

Mémoire original

Alimentation lactée du nourrisson et allergie aux protéines du lait de vache

J Ghisolfi, JP Olives, C Le Tallec, J Cohen, N Ser

Service de médecine infantile D, CHR Purpan, 31059 Toulouse Cedex, France

(Reçu le 18 novembre 1991 ; accepté le 2 décembre 1994)

Résumé

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est caractérisée par un grand nombre de manifestations digestives, respiratoires et/ou cutanées. Une meilleure définition, une application plus stricte des critères diagnostiques et une évaluation critique des manifestations immunologiques peuvent aider à mieux comprendre et à mieux traiter cette situation.

Population et méthodes. – Deux cent dix-sept nourrissons chez lesquels une APLV a pu être mise en évidence entre janvier 1980 et décembre 1993 ont été inclus dans cette étude. Ils ont été classés en deux groupes: 1) APLV de type réaginique (type I): 125 nourrissons et 2) APLV de type III ou IV (avec colite ou entéropathie): 92 nourrissons. Ce classement a été établi à partir des critères diagnostiques classiques. Une enquête soigneuse a été faite pour préciser le type d'alimentation (au sein ou artificielle) proposé avant la survenue des manifestations cliniques.

Résultats. – Parmi les 125 nourrissons (âgés de 3 à 20 semaines) avec une APLV de type réaginique, 121 (97%) avaient été nourris au sein puis sevrés brutalement; 39 d'entre eux avaient également reçu un ou plusieurs biberons de lait artificiel à base de lait de vache pendant les trois premiers jours de vie alors que 14 n'en avaient certainement pas reçu. Parmi les 92 nourrissons avec une APLV de type III ou IV, 33 (36%) avaient été exclusivement nourris au sein, un pourcentage tout à fait comparable à l'incidence de l'allaitement dans notre région.

Conclusions. – Ces résultats montrent clairement l'importance de l'allaitement dans les antécédents personnels des enfants atteints d'APLV. Une APLV de type réaginique a plus de chance de survenir chez les enfants nourris au sein, ayant reçu précocement du lait de vache et chez lesquels le sevrage a été brutal. L'emploi de formules hypo-allergéniques dans 5 observations s'est révélé incapable de prévenir les manifestations allergiques.

Intolérance aux protéines du lait de vache / allaitement maternel / sevrage

Summary – Milk feeding and cow's milk protein intolerance in infants.

Background. – Cow milk protein intolerance (CMPI) is characterized by a wide range of symptoms and signs affecting the gastro-intestinal tract, the respiratory system and the skin. A better definition, a stricter application of diagnostic criteria and critical evaluation of certain immunologic correlates can contribute to a better understanding and preventive treatment of this entity.

Population and methods. – Two hundred-seventeen infants with CMPI seen between January 1980 and December 1993 were included in the study. They were classified into two groups: 1) acute reaginic CMPI (type I): 125 infants and 2) CMP enteropathy or

colitis (type III or IV): 92 infants, according to classical diagnostic criteria. Careful investigation concerning the type of milk feeding (breast or artificial) proposed prior to clinical manifestations was performed.

Results. – Among the 125 infants (aged 3 to 20 weeks) with acute reaginic CMPI, 121 (97%) had been breast-fed with a sudden weaning; 30 of these infants had also received one to three formula bottles during the first 3 days of life and 14 certainly had not received such formula bottles. Among the 92 infants with CMPI, type III or IV, 33 (38%) had been exclusively breast-fed, a figure quite similar to the breast feeding incidence in our region.

Conclusions. – These results clearly show the importance of breast-feeding in the personal history of CMPI. Acute reaginic type of CMPI is favored by early ingestion of formula bottles in breast-fed infants and by early sudden weaning. Hypoallergenic formula in five cases was unable to protect infants against further allergic manifestation.

milk proteins / breast-feeding / weaning / hypersensitivity / infant

La survenue de manifestations d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) chez le nourrisson susceptible de développer ce mode d'intolérance est liée au mode d'alimentation offert aux enfants [1–3]. Les travaux essayant de démontrer que le lait de femme pourrait avoir un effet préventif ou que l'âge au moment de l'introduction des protéines du lait de vache (PLV) dans le régime alimentaire a une influence sur l'incidence et le type de l'APLV aboutissent cependant à des conclusions contradictoires [1–10]. Plusieurs faits expliquent ces résultats discordants. L'extrême diversité des troubles cliniques rapportés dans les observations publiées peut parfois faire discuter leur origine allergique. Les critères utilisés pour affirmer ce diagnostic étiologique sont de nature et de qualité très variables. Les difficultés rencontrées pour définir le mode d'alimentation lactée avant la survenue des désordres cliniques, mal précisé dans la plupart des séries, rendent aléatoire l'analyse de cette donnée [7]. Elles ne permettent pas, en particulier, d'établir une relation entre les modalités et la durée de l'allaitement (maternel exclusif, mixte ou artificiel) au cours des premiers mois de vie et le type d'APLV développé par l'enfant. Le but de cette étude a été d'essayer de répondre à cette question.

CRITÈRES D'INCLUSION DES OBSERVATIONS ET MÉTHODES

Tous les cas d'allergie aux protéines de lait de vache du nourrisson âgé de moins de 1 an hospitalisés dans le service de janvier 1980 à décembre 1993 ont été colligés.

Nous n'avons retenu pour cette étude que les observations pour lesquelles le diagnostic d'APLV peut être affirmé sur l'ensemble des critères suivants :

Pour les APLV IgE-dépendantes

- Manifestations cliniques de type réaginique évidentes, notées dans les suites immédiates (moins de 6 heures) de la prise d'aliments contenant des protéines du lait de vache;
- concentration sérique d'IgE totales supérieure à 20 UI/ml, concentration d'immunoglobulines spécifiques, caséine, alphalactalbumine, bêtalactoglobuline (test Phadezym, Rast-Pharmacia), de classe égale ou supérieure à 3 (supérieure à 3,5 KU/ml);
- effets favorables immédiats de l'éviction de PLV de l'alimentation;
- tests de réintroduction des PLV par voie orale entraînant la reproduction immédiate de troubles cliniques identiques après 2 à 21 jours d'exclusion (variation de la période de latence avant réintroduction);
- tests cutanés d'allergie (prick-tests) positifs. Ces tests n'ont été cependant réalisés que pour 38% des observations (extraits allergéniques du laboratoire des staller-gènes, dilués au 1/20 par voie intradermique).

Pour les APLV de type III et IV de la classification de Gel et Coombs [in 11]

Les critères habituellement recommandés [1, 2, 11, 12] ont été exigés :

- survenue de manifestations cliniques évocatrices : hémorragies digestives pour les APLV de type III, diarrhée chronique, syndrome de malabsorption intestinale pour les APLV de type IV;
- tests de transformation lymphoblastique positifs aux protéines du lait de vache (après 4 semaines de suppression du lait de vache de l'alimentation);
- biopsies gastriques et/ou grêles, et/ou rectosigmoïdiennes, révélant des lésions évocatrices de type gastrite, atrophie villositaire totale ou subtotale ou partielle, inflammation sévère rectosigmoïdienne;
- effets bénéfiques rapides (1 à 5 jours) de l'éviction alimentaire de PLV;

– tests de réintroduction des PLV par voie orale après période d'éviction de 1 à 6 semaines reproduisant les troubles cliniques et/ou histologiques (réalisés pour 26% des cas).

Pendant cette longue période de collection de ces observations s'étendant sur 14 ans, les procédures de diagnostic et le protocole de prise en charge diététique sont restés inchangés.

Parmi les dossiers répondant de façon stricte à ces critères, nous n'avons retenu que les observations d'enfants pour lesquelles l'enquête diététique soigneuse, réalisée par interrogatoire répété des parents, lors de la première hospitalisation au moment de la survenue des manifestations cliniques initiales d'intolérance aux protéines du lait de vache, nous a permis de définir le type d'allaitement reçu depuis la naissance. Nous n'avons ainsi gardé que les dossiers pour lesquels nous avons pu préciser si ces nourrissons ont eu un allaitement maternel exclusif et sa durée, ou une alimentation à base exclusive de biberons d'aliments lactés diététiques pour enfants de premier âge, donnés isolément ou en complément de l'allaitement maternel, le moment et la procédure de sevrage.

Au cours de cette enquête diététique, nous avons aussi cherché à savoir, mais sans pouvoir toujours obtenir de réponses qui puissent être considérées comme certaines, si ces nourrissons avaient reçu à la maternité, pendant les premiers jours de vie, en plus de l'alimentation au sein des protéines de lait de vache sous quelque forme que ce soit.

Sur la base stricte de ces critères, nous avons finalement colligé 217 observations d'APLV.

Cent vingt-cinq de ces observations peuvent être classées avec certitude parmi les APLV de type réaginique. Ces nourrissons (48 filles, 77 garçons), aucun né prématurément ou avec un petit poids de naissance par rapport à la durée de la grossesse, étaient âgés de 3 à 20 semaines au moment de la survenue des premières manifestations cliniques ($m: 5,2 \pm 3,2$ semaines). Leur intolérance s'est manifestée par un syndrome urticarien isolé ($n = 30$), ou associé à des vomissements ($n = 32$), ou à un œdème ($n = 28$), par un état de choc ($n = 10$), un syndrome émettant de survenue brutale, des œdèmes et une éruption cutanée mal définie ($n = 12$), des vomissements, un syndrome diarrhéique, un malaise mal étiqueté ($n = 13$).

Tous ces enfants avaient, puisqu'il s'agissait d'un critère d'inclusion, une augmentation significative des IgE totales et spécifiques vis-à-vis d'une ou plusieurs des principales fractions des protéines du lait de vache. Des antécédents allergiques familiaux (parentaux directs, fratrie) certains ont été relevés chez 90 de ces 125 nourrissons.

Quatre-vingt-douze cas d'intolérance aux protéines du lait de vache de type III ou IV (49 garçons, 43 filles) ont été retenus. Ces nourrissons, âgés de 21 jours à 5 mois au moment de l'hospitalisation initiale conduisant au diagnostic, présentaient une diarrhée chronique avec stagnation pondérale ($n = 68$), une entéropathie grave

($n = 12$), une mauvaise prise alimentaire avec hypotrophie ($n = 8$), des hémorragies digestives ($n = 4$). Soixante-deux sur 92 avaient des antécédents allergiques familiaux nets. Il a été noté des IgE totales et/ou spécifiques élevées pour huit des 68 dosages effectués pour ces 98 observations.

TYPES D'ALLAITEMENT

APLV de type réaginique ($n = 125$)

Cent vingt et un enfants ont reçu un allaitement maternel dès la naissance (97%). La durée de l'allaitement, qui a toujours été exclusif après le 3^e, 4^e jour de vie jusqu'au moment du sevrage, est variable de 10 jours à 20 semaines. Les premières manifestations cliniques sont notées après 1 à 8 jours de prises de biberons ($m = 1,6$ jour) de lait artificiel. Dans 114 des 121 cas, le sevrage a été brutal, commençant d'emblée par la prise d'au moins 80 ml de formule lactée. Dans deux cas sur 12, il a été utilisé pour ce sevrage un lait dit hypoallergénique (HA).

Les parents ont pu nous affirmer, ou rarement (six cas) nous avons pu noter dans le carnet de santé, que parmi ces 121 nourrissons, 39 avaient certainement reçu des PLV, en complément de l'allaitement maternel, à la maternité, pendant la première semaine de vie, sous forme de laits industriels (à trois reprises lait HA). Il n'a jamais été observé de troubles cliniques lors de ces prises occasionnelles qui ont toujours été limitées (un à trois biberons). Pour 14 enfants, les parents pensent pouvoir assurer que leur enfant n'a pas eu de PLV à la maternité. Pour les 68 autres dossiers, nous n'avons pu obtenir ce renseignement avec fiabilité.

Après la sortie de la clinique d'accouchement, il peut être retenu avec certitude, d'après l'interrogatoire familial, qu'aucun de ces 121 nourrissons n'a reçu de PLV jusqu'au moment du sevrage.

Quatre enfants seulement (trois garçons, une fille) de cette série ont été alimentés exclusivement avec une formule lactée industrielle de premier âge (protéines non hydrolysées) depuis la naissance. Les manifestations cliniques sont apparues dans les 8 premiers jours de vie: éruption de type urticarien et syndrome œdémateux ($n = 2$), vomissements et œdèmes ($n = 2$).

APLV de type III ou IV ($n = 92$)

Trente-trois de ces nourrissons (36%) ont reçu un allaitement maternel exclusif, d'une durée de 15 jours à 3 mois. Le sevrage a été aussi générale-

ment brutal et massif avec une formule lactée de premier âge à protéines non hydrolysées. Pour huit de ces 33 enfants, il a pu être relevé la prise d'un ou plusieurs biberons de lait artificiel à la maternité. Pour six des 33 nourrissons, les parents pensent pouvoir affirmer qu'il n'y a pas eu de prise de PLV avant le sevrage. Cinquante-neuf des 92 enfants de ce groupe ont donc été nourris d'ensemble dès le premier jour de vie avec une formule lactée de premier âge (lait HA dans un cas).

DISCUSSION

La collection de cas d'APLV de type réaginique que nous avons pu retenir, très caractéristiques par leur symptomatologie clinique et biologique, permet d'individualiser de manière fiable une série homogène spécifique de maladies allergiques du nourrisson. La relation avec le mode d'alimentation, compte tenu de l'âge de l'enfant au moment de la survenue des troubles cliniques, peut être déterminée avec une assez grande précision. Nos observations d'APLV de type III ou IV, de diagnostic toujours plus difficile à affirmer, correspondent bien aux critères habituellement admis pour retenir cette cause [1, 2, 11, 12].

L'incidence de l'allaitement maternel chez les nourrissons présentant une APLV de type I est très importante puisque ce mode d'alimentation intéresse 97% des observations, soit la quasi-totalité des cas. Elle est très significativement différente de celle notée chez les enfants présentant une APLV de type III ou IV (36%) et de celle relevée dans la population d'enfants sains non intolérants, dans notre région, pendant la même période (30 à 40%). Le fait marquant révélé par notre étude est donc la quasi-constance de l'allaitement au sein chez les enfants présentant une APLV de type I. L'expérience clinique quotidienne avait déjà attiré notre attention sur le fait, parfois signalé [9, 11], que les intolérances de type réaginique se produisaient surtout chez l'enfant nourri au sein, au moment du sevrage. Aucune étude cependant, à notre connaissance, ne confirme réellement la très grande importance de cette incidence. De nombreuses études [2-8, 13-16] ne décèlent pas de rapport entre le mode d'allaitement maternel ou artificiel et la survenue ultérieure de manifestations allergiques chez l'enfant. Les publications essayant de déterminer la relation entre le type d'alimentation lactée du nourrisson et la survenue de troubles de type allergique concernent toutes les manifestations cliniques pouvant être rattachées à une APLV, sans individualiser les formes réagiques. Ces séries se rapportent à des troubles cli-

niques très variés (coliques du nourrisson, syndromes diarrhéiques aigus ou chroniques, vomissements, eczéma), qui ne sont pas toujours d'origine réaginique, ou dont le caractère allergique n'est pas formellement démontré [1-4, 7, 8, 12].

On peut se demander si la plus grande fréquence de manifestations d'APLV observée chez les enfants nourris au sein n'est pas liée aux antécédents allergiques plus importants dans ces familles, ce qui pourrait conduire ces jeunes femmes à allaiter plus souvent et plus longtemps. Ce facteur ne nous paraît cependant pas à retenir. En effet, nous n'avons noté aucune différence significative au niveau de l'incidence des antécédents allergiques parentaux directs, de la fratrie ou familiaux chez ces nourrissons présentant une APLV de type I, par rapport à ceux présentant une APLV de type III ou IV ou aux enfants témoins hospitalisés pour diarrhée aiguë ou infection rhinopharyngobronchique pendant la même période.

Une sensibilisation *in utero* pourrait aussi expliquer la survenue de manifestations liées à une APLV lors des premiers contacts alimentaires avec ce type de protéines [17, 18], mais ce fait n'explique pas la grande incidence des APLV de type I chez l'enfant au sein.

Un autre facteur favorisant peut être discuté, lié au rôle protecteur des IgA sécrétoires et à la faible teneur du lait de femme en IgA spécifiques anti-protéines de lait vache [19]. Le déficit en IgA sécrétoire du nouveau-né, le pic de sécrétion retardé, au-delà du sixième mois, de ces immunoglobulines [19], associé au déficit d'apport IgA protectrice par le lait maternel, pourraient favoriser la survenue de manifestations réagiques lors de l'introduction massive et brutale de protéines de lait de vache au moment du sevrage.

Il a été montré que la prise de faibles quantités de protéines pendant les premières semaines de vie a un pouvoir allergisant plus important que la prise de quantités massives [20-23], et n'entraîne pas une production identique d'IgE [20], production qui serait inhibée par l'ingestion importante pendant les premiers jours de vie de protéines de lait de vache [2, 24]. Nous avons pu établir avec une quasi-certitude qu'au moins 39 enfants sur les 121 nourris au sein (soit 33%) ont reçu une complément lactée artificielle apportant des protéines du lait de vache sous forme de formules lactées à base de PLV hydrolysées ou non hydrolysées de type premier âge définies par la législation française [25] pendant la première semaine de vie. On retrouve là la notion bien connue de «the dangerous bottle» [26, 27]. Compte tenu des incertitudes concernant le recueil de cette donnée, on peut

envisager que beaucoup plus d'enfants ont reçu une telle complémentation lactée. On doit aussi considérer le rôle sensibilisant du lait maternel qui peut contenir des protéines du lait de vache [22, 29] et stimuler ainsi la production d'IgE [24, 29, 30]. Les mères interrogées ne nous ont jamais signalé de consommation personnelle de produits lactés qui puisse être considérée comme anormalement importante.

Les enfants nourris au sein pourraient développer une APLV de type réaginique essentiellement pour deux raisons. Ce mode d'allaitement peut conduire, comme cela a été souligné [2, 9], à une exposition très particulière, précoce, aux protéines de lait de vache, dans les premiers jours de vie, exposition suivie d'une période d'exclusion de ces protéines de l'alimentation. L'accident allergique de type réaginique serait peut-être lié à la modulation particulière de la réponse IgE pendant la période néonatale [18]. Il est à noter que deux nouveau-nés ont reçu pendant les trois premiers jours de leur vie un lait HA qui n'a pas permis d'éviter la survenue ultérieure de ces types d'APLV. Par ailleurs, l'introduction massive et brutale de protéines de lait de vache au moment du sevrage, entre 1 à 5 mois de vie, comme cela est relevé dans pratiquement toutes nos observations, pourrait jouer un rôle, comme semblent le montrer les travaux expérimentaux qui soulignent que l'acquisition de la tolérance immunitaire est fonction de l'âge mais également de la quantité d'antigènes ingérés, et que la prise répétée et progressive de protéines à pouvoir antigénique élevé permet plus facilement l'acquisition d'une tolérance que lors d'une ingestion massive [31]. Si cette hypothèse se vérifiait, il conviendrait de veiller particulièrement à éviter les sevrages conduisant à proposer d'emblée à un nourrisson un ou des biberons de plus de 100 ml de formules lactées industrielles comme cela se fait habituellement en France, et de conseiller, avec plus de conviction que cela ne se fait aujourd'hui, l'introduction très progressive de formules lactées à base de lait de vache. Peut-être sur ce plan, s'il se révélait difficile de réaliser ce sevrage progressif, l'utilisation de formules dites hypoallergéniques au moment du sevrage pourrait-elle avoir un effet bénéfique. Il est à noter cependant que trois nourrissons de notre série, allaités au sein, ont développé une APLV de type réaginique de type IV.

RÉFÉRENCES

- 1 Genard JW, MacKenzie JWA, Goluboff N. Cow's milk allergy: prevalence and manifestations in an unselected series of newborn. *Acta Paediatr Scand* 1973; (suppl)234:1-21
- 2 Stintzing G, Zetterstrom R. Cow's milk allergy incidence and pathogenic role of early exposure to cow's milk formulae. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:383-7
- 3 Hide DW, Guyer BM. Clinical manifestations of allergy related to breast or cow's milk feeding. *Arch Dis Child* 1981;56:172-5
- 4 Grulee CG, Sangord HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1936;9:223-5
- 5 Roberts SA, Soothill JF. Provocation of allergic response by supplementary feeds of cow's milk. *Arch Dis Child* 1982;57:127-30
- 6 Juto P, Moller C, Engberg S, Bjorksten B. Influence of type of feeding on lymphocyte function and development of infantile allergy. *Clin Allergy* 1982;12:409-16
- 7 Burr ML. Does infant feeding affect the risk of allergy? *Arch Dis Child* 1983;58:561-5
- 8 Miskelly FG, Burr ML, Vaughan-Williams E, Fehily AM, Butland BK, Merrett TG. Infant feeding and allergy. *Arch Dis Child* 1988;63:388-93
- 9 Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:663-70
- 10 Schmitz J, Bresson JL. L'allaitement au sein prévient-il la survenue ultérieure de manifestations d'allergie? *Arch Fr Pédiatr* 1988;45:81-4
- 11 Juchet A, Dutau G, Ghisolfi J. Allergie alimentaire de l'enfant. In: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O, eds. *Traité de nutrition pédiatrique*. Paris: Maloine, 1993: 747-69
- 12 Hill DJ, Davidson GP, Cameron DJS, Barnes GL. The spectrum of cow's milk allergy in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:847-52
- 13 Kramer MS, Moroz B. Do breast feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent atopic eczema? *J Pediatr* 1981;98:546-50
- 14 Fergusson DM, Horwood LJ, Beaufrais AL, Shannon FT, Taylor B. Eczema and infant diet. *Clin Allergy* 1981; 11:325-31
- 15 Taylor B, Wadsworth J, Golding J, Butler N. Breast feeding, eczema, asthma, and hayfever. *J Epidemiol Community Health* 1983;37:95-9
- 16 Pratt HF. Breast feeding and eczema. *Early Hum Dev* 1984;9:283-90
- 17 Michel FB, Bousquet J, Greiller P, Robinet-Levy M, Coulomb Y. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of diseases in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:422-30
- 18 Machtinger S, Moss R. Cow's milk allergy in breast fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:341-7
- 19 Kletter B, Gery I, Freier S, Davies AM. Immune responses of normal infants to cow milk. I. Antibody type and kinetics of production. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971; 40:556-66
- 20 Jarrett EE. Activation of IgE regulatory mechanisms by transmucosal absorption of antigen. *Lancet* 1977;2:223-5
- 21 Jarrett EE. Perinatal influences on IgE responses. *Lancet* 1984;2:797-9
- 22 Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:853-9
- 23 Kuroumet T, Oguri M, Matsumura T et al. Milk sensitivity and soy-bean sensitivity in the production of eczematous manifestations in breast-fed infants, with particular reference to intra-uterine sensitization. *Ann Allergy* 1976; 37:41-6

- 24 Björkstén F, Saarinen UM. IgE antibodies to cow's milk in infants fed breast milk and milk formulae (Letter). *Lancet* 1978;2:624
- 25 *Journal officiel de la République française*. Arrêté du 1^{er} juillet 1976 relatif aux aliments diététiques et régimes de l'enfance, 13-14 septembre 1976
- 26 Collins-Williams C. The incidence of milk allergy in pediatric practice. *J Pediatr* 1956;48:39-45
- 27 Cronenwett L, Stukel T, Kearney M *et al*. Single daily bottle use in the early weeks postpartum and breast-feeding outcomes. *Pediatrics* 1992;90:760-6
- 28 Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B, Hansson BG. Dietary bovine beta-lactoglobulin is transferred to human milk. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:342-5
- 29 Kaplan MS, Solli NJ. Immunoglobulin E to cow's milk protein in breast-fed atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:122-5
- 30 Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. *Arch Dis Child* 1983;58:253-6
- 31 Strobel S, Ferguson A. Immune response to fed protein antigens in mice. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr Res* 1984;18:588-94

LE GUIDE ROSENWALD 1995

La 108^e édition 1995 du GUIDE ROSENWALD vient de paraître en 3 volumes de 5 474 pages. Plus de la moitié des fiches des 153 084 médecins et 11 383 établissements recensés sont corrigées par les médecins et les établissements eux-mêmes d'une édition à l'autre. Ces informations fiables, utiles et indispensables, en permanence à portée de main, iaciles à trouver, font gagner un temps précieux.

Cette année encore, le Rosenwald 1995 contient de nombreuses améliorations de contenu et de forme pour mieux satisfaire les besoins du corps médical français.

- Le tome 1 (2 058 pages) fournit tous les renseignements sur les 153 084 médecins hospitaliers et libéraux, classés par ordre alphabétique pour la France entière.
- Le tome 2 (2 030 pages) reclasse les médecins par ordre géographique et par spécialités.
- Le tome 3 (1 386 pages) regroupe les généralistes classés par département et les partenaires de la Santé : administration, laboratoires et fournisseurs, hôpitaux et cliniques.

Chaque fiche biographique du médecin ou signalétique de l'établissement est la plus complète possible. Plusieurs classements – alphabétique, géographique, par spécialités et disciplines – permettent de trouver immédiatement les renseignements précis recherchés.

Guide Rosenwald, 10, rue Vineuse, 75116 Paris - Tél. 44 30 81 00 - Fax 44 30 81 11

Les 3 volumes : 1 180 F, le volume 460 F.