.....

- Schéma d'étude :

CocherUn seul groupe de témoins Deux groupes de témoins ou plus Cas incidents Cas existants Etude assortie/appariée Etude non assortie Témoins communautaires Témoins hospitaliers

- Population étudiée et nombre de sujets :

.....

.....

.....

- Conduite de l'étude ; mesure des facteurs d'exposition :

.....

.....

.....

.....

.....

- Principaux résultats :

.....

.....

.....

Cocher la case correspondant au respect du critère : O = oui, N = non, I = incomplet, NA = ne s'applique pas, NSP = ne sais pas. Une réponse cochée N à un critère en italique = étude inacceptable.

Critères	O	I	N	NA	NSP	Commentaires
Schéma d'étude et procédure de sélection						
Formulation claire de l'objectif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hypothèse faite à priori	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Description de la maladie étudiée</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Critères d'inclusion décrits et adéquates</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Critères d'exclusion décrits et adéquates</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dates et critères diagnostiques clairs et valides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Exclusion de la maladie chez les témoins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Groupe de témoins acceptables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Même population d'origine pour cas et témoins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Echantillonnage indépendant de l'exposition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Indication du nombre de refus avant l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Procédures identiques dans tous les groupes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Taille de l'échantillon adaptée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Règles éthiques respectées</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Conduite de l'étude						
<i>Exposition définie et pertinente</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Période de recherche d'exposition acceptable</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mesures fiables et valides de l'exposition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mesure de l'exposition en insu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Retraits indiqués, expliqués et raisonnables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Retraits équilibrés entre les groupes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Analyse des résultats						
Comparaison des groupes à l'entrée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mesure d'association adaptée au schéma d'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres expositions surveillées et décrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Prise en compte des variables importantes</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Résultats vérifiables des données brutes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prise en compte des comparaisons multiples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres éléments						
Discussion des violations du protocole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Discussion des critères de causalité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<hr/>						
Conclusion						
Qualité	Cocher		<u>Discussion (forces et faiblesses)</u>			
Très bonne	<input type="checkbox"/>					
Plutôt bonne	<input type="checkbox"/>					
Faible mais acceptable	<input type="checkbox"/>					
Inacceptable	<input type="checkbox"/>					
Pas qualifié pour juger	<input type="checkbox"/>					
			Lecteur	Date	/ /	

ANNEXE III

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif			+ : Absence de l'objectif ou sans rapport avec le sujet ++ : Objectif présent, peu précis, en rapport avec le sujet +++ : Objectif présent, clair et en rapport avec le sujet	
Présence de l'hypothèse			+ : Absence de l'hypothèse ++ : Hypothèse présente mais sans rapport avec l'objectif +++ : Hypothèse présente, en rapport avec l'objectif	
Cohérence entre hypothèse et type d'étude			+ : Aucune cohérence entre l'hypothèse et le type d'étude ++ : (cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Bonne cohérence entre l'hypothèse et le type d'étude	
Précision du facteur étudié *			+ : Facteur étudié absent ++ : Présence du critère mais pas de définition précise +++ : Présence du critère et définition précise	
Précision du critère de jugement *			+ : Critère de jugement absent ++ : Présence du critère mais pas de définition précise +++ : Présence du critère et définition précise	
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion			+ : Critères absents ++ : Critères présents mais peu développés +++ : Critères présents et bien développés	
Nombre de sujets adapté			+ : Nombre de sujets nécessaires non indiqué ++ : Pas de notion du calcul du nombre de sujets nécessaires +++ : Présence du calcul du nombre de sujet nécessaire	

Définition du suivi des patients			+ : Définition du suivi des patients absente ++ : Définition du suivi imprécise +++ : Définition du suivi précise	
Pourcentage du nombre de refus/perdus de vue			+ : Nombre du refus non indiqué ou > à 20% ++ : Nombre de refus indiqué mais non expliqué +++ : Nombre de refus indiqué et expliqué	
Précision sur la méthode diagnostique de la maladie			+ : Méthode diagnostique de la maladie absente ++ : Méthode diagnostique incomplète ou imprécise +++ : Méthode diagnostique complète et précise	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique • EFR • Tests cutanés
Age des patients au moment du diagnostic*			+ : Age au moment du diagnostic absent ++ : Age au moment du diagnostic inférieur à 2 ans +++ : Age au moment du diagnostic supérieur à 2 ans	Après l'âge de 2 ans
Prise en compte de l'atopie dans la famille *			+ : Pas de prise en compte de l'atopie familiale ++ : Prise en compte incomplète +++ : Prise en compte complète	<ul style="list-style-type: none"> • Frère • Sœur • Parent
Prise en compte des naissances prématurées *			+ : Pas de prise en compte des naissances prématurées ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Prise en compte des naissances prématurées	Peut être un facteur de risque Doit être pris en compte soit dans la méthodologie, soit dans les résultats
Prise en compte d'un environnement à risque *			+ : Pas de prise en compte de l'environnement à risque ++ : Prise en compte incomplète +++ : Prise en compte complète	<ul style="list-style-type: none"> • Environnement urbain • Environnement tabagique Doit être pris en compte soit dans la méthodologie, soit dans les résultats
Prise en compte de la durée de l'allaitement maternel *			+ : Durée de l'allaitement maternel non précisée ++ : (cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Précision sur les durées d'allaitement	Doit être pris en compte soit dans la méthodologie, soit dans les résultats
Prise en compte de l'exclusivité de l'allaitement maternel *			+ : Exclusivité de l'allaitement maternel absente ou non précisée ++ : Critère ne répondant pas à la définition donnée +++ : Critère répondant à la définition donnée	Une prise de complément de lait artificiel à la maternité si elle n'a pas été réalisée de façon répétée est acceptée

CONDUITE DE L'ETUDE			
Suivi des patients identique et régulier			+ : Pas de notion du suivi des patients ++ : Suivi différent ou irrégulier +++ : Suivi identique et régulier
Mesure fiable des effets observés			+ : Mesure des effets observés non fiable ++ : Mesure des effets observés peu fiable +++ : Mesure des effets observés fiable
Explication sur les retraits de patients et retrait équilibrés entre les groupes			+ : Critère absent ou retrait non équilibrés ++ : Retraits non expliqués +++ : Retraits expliqués et équilibrés
ANALYSE INFERENTIELLE			
Prise en compte des biais			+ : Pas de prise en compte des biais ++ : La prise en compte des biais incomplète +++ : La prise en compte des biais complètes
Risque relatif / Odds ratio *			+ : RR/OR absent ++ : Il est égal à la valeur « 1 » +++ : Il est inférieur ou supérieur à la valeur « 1 »
Intervalle de confiance *			+ : Intervalle de confiance absent ou comprend « 1 » ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : L'intervalle de confiance ne comprend pas « 1 »
Précision sur les tests statistiques			+ : Non précisé ou test statistique inadapté ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Test statistique adapté
Indice de Bonferroni (α) *			+ : Mal utilisé si nécessaire ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Indice de Bonferroni bien utilisé si nécessaire
Prise en compte du suivi			+ : Non prise ne compte du suivi dans les résultats ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Prise en compte du suivi dans les résultats

- Examen clinique en aveugle
- Tests cutanés adaptés à l'asthme aux pneumallergènes

Prise en compte des perdus de vue/refus dans les résultats			+ : Non prise en compte des perdus de vue dans les résultats ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Prise en compte des perdus de vue dans les résultats									
Cohérence de la conclusion avec les résultats *			+ : Conclusion absente ou en inadéquation avec les résultats ++ : Conclusion incomplète, en équation avec les résultats +++ : Conclusion complète, en équation avec les résultats									
Discussion des auteurs sur les Résultats			+ : Pas de discussion des auteurs ++ : Discussion peu développée ou peu précise +++ : Discussion développée et précise									
AUTRES ELEMENTS												
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS(2) *	Ce critère est noté « +++ »											
CONCLUSION												
<p>Pourcentage de niveau de qualité élevée : (+++) Pourcentage de niveau de qualité modérée : (++) Pourcentage de niveau de qualité médiocre : (+)</p> <p>Forces et faiblesses de l'étude : Elles sont évaluées selon une appréciation personnelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forces : • Faiblesses : 												
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: auto;"> <p style="text-align: center;">Représentation graphique de la répartition des trois niveaux de qualité des critères</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Niveau de qualité</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Qualité élevée</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Qualité modérée</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Qualité médiocre</td> <td>34%</td> </tr> </tbody> </table> </div>					Niveau de qualité	Pourcentage	Qualité élevée	33%	Qualité modérée	33%	Qualité médiocre	34%
Niveau de qualité	Pourcentage											
Qualité élevée	33%											
Qualité modérée	33%											
Qualité médiocre	34%											

ANNEXE IV

Critères	Présence		Note	Commentaires
	Oui	Non		
SCHEMA D'ETUDE				
Présence de l'objectif			+ : Absence de l'objectif ou sans rapport avec le sujet ++ : Objectif présent, peu précis, en rapport avec le sujet +++ : Objectif présent, clair et en rapport avec le sujet	
Présence de l'hypothèse			+ : Absence de l'hypothèse ++ : Hypothèse présente et sans rapport avec l'objectif +++ : Hypothèse présente et en rapport avec l'objectif	
Cohérence entre hypothèse et type d'étude			+ : Aucune cohérence entre l'hypothèse et le type d'étude ++ : (cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Bonne cohérence entre l'hypothèse et le type d'étude	
Précision du facteur étudié *			+ : Facteur étudié absent ++ : Présence du critère mais pas de définition précise +++ : Présence du critère et définition précise	
Précision du critère de jugement *			+ : Critère de jugement absent ++ : Présence du critère mais pas de définition précise +++ : Présence du critère et définition précise	
PROCEDURE DE SELECTION				
Critères d'exclusion et d'inclusion			+ : Critère absent ++ : Critère présent mais peu développé +++ : Critère présent et bien développé	
Nombre de sujets adapté			+ : Critère absent ++ : Pas de notion du calcul du nombre de sujet nécessaire +++ : Présence du calcul du nombre de sujet nécessaire	
Taille de l'échantillon adapté			+ : Critère absent ++ : Présence du critère sans explication +++ : Présence du critère avec explication	

Précision sur la méthode diagnostique de la maladie			+ : Critères diagnostics absents ++ : Critères diagnostics incomplets ou imprécis +++ : Critères diagnostics complets et précis	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique • EFR • Tests cutanés
Groupe de témoins acceptable			+ : Critère absent ou groupe de témoins inacceptable ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Groupe de témoins acceptable	<ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques négatifs pour l'asthme • Identique ou supérieur en nombre à celui des cas
Même population d'origine			+ : Critère absent ou population d'origine différente ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Population de la même origine	
Echantillonnage correcte			+ : Critère absent ou échantillonnage incorrecte ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Echantillonnage correcte	
Indication du nombre de refus			+ : Pas de notion du nombre de refus ++ : Indication du nombre de refus sans explication +++ : Indication du nombre de refus avec explication	
Procédure identique dans les deux groupes			+ : Critère absent ou procédure différente ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Procédure identique dans les deux groupes	
CONDUITE DE L'ETUDE				
Durée de l'allaitement maternel *			+ : Durée de l'allaitement maternel non précisée ++ : (cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Précision sur les diverses durées d'allaitement	
Exclusivité de l'allaitement maternel *			+ : Exclusivité de l'allaitement maternel absente ++ : Critère ne répondant pas à la définition donnée +++ : Critère répondant à la définition donnée	Une prise de complément de lait artificiel à la maternité si elle n'a pas été réalisée de façon répétée est acceptée
Mesure fiable des effets observés			+ : Mesure des effets observés peu fiable ++ : Mesure des effets fiable mais incomplète +++ : Mesure des effets fiable et complète	
Retrait de patient indiqués et expliqués, équilibrés entre les groupes			+ : Retrait non indiqué ++ : Retrait indiqué mais non expliqué ou non équilibré +++ : Retrait indiqué, expliqué et équilibré	

ANALYSE INFERENTIELLE				
Prise en compte des biais			+ : Critère absent ++ : La prise en compte des biais n'est pas complète +++ : La prise en compte des biais complètes	Spécifié dans l'étude, l'analyse ou la conclusion
Risque relatif / Odds ratio *			+ : Critère absent ++ : Il est égal à la valeur « 1 » +++ : Il est supérieur ou inférieur à « 1 »	
Intervalle de confiance *			+ : Intervalle de confiance absent ou comprend « 1 » ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : L'intervalle de confiance ne comprend pas « 1 »	
Précision sur les tests statistiques			+ : Critère absent ou test statistique non adapté ++ : (Cette notation n'a pas été utilisée) +++ : Test statistique adapté	
Indice de Bonferroni (α) *			+ : Critère absent ++ : Indice de Bonferroni mal utilisé +++ : Indice de Bonferroni bien utilisé	
Prise en compte des variables importantes			+ : Pas de prise en compte des variables importantes ++ : Prise en compte incomplète des variables importantes +++ : Prise en compte complète des variables importantes	<ul style="list-style-type: none"> • Atopie familiale • Environnement • Prématurité.
Cohérence de la conclusion avec les résultats *			+ : Conclusion absente ou en inéquation avec les résultats ++ : Conclusion incomplète, en équation avec les résultats +++ : Conclusion complète, en équation avec les résultats	
Discussion des auteurs sur les résultats			+ : Pas de discussion des auteurs ++ : Discussion peu développée ou peu précise +++ : Discussion développée et précise	
AUTRES ELEMENTS				
Niveau de preuve selon le tableau de l'HAS (3) *	Ce critère est noté « ++ »			

CONCLUSION

Pourcentage de niveau de qualité élevée : (+++)

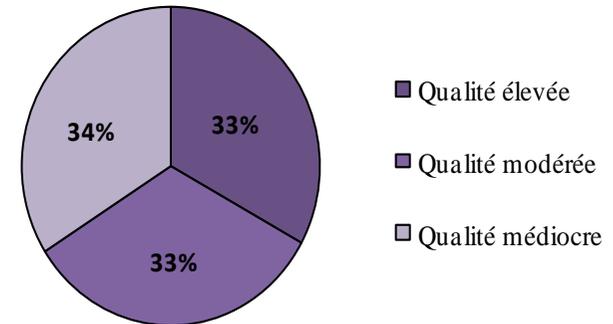
Pourcentage de niveau de qualité modérée : (++)

Pourcentage de niveau de qualité médiocre : (+)

Forces et faiblesses de l'étude : Elles sont évaluées selon une appréciation personnelle

- **Forces :**
- **Faiblesses :**

Représentation graphique de la répartition des trois niveaux de qualité des critères



Grille de lecture d'une étude cas-témoins

ANNEXE VRéférences des études répondant au modèle de la méta-analyse et parue avant 1990 :

- ASTARITA D.M., HARRIS R.I., DE FUSCO R., FRANZESE A., BISCARDI D., MAZZACCA F.R., ALTUCCI P., An epidemiological study of atopy in children. Clin allergy 1988 ; vol 18 p 341 – 350
- BURR M.L., MERRETT T.G., BUTLAND B.K., MERRETT J., MISKELLY F.G., VAUGHAN-WILLIAMS E., Infant feeding and allergy : 12 month prospective study of 500 babies born into allergic families. Ann allergy 1988 ; vol 61 p 13 - 20
- CHANDRA R.K., Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy. Acta paediatr scand 1979 ; vol 68 p 691 - 694
- COGSWELL J.J., MITCHELL E.B., ALEXANDER J., Parental smoking, breast feeding, and respiratory infection in development of allergic diseases. Arch dis child 1987 ; vol 62 p 338 - 344
- FERGUSON D.M., HORWOOD L.J., SHANNON F.T., Asthma and infant diet. Arch Dis Child 1983 ; vol 58 p 48 - 51
- GRUSKAY F.L, Comparaison of breast, cow, and soy feedings in the prevention of onset of allergic disease : a 15 year prospective study. Clin pediatri 1982 ; vol 21 p 486 - 491
- HORWOOD L.J., FERGUSON D.M., SHANNON F.T., Social and familial factors in the development of early childhood asthma. Pediatrics 1985 ; vol 75 p 859 - 868
- MARTIN A.J., LANDEAU L.I., PHELAN P.D., Natural history of allergy in asthmatic children followed to adult life. Med J Aust 1981 ; vol 31 p 470 - 474
- MISKELLY F.G., BURR M.L., VAUGHAN-WILLIAMS E., FEHILY A.M., BUTLAND B.K., MERRETT T.G., Infant feeding and allergy. Arch dis child 1988 ; vol 63 p 338 - 393
- SAVILAHTI E., TAINIO V.M., SALMENPERA L., Prolonged exclusive breast feeding and heredity as determinants in infantile atopy. Arch dis child 1987 ; vol 62 p 269 - 273
- TAYLOR B., WADSWORTH J., GOLDING J., BUTLER N., Breast feeding, eczema, asthma and hayfever. J. epidemiol community health 1983 ; vol 37 p 95 - 99

ANNEXE VI**Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study***Malcolm R Sears, Justina M Greene, Andrew R Willan, D Robin Taylor, Erin M Flannery, Jan O Cowan, G Peter Herbison, Richie Poulton***Summary**

Background Breastfeeding is widely advocated to reduce risk of atopy and asthma, but the evidence for such an effect is conflicting. We aimed to assess long-term outcomes of asthma and atopy related to breastfeeding in a New Zealand birth cohort.

Methods Our cohort consisted of 1037 of 1139 children born in Dunedin, New Zealand, between April, 1972, and March, 1973, and residing in Otago province at age 3 years. Children were assessed every 2–5 years from ages 9 to 26 years with respiratory questionnaires, pulmonary function, bronchial challenge, and allergy skin tests. History of breastfeeding had been independently recorded in early childhood.

Findings 504 (49%) of 1037 eligible children were breastfed (4 weeks or longer) and 533 (51%) were not. More children who were breastfed were atopic at all ages from 13 to 21 years to cats ($p=0.0001$), house dust mites ($p=0.0010$), and grass pollen ($p<0.0001$) than those who were not. More children who were breastfed reported current asthma at each assessment between age 9 ($p=0.0008$) and 26 years ($p=0.0008$) than those who were not. Breastfeeding effects were not affected by parental history of hayfever or asthma. Multifactor analysis controlling for socioeconomic status, parental smoking, birth order, and use of sheepskin bedding in infancy, showed odds ratios of 1.94 (95% CI 1.42–2.65, $p<0.0001$) for any allergen positive at age 13 years, 2.40 (1.36–4.26, $p=0.0003$) for current asthma at 9 years, and 1.83 (1.35–2.47, $p<0.0001$) for current asthma at 9–26 years by repeated-measures analysis.

Interpretation Breastfeeding does not protect children against atopy and asthma and may even increase the risk.

Lancet 2002; **360**: 901–07
See Commentary page 887

Departments of Medicine (Prof M R Sears FRACP, J M Greene) **and Clinical Epidemiology and Biostatistics** (A R Willan PhD), **McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; Departments of Medicine** (D R Taylor MRCP, E M Flannery, J O Cowan) **and Preventive and Social Medicine** (G P Herbison MSc, R Poulton PhD), **Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand**

Correspondence to: Prof Malcolm R Sears, Firestone Institute for Respiratory Health, St Joseph's Healthcare and McMaster University, 50 Charlton Avenue, Hamilton, Ontario L8N 4A6, Canada (e-mail: searsm@mcmaster.ca)

Introduction

Most reviews of risk factors for asthma recommend extended breastfeeding to reduce the probability of development of atopy and asthma in childhood. Although such a view is widely accepted and promoted, few investigators have adequately addressed the issue, and their results are conflicting.

In 1988, Kramer¹ proposed 12 criteria for studies in which the relation between breastfeeding and development of atopy and asthma are assessed (panel). He suggested that previous studies contained flaws in design or implementation, including selection of the study population, retrospective recall bias about feeding history, short duration of follow-up, inadequate definition of outcomes, and failure to consider confounding variables. Despite further studies, controversy persists. Some investigators have reported protection,^{2–7} whereas others suggest an increased risk of allergy and asthma associated with breastfeeding.^{8–12}

We have examined outcomes of asthma and atopy related to breastfeeding in a population-based birth cohort study of New Zealand children which fulfills the criteria shown in the panel. Our hypothesis was that breastfeeding would protect against development of atopy and asthma in childhood.

Methods*Participants*

All 1661 live-born children delivered at Queen Mary Hospital, Dunedin, New Zealand, between April, 1972, and March, 1973, were included in a neonatal study.¹³ Children from this cohort who were resident in the province of Otago at age 3 years were invited to participate in the longitudinal Dunedin Multidisciplinary Health and Development Research Study. We enrolled

Criteria proposed by Kramer¹ for assessing adequacy of studies of the effect of breastfeeding on development of allergy and asthma

Exposure

Non-reliance on late maternal recall of breastfeeding
Blind ascertainment of infant feeding history
Sufficient duration of breastfeeding
Sufficient exclusivity of breastfeeding

Outcome

Strict diagnostic criteria
Blind ascertainment of outcomes
Consideration of severity of outcome
Consideration of age of onset of outcome

Statistics

Control for confounding
Assessment of dose-response effects
Assessment of effects in children at high risk of outcome
Adequate statistical power

1037 (91%) of 1139 eligible children. Cohort families represented the full range of socioeconomic status in the general population of New Zealand's South Island and were mainly white. Socioeconomic status was classified by the Elley-Irving scale (high 1–3, low 4–6).¹⁴

The research ethics committee of the Otago hospital board granted ethical approval for assessments. Participants gave written informed consent before participating in each assessment from age 18 years, as did a parent or guardian in assessments before age 18 years.

Procedures

Participants were assessed within a month of their birthday at ages 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21, and 26 years, unaccompanied after age 11 years. Children who completed respiratory questionnaires at ages 9, 11, 13, 15, 18, 21, and 26 years were respectively 79%, 77%, 71%, 93%, 84%, 92%, and 96% of the living cohort. Skin testing was done in 714 (69% of the living cohort) children at age 13 years and in 885 (87%) at age 21 years.

Initiation and duration of breastfeeding were documented independently by interviewers who assessed the cohort at age 3 years. These interviewers were unaware of the atopy and asthma outcomes, since these were recorded in later life.¹⁵ Duration of breastfeeding and age at introduction of cow's milk and other foods to the infant's diet were verified at age 3 years from records maintained through the New Zealand Plunket Nurse programme, in which newborns and infants were assessed through regular home and clinic visits, weekly at first then less frequently, until children were aged 2–3 years. Although many newborns who were breastfed received a nightly formula feed while in hospital to allow the mother to sleep, most had hospital stays of only 3–4 days. Thus, the extent of other feeding, if only in that period, was minor. Those infants not breastfed generally received formula feeding prepared from dried cow's milk powder.

At the assessment at age 7 years, trained interviewers asked whether the child had ever had asthma, wheezing, hayfever, bronchitis, or allergies.¹⁶ From age 9 years, a more comprehensive questionnaire was used by an interviewer, who recorded occurrence and frequency of symptoms of wheezing, diagnoses of asthma and hayfever drugs, clinical characteristics, admissions, and environmental exposures.^{17,18} At ages 18, 21, and 26 years, participants also completed questions derived from questionnaires from the American Thoracic Society¹⁹ and the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases.²⁰

Current asthma was defined as a positive response to the question "Do you (does your child) have asthma?" together with symptoms reported within the previous 12 months, and was not dependent on whether treatment was prescribed or used.

At 7 years, the adult attending with the child (usually mother) was asked whether the natural mother or father had asthma, hayfever, or allergies.¹⁶ The family history was again obtained at 18 years. Preference was given to the information recorded at age 7 years (if available).

Participants using bronchodilators were asked to withhold these on the day of study, but inhaled steroids and other treatments were not withheld. Spirometry was done at every assessment from ages 9 to 26 years, and we recorded the best of at least three satisfactory measurements of forced exhaled volume in 1 s (FEV1) and vital capacity. Except at ages 18 and 26 years, an abbreviated four-dose validated methacholine challenge test was done by all consenting participants.¹⁸ Airway hyper-responsiveness was defined as a fall of FEV1 of 20% or more after inhalation of methacholine in a concentration of 8 g/L or less. Children with baseline airflow obstruction (FEV1/vital capacity ratio <70%) were not given methacholine, but response to salbutamol (5 g/L nebulised for 2 min) was measured instead. We judged airway hyper-responsiveness to be present if the FEV1 increased by 10% or more from baseline after use of a bronchodilator. At ages 18 and 26 years, all participants had a bronchodilator response test only.

Skin prick tests were done at ages 13 and 21 years on the forearm without specific skin preparation.²¹ Results were excluded if antihistamines had been used within 2 days. A positive skin test was defined as a weal at least 2 mm greater than the size of the weal to the negative control at 15 min. Allergens included house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) (Bencard Brentford, Middlesex, UK), rye grass pollen (*Lolium perenne*), cat dander, dog dander, horse hair, kapok, cladosporium, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium* spp, *Alternaria* spp, and wool (all Hollister-Stier, Spokane, Washington, USA), together with positive (histamine 0.1%) and negative (diluent) controls. Ingested allergens relevant to early childhood were not included since skin testing was first undertaken at age 13 years. Investigators unaware of the data for infant feeding determined all respiratory outcomes (questionnaires, pulmonary function testing, and skin allergy testing).

	Whole population (n=1037)	Not breastfed (n=504)	Breastfed >4 weeks (n=533)	Odds ratio (95% CI)	p	Population attributable risk
Atopy at age 13 years						
	n=714	n=359	n=355			
Cat	94 (13%)	30 (8%)	64 (18%)	2.41 (1.52–3.83)	0.0001	36%
House dust mite	213 (30%)	87 (24%)	126 (36%)	1.72 (1.24–2.38)	0.0010	19%
Grass	232 (32%)	87 (24%)	145 (41%)	2.16 (1.57–2.98)	<0.0001	26%
Alternaria	43 (6%)	15 (4%)	28 (8%)	1.96 (1.03–3.74)	0.0373	30%
Any allergen positive	319 (45%)	132 (37%)	187 (53%)	1.91 (1.42–2.58)	<0.0001	18%
Atopy at age 21						
	n=885	n=442	n=443			
Cat	240 (27%)	100 (23%)	140 (32%)	1.58 (1.17–2.13)	0.0027	17%
House dust mite	491 (55%)	224 (51%)	267 (60%)	1.48 (1.13–1.93)	0.0041	10%
Grass	388 (44%)	159 (36%)	229 (52%)	1.91 (1.46–2.49)	<0.0001	18%
Alternaria	114 (13%)	41 (9%)	73 (16%)	1.93 (1.28–2.90)	0.0014	28%
Any allergen positive	573 (65%)	266 (60%)	307 (69%)	1.49 (1.13–1.97)	0.0045	7%
Asthma						
Ever by age 9 years	74/815 (9%)	27/417 (6%)	47/398 (12%)	1.93 (1.18–3.17)	0.0081	29%
Current at age 9 years	62/815 (8%)	19/417 (5%)	43/398 (11%)	2.54 (1.45–4.44)	0.0008	40%
Current at age 11 years	93/802 (12%)	31/405 (8%)	62/397 (16%)	2.23 (1.42–3.52)	0.0004	34%
Current at age 13 years	95/735 (13%)	27/371 (7%)	68/364 (19%)	2.93 (1.83–4.69)	<0.0001	43%
Current at age 15 years	138/968 (14%)	55/494 (11%)	83/474 (18%)	1.69 (1.17–2.45)	0.0046	22%
Current at age 18 years	128/868 (15%)	51/441 (12%)	77/427 (18%)	1.68 (1.15–2.47)	0.0072	22%
Current at age 21 years	154/957 (16%)	64/479 (13%)	90/478 (19%)	1.50 (1.06–2.13)	0.0214	17%
Current at age 26 years	187/980 (19%)	74/496 (15%)	113/484 (23%)	1.74 (1.26–2.40)	0.0008	22%

Values are number (%).

Table 1: Frequency of atopy (skin test weal ≥ 2 mm) at ages 13 and 21 years, and asthma at ages 9–26, by breastfeeding history

Statistical analysis

We analysed data using SAS (Statistical Analysis systems, Cary, NC, USA) version 8. We used χ^2 tests to compare characteristics between children who were breastfed and those who were not and likelihood ratio tests to assess the relation between breastfeeding and risk of atopy and asthma. A step-forward (multivariate) approach was used, starting with a univariate model for each individual variable. The level of significance to enter the model was 0.1. The outcome of asthma which was determined at several time points from 9 to 26 years was also analysed with the generalised estimating equations approach,²² incorporating the repeated nature of these data.

Role of the funding source

The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or in the writing of the report.

Results

Of 1037 children in the longitudinal study, 463 (45%) were not breastfed. In 70 (7%) children, breastfeeding was attempted but was discontinued before the child was 4 weeks old. Preliminary analyses showed that these 70 children had outcomes much the same as those who were not breastfed, and quite different to those breastfed for 4 weeks or longer. These 70 children were therefore included in the non-breastfed group, making a total of 533 children (51%). Mean duration of breastfeeding in the comparison group of 504 children (49%) was 21.1 weeks (SD 16.6). Unless otherwise specified, the term breastfeeding in this report does not necessarily mean exclusive breastfeeding. Early childhood characteristics of those 1037 children who participated in the study did not differ significantly from those of the 102 children who did not participate.

Children were more often breastfed than formula fed if they were first-born (216 of 384 [56%] vs 288 of 653 [44%], $p=0.0001$), born to parents of higher socioeconomic status (220 of 368 [60%] vs 249 of 527 [44%], $p=0.0001$ for SES levels 1–3 vs 4–6), or born to non-smoking mothers (273 of 497 [55%] vs 154 of 371 [42%], $p=0.0001$). Children who were breastfed were more likely to have a sheepskin on their bed in infancy than those who were not (122 of 396 [31%] vs 97 of 414 [23%], $p=0.018$). Family history of hayfever or asthma (mother or father) and sex of the child did not affect the probability of being breastfed.

At age 13 years, positive skin tests to cat, house dust mite, grass, alternaria, or any allergen, were

significantly more frequent in children who were breastfed than in those who were not (table 1). At age 21 years, positive skin tests to all allergens tested except aspergillus were significantly more frequent in those who were breastfed than in those who were not (table 1). Population attributable risks for atopy at age 13 varied between 19% and 36% for different allergens, and at age 21 between 10% and 28% (table 1).

At age 9 years, more children who were breastfed had been diagnosed with asthma, had current asthma, and had current wheeze (symptoms within the last 12 months) than those who were not breastfed (tables 1 and 2). The effect identified with current asthma persisted at all ages to 26 years (table 1), with population attributable risks varying between 17% and 43% at different ages. Among those with daily wheezing at age 9 years, seven of eight (88%) had been breastfed, as had 16 of 21 (76%) of those reporting wheeze at least weekly, and 62 of 92 (67%) of those with any wheezing.

The relation with breastfeeding remained strong even when airway hyper-responsiveness was needed to confirm the diagnosis of asthma, or that wheezing was due to asthma.²³ Children who were breastfed were more likely than those who were not to have current asthma with airway hyper-responsiveness or current wheeze with airway hyper-responsiveness at all ages up to 21 years with one exception (table 2). With generalised estimating equations, allowing for repeated measures analysis, children who were breastfed were more than twice as likely as those who were not breastfed to have wheeze with airway hyper-responsiveness or current asthma with airway hyper-responsiveness (table 2).

Any duration of breastfeeding for longer than 3 weeks raised risk of atopy and asthma (table 3). To compare our data with results from other studies, we determined the effect that selection of cutpoints other than 4 weeks to define breastfeeding would have had on the odds ratios for effects on atopy and asthma. Breastfeeding was associated with increased risk of asthma or atopy irrespective of whether we had selected a cutpoint of 0 weeks (any breastfeeding vs no breastfeeding), 4 weeks, 8 weeks, or 12 weeks (table 3). For example, the odds ratios for the outcome of any allergen positive at age 13 were 1.72 (95% CI 1.27–2.33; $p=0.0004$) for 0 weeks, 1.91 (1.42–2.58; $p<0.0001$) for 4 weeks, 1.53 (1.16–2.13; $p=0.0033$) for 8 weeks, and 1.55 (1.13–2.12; $p=0.0063$) for 12 weeks. For the outcome of current asthma at age 9 years, odds ratios were 2.09 (1.19–3.68; $p=0.0095$), 2.54 (1.45–4.44; $p=0.0008$), 1.86 (1.10–3.13; $p=0.0182$), and 1.73 (1.02–2.92; $p=0.0385$), respectively, for these cutpoints.

	Whole population (n=1037)	Not breastfed (n=504)	Breastfed >4 weeks (n=533)	Odds ratio (95%CI)	p	Population attributable risk
Current wheeze with AHR						
9 years	76/794 (10%)	22/409 (5%)	54/385 (14%)	2.87 (1.71–4.81)	<0.0001	44%
11 years	57/754 (8%)	18/381 (5%)	39/373 (10%)	2.36 (1.32–4.20)	0.0029	38%
13 years	45/700 (6%)	9/350 (3%)	36/350 (10%)	4.34 (2.06–9.16)	<0.0001	60%
15 years	59/822 (7%)	25/418 (6%)	34/404 (8%)	1.44 (0.85–2.47)	0.1763	17%
21 years	57/856 (7%)	21/430 (5%)	36/426 (8%)	1.80 (1.03–3.13)	0.0364	27%
9–21 years*	2.09 (1.42–3.08)	0.0002	..
Current asthma with AHR						
9 years	39/794 (5%)	11/409 (3%)	28/385 (7%)	2.83 (1.39–5.78)	0.0028	45%
11 years	51/754 (7%)	15/381 (4%)	36/373 (10%)	2.61 (1.40–4.85)	0.0018	43%
13 years	37/700 (5%)	6/350 (2%)	31/350 (9%)	5.57 (2.29–13.5)	<0.0001	68%
15 years	50/822 (6%)	18/418 (4%)	32/404 (8%)	1.91 (1.05–3.46)	0.0302	30%
21 years	43/856 (5%)	14/430 (3%)	29/426 (7%)	2.17 (1.13–4.17)	0.0174	34%
9–21 years*	2.33 (1.46–3.72)	0.0004	..

Values are number (%). *Repeated measures analysis.

Table 2: Prevalence of current significant wheeze with airway hyper-responsiveness (AHR) to methacholine (or salbutamol in those with baseline obstruction), and of current asthma with AHR, by breastfeeding history

	Duration of breastfeeding (weeks)						
	Never	1-3	4-7	8-11	12-15	16-25	>26
Atopy at 13 years (n)	312	47	71	47	56	79	102
Cat	24 (8%)	6 (13%)	14 (20%)	8 (17%)	10 (18%)	12 (15%)	20 (20%)
Mite	78 (25%)	9 (19%)	28 (39%)	17 (36%)	25 (45%)	26 (33%)	30 (29%)
Any allergen	116 (37%)	16 (34%)	41 (58%)	23 (49%)	38 (68%)	38 (48%)	47 (46%)
Atopy at 21 years (n)	377	65	88	54	65	106	130
Cat	87 (23%)	13 (20%)	31 (35%)	19 (35%)	27 (42%)	29 (27%)	34 (26%)
Mite	191 (51%)	33 (51%)	57 (65%)	31 (57%)	45 (69%)	60 (57%)	74 (57%)
Any allergen	227 (60%)	39 (60%)	60 (68%)	37 (69%)	50 (77%)	72 (68%)	88 (68%)
Asthma at 9 years (n)	365	52	79	48	61	91	119
Asthma current	18 (5%)	1 (2%)	10 (13%)	5 (10%)	6 (10%)	12 (13%)	10 (8%)
Asthma ever	25 (7%)	2 (4%)	10 (13%)	5 (10%)	6 (10%)	13 (14%)	13 (11%)

Values are number (%) of those assessed for these outcomes at each age.

Table 3: Effect of duration of breastfeeding on development of atopy and asthma

As expected, more children who had a parental history of hayfever or asthma developed atopy or asthma than those who did not have such a history. However, the effects of breastfeeding were not affected by family history (table 4).

No duration of exclusive breastfeeding had a protective effect against development of atopy and asthma in later childhood. Rather, most analyses showed such disorders in more children who were breastfed than in those who were not. For example, asthma ever at age 9 years was reported by 20 (13%) of 160 who were exclusively breastfed for longer than 4 weeks compared with 51 (8%) of all others (n=635, p=0.077). Because of the smaller numbers in whom exclusive feeding could be firmly documented, these comparisons were not significant, but were of similar direction and magnitude to all other analyses.

In multifactor analysis, controlling for socioeconomic status, birth order, sheepskin use in infancy, and maternal smoking, asthma and atopy outcomes all remained highly significantly associated with breastfeeding (table 5). Male sex was a risk factor for atopy, as was the mother's history of asthma or hayfever for the outcome of any positive skin test at age 13 years. Other factors were considered in the final model, but were not significant. Table 5 shows the adjusted odds ratios for development of any positive skin test at age 13 years, for current asthma at age 9 years, and for positive skin test to house dust mite at age 13 years. With generalised estimating equations to analyse asthma outcomes, allowing for the repeated nature of this assessment, the odds ratio for current asthma was 1.83 (1.35-2.47; p<0.0001).

Discussion

Our results provide substantial evidence against our initial hypothesis that breastfeeding is protective against atopy and asthma. By contrast, breastfeeding for 4 weeks or longer increased the likelihood of skin test responses to common allergens at age 13 years, and more than doubled the risk of diagnosed asthma in mid-childhood, with effects persisting into adulthood.

We investigated a large unselected population-based birth cohort, in which roughly equal numbers were breastfed and not breastfed. Data for breastfeeding were gathered in early childhood, and varied widely by duration of exclusive and total breastfeeding. Ascertainment of feeding history was undertaken by investigators who were unaware of asthma and allergy outcomes, and vice versa. Our results were strengthened by the long (26 year) period of follow-up with reviews every few years, together with clearly defined allergy and asthma outcomes, and objective confirmation of allergy by skin-testing and of asthma by measurement of airway responsiveness. We also considered the effects of duration of breastfeeding (an approximation for a dose-response effect), effects in highrisk versus low-risk children, and effects of exclusive breastfeeding. Relevant confounding variables were taken into account. Hence this study meets all of the requirements of Kramer¹ outlined in the panel.

The reasons why some studies of breastfeeding show protection against atopy and asthma,²⁻⁷ whereas others show increased risk⁸⁻¹² mainly relate to duration of followup and ages at which outcomes are assessed.

	Family history negative			Family history positive			p*
	Not breastfed	Breastfed >4 weeks	Odds ratio (95% CI)	Not breastfed	Breastfed >4 weeks	Odds ratio (95% CI)	
Atopy at 13 years (n)	196	193		155	158		
Cat	9 (5%)	30 (16%)	3.82 (1.76-8.29)	21 (14%)	34 (22%)	1.75 (0.96-3.18)	0.117
Mite	47 (24%)	60 (31%)	1.43 (0.91-2.24)	39 (25%)	66 (42%)	2.13 (1.32-3.45)	0.233
Any allergen	66 (34%)	87 (45%)	1.62 (1.07-2.44)	64 (41%)	98 (62%)	2.32 (1.48-3.65)	0.245
Atopy at 21 years (n)	235	227		179	196		
Cat	41 (17%)	61 (27%)	1.74 (1.11-2.72)	49 (27%)	77 (39%)	1.72 (1.11-2.65)	0.968
Mite	103 (44%)	124 (55%)	1.54 (1.07-2.23)	103 (58%)	136 (69%)	1.67 (1.09-2.56)	0.778
Any allergen	127 (54%)	146 (64%)	1.53 (1.06-2.23)	120 (67%)	150 (77%)	1.60 (1.02-2.52)	0.881
Asthma at 9 years (n)	229	216		174	174		
Asthma ever	10 (4%)	23 (11%)	2.61 (1.21-5.62)	16 (9%)	23 (13%)	1.50 (0.77-2.96)	0.291
Asthma current	8 (3%)	19 (9%)	2.66 (1.14-6.22)	11 (6%)	23 (13%)	2.26 (1.06-4.79)	0.774

Values are number (%) of skin tested at each age, or the number providing questionnaire data at age 9 years. *p value for difference between odds ratios for effect of breastfeeding in those with and without a family history.

Table 4: Effect of family history of allergy (either parent reporting asthma or hayfever) on effect of breastfeeding on development of atopy and asthma in the New Zealand birth cohort

	Current asthma at 9 years		House dust mite at 13 years		Any allergen at 13 years		Current asthma*	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
Univariate analysis								
Breastfed >4 weeks	2.54 (1.45–4.44)	0.0011	1.72 (1.24–2.38)	0.0011	1.91 (1.42–2.58)	<0.0001	1.79 (1.34–2.40)	<0.0001
Family history positive	1.68 (0.99–2.84)	0.0542	1.33 (0.96–1.84)	0.0836	1.65 (1.22–2.36)	0.0010	2.23 (1.65–3.02)	<0.0001
Father's history positive	1.36 (0.76–2.45)	0.3035	1.31 (0.90–1.90)	0.1629	1.56 (1.09–2.22)	0.0140	1.74 (1.24–2.44)	0.0014
Mother's history positive	1.57 (0.92–2.70)	0.0982	1.45 (1.02–2.04)	0.0359	1.82 (1.31–2.52)	0.0003	1.96 (1.44–2.66)	<0.0001
Male sex	1.47 (0.87–2.51)	0.1520	1.77 (1.27–2.45)	<0.0001	1.82 (1.35–2.45)	<0.0001	1.07 (0.80–1.42)	0.6610
Cat ownership to 9 years	0.54 (0.31–0.95)	0.0336	0.66 (0.45–0.98)	0.0369	0.80 (0.55–1.14)	0.2047	0.76 (0.52–1.11)	0.1572
Socioeconomic status	0.95 (0.78–1.15)	0.5844	0.91 (0.80–1.03)	0.1194	0.91 (0.81–1.02)	0.1173	0.98 (0.88–1.09)	0.7207
Father smoked	1.34 (0.79–2.28)	0.2821	0.82 (0.59–1.15)	0.2503	0.81 (0.60–1.10)	0.1852	1.13 (0.83–1.53)	0.4364
Mother smoked	1.04 (0.61–1.77)	0.8817	1.01 (0.72–1.41)	0.9497	0.86 (0.63–1.18)	0.3565	1.08 (0.80–1.47)	0.6099
Firstborn	1.17 (0.69–1.98)	0.5653	1.05 (0.75–1.46)	0.7805	1.22 (0.90–1.65)	0.2043	1.17 (0.87–1.57)	0.3081
Use of sheepskin in infancy	1.42 (0.82–2.47)	0.2090	0.98 (0.68–1.42)	0.9088	1.10 (0.78–1.54)	0.5977	1.07 (0.74–1.53)	0.7322
Multivariate analysis								
Breastfed >4 weeks	2.40 (1.36–4.26)	0.0027	1.70 (1.21–2.38)	0.0020	1.94 (1.42–2.65)	<0.0001	1.83 (1.35–2.47)	<0.0001
Family history positive	1.60 (0.93–2.74)	0.0881	2.20 (1.62–2.98)	<0.0001
Mother's history positive	1.90 (1.36–2.66)	0.0002
Male sex	1.78 (1.27–2.49)	0.0008	1.91 (1.40–2.61)	<0.0001
Cat ownership to 9 years	0.56 (0.32–1.01)	0.0532	0.68 (0.46–1.01)	0.0564
Father smoked	1.60 (0.93–2.77)	0.0903

Table 5: Univariate and multivariate analyses of risk factors for current asthma at age 9 years, positive skin test responses to mite or to any allergen at age 13 years, and for current asthma age 9–26 years by repeated measures analysis

Results of studies in which early childhood outcomes (eczema or wheezing illness before age 2 years) were assessed show protection from prolonged or exclusive breastfeeding, whereas those in which outcomes in later childhood were assessed show increased atopy and asthma. Use of different cutpoints for established breastfeeding, different maternal IgE concentrations, different confounding factors, and different time periods may also be relevant.

In studies showing decreased risk of asthma or atopy, breastfeeding in Swedish children delayed onset of allergic disease but only in those whose mother and father both had a history of allergy. Those very high-risk children who were not breastfed developed early allergic disease.² In infants of allergic mothers in California, none of 24 breastfed infants with only one parent who had a history of allergy and negative skin tests had asthma compared with five of 34 (15%) of those not breastfed.³ However, no protective effect was recorded in infants with positive skin tests. Chandra and colleagues⁴ followed up 72 breastfed and 216 non-breastfed high-risk infants for 5 years, and reported reduced atopic disease in breastfed children, with less eczema and asthma.

In 2187 Australian children recruited through an antenatal clinic and assessed at age 6 years, exclusive breastfeeding for longer than 4 months reduced risk of atopy and asthma.⁵ Introduction of other milk before 4 months was a risk factor for asthma, as was wheeze three or more times a year since age 1 year, wheeze in the past year, sleep disturbance, and at least one positive allergy skin test.⁵

Exclusive breastfeeding was associated with reduced severity of asthma in Kenyan children, but did not affect the age of onset.⁶ In 5182 Brazilian children, those not breastfed were more likely to have doctor-diagnosed asthma and exercise-induced wheeze than those breastfed for longer than 6 months.⁷ However the effect was only noted in children without a family history of asthma.

By contrast, investigators of several large longitudinal studies report increased risk of atopy and asthma. In a review of the 1958 UK national birth cohort at age 7 years, Kaplan and coworkers⁸ showed that 2% of nonbreastfed children developed asthma, compared with 4% of those breastfed for 1 month or longer ($p<0.0002$). In the 1970 UK national birth-cohort, eczema was reported more frequently at age 5 years in those breastfed

for longer than 3 months than in those breastfed for shorter periods ($p<0.01$).⁹

In Tucson children, breastfeeding protected against recurrent wheeze before age 2 years.^{10,24} However, the opposite effect was recorded with follow-up beyond 6 years, especially in those genetically at risk.¹⁰ Breastfeeding greatly increased risk of wheezing, and diagnosed asthma in children born to mothers who had asthma. Risk of transient wheeze in early childhood, which is often related to infection²⁵ seems reduced by breastfeeding, whereas older children whose asthma is more often atopic have increased risk when breastfeeding. Furthermore, in 16 333 Italian children aged 6–7 years, breastfeeding for longer than 6 months was slightly protective against early wheezing, but was a risk factor of borderline significance for late-onset wheezing.¹¹

The effect of breastfeeding might depend on the concentration of IgE in the mother. In children of Tucson mothers with IgE concentrations in the lower two tertiles, breastfeeding was associated with reduced IgE in the child, whereas in children of mothers with serum IgE in the highest tertile, breastfeeding was associated with increased IgE in the child.¹² The mechanisms by which breastfeeding increase atopy and asthma in children could include not only maternal transmission of immunological responses, but also the effects of feeding patterns on gut flora,^{26–28} and factors related to the hygiene hypothesis.²⁹

Sepp and colleagues²⁶ examined infants in Estonia and Sweden, countries with a low and high prevalence of atopy, respectively, and reported different gut flora in these infants. Lactobacilli and eubacteria were the most frequent bacteria in 1-year-old Estonian children, with clostridia most frequent in Swedish children. Children who developed allergies had less lactobacilli and more coliform and *Staphylococcus aureus* at age 2 years than did those who did not develop allergies. The investigators suggested that a change in gut flora because of westernisation could have contributed to the increase in allergy. Kalliomaki and colleagues²⁷ investigated infants at high risk of atopic disease, and at 3 weeks recorded fewer bifidobacteria than clostridia at 3 weeks in infants who subsequently showed atopy with at least one positive skin test reaction at age 12 months. Rubaltelli and colleagues²⁸ showed that bifidobacterium was more frequent in infants who were breastfed than in those who were not (48% vs 15%; $p=0.0474$), whereas enterococci

prevailed in infants who were fed with formula. These findings suggest that breastfeeding might affect the balance of intestinal bacteria, and thereby enhance development of atopy.

The hygiene hypothesis is now widely accepted as an explanation for increase in allergy, and therefore asthma, in westernised countries.²⁹ Development of mature immune responses after birth with a shift from Th-2 dominance in infants to Th-1 in later childhood might be enhanced by exposures to immune stimulants such as bacteria and endotoxins which might therefore protect against allergies. Results of epidemiological studies³⁰ showing low prevalences of allergy in children growing up in close contact with animals lend support to this notion. Breastfeeding might reduce the effect of bacteria and endotoxins on the immune system, perhaps by direct reduction of exposure, or by passive transfer of immune responses from the mother, so that the infant does not fully develop mature immune response mechanisms. Rook and Stanford³¹ suggested that inadequate microbial stimulation in early life could result in inadequate priming of T-helper cells, leading to a cytokine imbalance (input deprivation syndrome) and a failure to fine tune the T-cell repertoire in relation to epitopes that are crossreactive between self and micro-organisms (uneducated T-cell regulation syndrome).

Occasionally, infants being breastfed develop colitis or other forms of gut inflammation when formula feeding is introduced,³² although colitis can also arise in children who are exclusively breastfed, possibly because of reactions to cow's milk in the mother's diet.³³ Whether addition of cow's milk formula as a supplement to breastfeeding has a greater or lesser effect on the infants' allergic and immunological development than breastfeeding by a mother who herself consumes cow's milk products is not known.

The duration of breastfeeding needed to show an effect seems to be short (as little as 4 weeks in our study and the Tucson study¹⁰). Results of studies in which the cutpoint used to determine effects of breastfeeding was 3 months or longer might therefore fail to show significant differences between comparison groups.

Studies focusing on outcomes in the first 1–2 years of life sometimes show protective effects not evident with longer follow-up. In the Australian study,⁵ the outcome included all wheezing up to age 6, including early transient wheeze, perhaps accounting for the beneficial effect seen. Results of longer-term studies^{10,24} consistently show increased atopy and asthma associated with breastfeeding, even after showing protection in the short term.

In our study, most infants were exposed to cow's milk formula in the maternity hospital. However such exposure should not bias our findings, since we recorded more atopy and asthma in those breastfed than in those not. Had the outcome been in the other direction, such an effect would have confounded interpretation. Our analyses comparing outcomes in those known to have had exclusive breastfeeding after discharge versus all others continue to show higher prevalence rates in those exclusively breastfed than those not, even though the comparison group now includes some breastfed children with those not breastfed. These analyses argue against any confounding effect of less than complete exclusivity of breastfeeding. Reported exclusive breastfeeding can be quite inaccurate, as shown in a Swedish study.³⁴

Our cohort was born when rates of breastfeeding were low in New Zealand. Rates fell below 50% between 1967 and 1971, but by 1980 had exceeded 80%.³⁵ It is possible, in view of the calculated population attributable risks for developing atopy and asthma, that some of the increase in atopy and asthma in the past three decades in developed populations could be associated with the increased emphasis on, and prevalence of, breastfeeding.

Breastfeeding could be promoted for many reasons, including optimum nutrition and reduction of risk of infant infections.^{36,37} However, the role of breastfeeding in protection of children against atopy and asthma cannot be supported on the basis of the present balance of evidence.

Contributors

M Sears was the director of the asthma study and wrote the report.

J Greene managed and analysed the data, supervised by A Willan.

E Flannery and J Cowan did the interviews and pulmonary function testing, supervised by D Taylor. R Poulton gave overall direction to the multidisciplinary study. G Herbison did the statistical analysis in the multidisciplinary study.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgments

The Dunedin Multidisciplinary Health and Development Research Unit is supported by the Health Research Council of New Zealand. The respiratory programme of research has been funded by the Health Research Council (NZ), the Otago Medical Research Foundation and the Asthma Foundation of New Zealand. We thank Wendy Lou for additional advice on statistical analyses. We thank Air New Zealand, Phil Silva, founder of the study, and the study participants and their families for their ongoing commitment and support.

References

- 1 Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988; **112**: 181–90.
- 2 Aberg N, Engstrom I, Lindberg U. Allergic diseases in Swedish school children. *Acta Paediatr Scand* 1989; **78**: 246–52.
- 3 Kaufman HS, Frick OL. The development of allergy in infants of allergic parents: a prospective study concerning the role of heredity. *Ann Allergy* 1976; **37**: 410–15.
- 4 Chandra RK. Five-year follow-up of high risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **24**: 380–88.
- 5 Oddy WH, Holt PG, Sly PD, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; **319**: 815–19.
- 6 Wafula EM, Limbe MS, Onyango FE, Nduati R. Effects of passive smoking and breastfeeding on childhood bronchial asthma. *East Afr Med J* 1999; **76**: 606–09.
- 7 Romieu I, Werneck G, Velasco SR, White M, Hernandez M. Breastfeeding and asthma among Brazilian children. *J Asthma* 2000; **37**: 575–83.
- 8 Kaplan BA, Mascie-Taylor CGN. Biosocial factors in the epidemiology of childhood asthma in a British national sample. *J Epidemiol Commun Health* 1985; **39**: 152–56.

- 9 Taylor B, Wadsworth J, Golding J, Butler N. Breast feeding, eczema, asthma, and hayfever. *J Epidemiol Commun Health* 1983; **37**: 95–99.
- 10 Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; **56**: 192–97.
- 11 Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al, for the SIDRIA collaborative group. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 1617–22.
- 12 Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breastfeeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **104**: 589–94.
- 13 Buckfield PM. Perinatal events in the Dunedin city population 1967–73. *NZ Med J* 1978; **88**: 244–46.
- 14 Elley WB, Irving JC. Revised socio-economic index for New Zealand. *NZ J Educ Stud* 1976; **11**: 25–56.
- 15 Hood LJ, Faed JA, Silva PA, Buckfield PM. Breast feeding and some reasons for electing to wean the infants: a report from the Dunedin Multidisciplinary Child Development Study. *NZ Med J* 1978; **88**: 273–76.
- 16 Sears MR, Jones DT, Silva PA, Simpson A, Williams SM. Asthma in seven year old children: a report from the Dunedin Multidisciplinary Child Development Study. *NZ Med J* 1982; **713**: 533–36.
- 17 Jones DT, Sears MR, Holdaway MD, et al. Childhood asthma in New Zealand. *Br J Dis Chest* 1987; **81**: 332–40.
- 18 Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, et al. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986; **41**: 283–89.
- 19 Ferris BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978; **118**: 1–53.
- 20 Burney P, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987; **91**: S79–83.
- 21 Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; **19**: 419–24.
- 22 Diggle PJ, Liang KY, Zeger SL. Analysis of longitudinal data, Oxford: Clarendon Press, 1994.
- 23 Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**: 633–37.
- 24 Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Breastfeeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *BMJ* 1989; **299**: 945–49.
- 25 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; **332**: 133–38.
- 26 Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikkelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 956–61.
- 27 Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**: 129–34.
- 28 Rubaltelli FF, Biadaoli R, Pecile P, Nicoletti P. Intestinal flora in breast- and bottle-fed infants. *J Perinat Med* 1998; **26**: 186–91.
- 29 Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; **354** (suppl): 1215.
- 30 Riedler J, Eder W, Oberfield G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**: 194–200.
- 31 Rook G, Stanford J. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 1998; **19**: 113–16.
- 32 Berezin S, Schwarz SM, Glassman M, Davidian M, Newman LJ. Gastrointestinal milk intolerance of infancy. *Am J Dis Child* 1989; **143**: 361–62.
- 33 Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J Paediatr* 1982; **101**: 906–10.
- 34 Aarts C, Kylberg E, Hornell A, et al. How exclusive is exclusive breastfeeding? A comparison of data since birth with current status data. *Int J Epidemiology* 2000; **29**: 1041–46.
- 35 Baldwin A, Gafford J, Trout F, Moore T. Plunket Society perspectives: breastfeeding practice, patterns and trends. Unpublished paper. Royal New Zealand Plunket Society (Inc.) 1999.
- 36 Böttcher MF, Jennmalm MC. Breastfeeding and the development of atopic disease during childhood. *Clin Exp Allergy* 2002; **32**: 159–61.
- 37 Heinig MJ. Host defense benefits of breastfeeding for the infant. *Paediatr Clin N Am* 2001; **48**: 105–23.

