

Retour sur l'étude PASTURE

Dominique Angèle VUITTON

Professeur émérite d'Immunologie Clinique

Université de Franche Comté 25030 Besançon

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

*Membre du Conseil Scientifique de la cohorte européenne
« PASTURE-EFRAIM »*



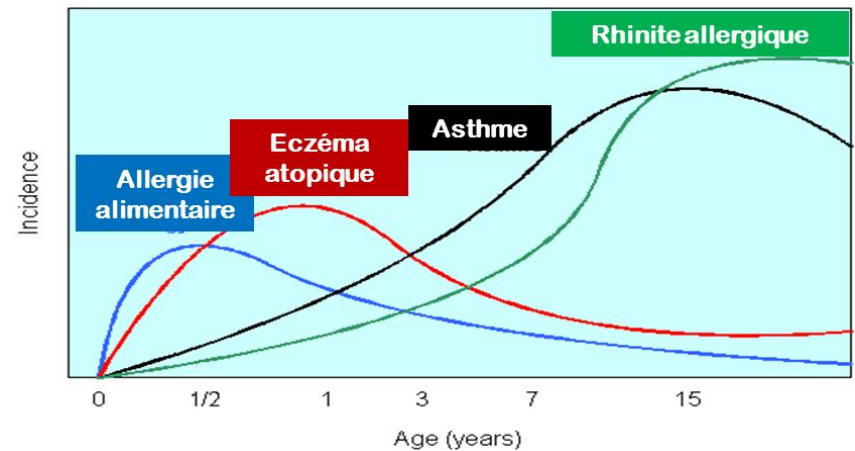
L'essentiel & plus encore

Vuitton et al. Protection contre l'allergie par l'environnement de la ferme : en 15 ans, qu'avons-nous appris de la cohorte européenne « PASTURE » ?

Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2019; 203: 618—630

Vuitton et al. Environnement de la ferme, lait cru et immunité : une étude «sur le terrain» de l'apprentissage de la tolérance. In: *Socioécosystèmes; l'indiscipline comme exigence du terrain*. Ed. Giraudoux P, 2022, ISTE Editions, Paris-London, pp 109-160

1950: < 5% d'allergiques
2000: > 30% d'allergiques



Associé à l'urbanisation, à l'augmentation du niveau de vie, au « développement »

- Rôle de la « pollution » des villes??
- Ou disparition de facteurs « protecteurs » des campagnes??

A la campagne:

- Peu d'hygiène
- Familles nombreuses
- Infections de l'enfance
- Animaux
- Alimentation 'traditionnelle'

Hypothèse dite 'de l'Hygiène'





L'environnement rural traditionnel est-il réellement protecteur contre l'allergie?

L'environnement de **la ferme**

La consommation de **lait cru**

...diminuent de moitié la survenue des manifestations de l'allergie (*asthme, rhume des foins...*)

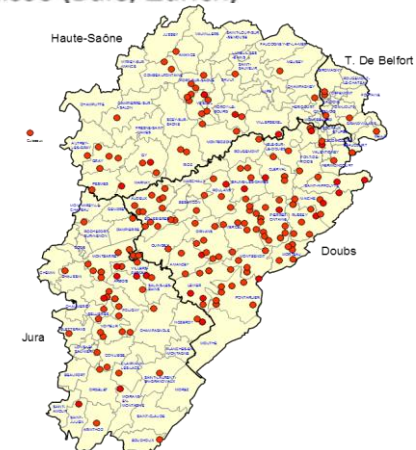
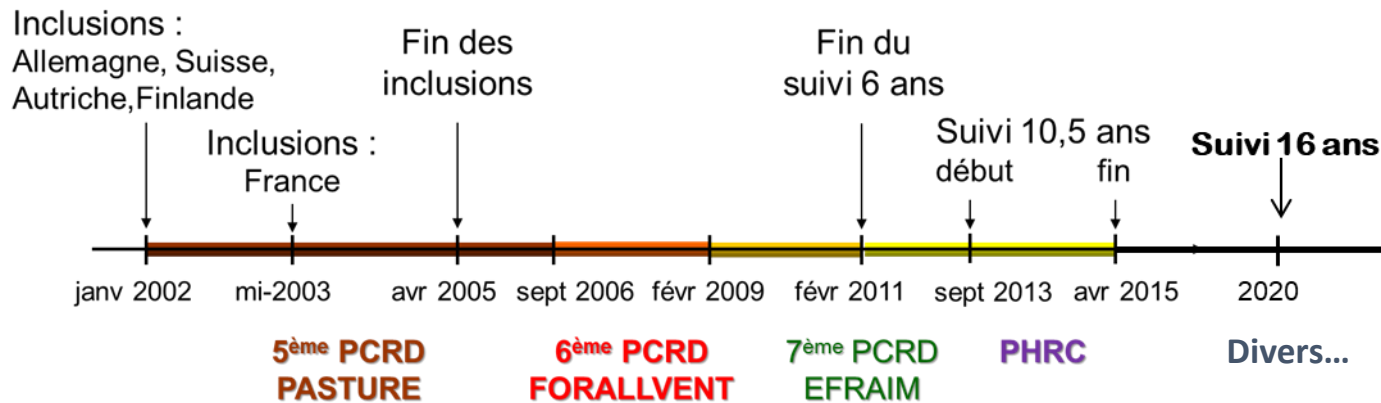
Observé dans les années 1990-2000...

- dans de nombreux pays...surtout dans les régions d'élevage laitier
- *Nombreuses études 'transversales' comparatives chez des enfants d'âge scolaire: plus de 40 articles scientifiques...*
- *SCEPTICISME... VRAI OU FAUX ??*



La cohorte PASTURE

- Zones « rurales » (<5000 habitants); 1000 familles
- 500 femmes "**vivant à la ferme**" : toute femme qui vit dans une ferme consacrée à l'élevage, quel que soit le type d'animaux
- 500 femmes "**ne vivant pas à la ferme**" : toute femme vivant dans les zones rurales, accouchant dans les mêmes hôpitaux et cliniques, mais n'habitant pas dans une ferme
- 2019-2022: dernière visite des enfants inclus en début d'étude
- Questionnaires et prélèvements multiples tout au long de l'étude. Plus de soixante publications internationales indexées.



Participation active de la MSA puis de l'ASEPT pour le recrutement des familles, le suivi de la cohorte, la communication des résultats aux familles et à la population

Les résultats de l'étude Pature confirment que:

- **Les contacts avec les animaux, l'environnement de l'étable et de la grange sont importants**
 - Vrai pour la mère, pendant sa grossesse
 - Vrai pour l'enfant dès la naissance



Les résultats de l'étude Pature confirment que:

- *La consommation de lait cru (par la mère et par l'enfant) joue aussi un rôle important.*

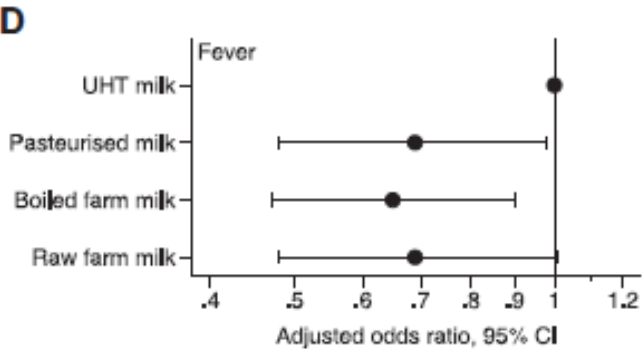
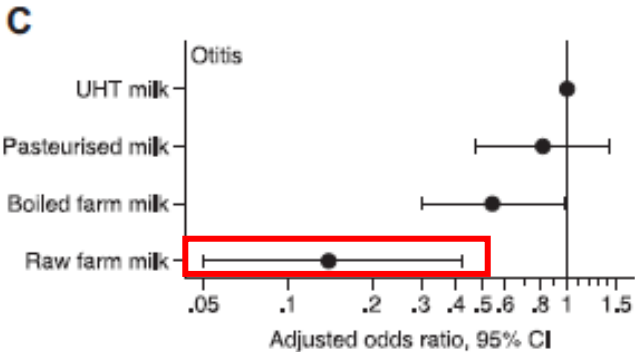
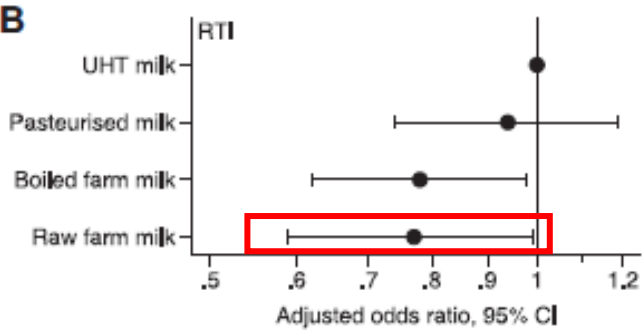
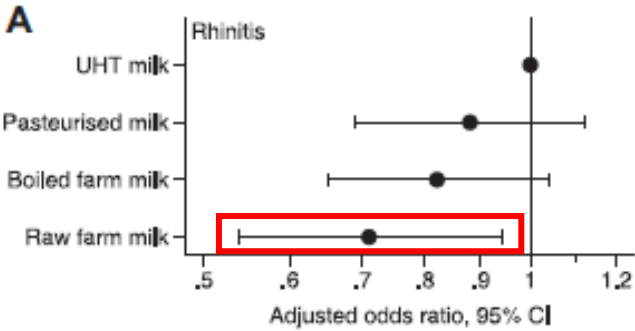


Rôle associé des produits laitiers au lait cru?

- ✓ Yaourt et beurre 'de la ferme'
- ✓ L'étude n'a pas pu intégrer la notion de 'lait cru'...

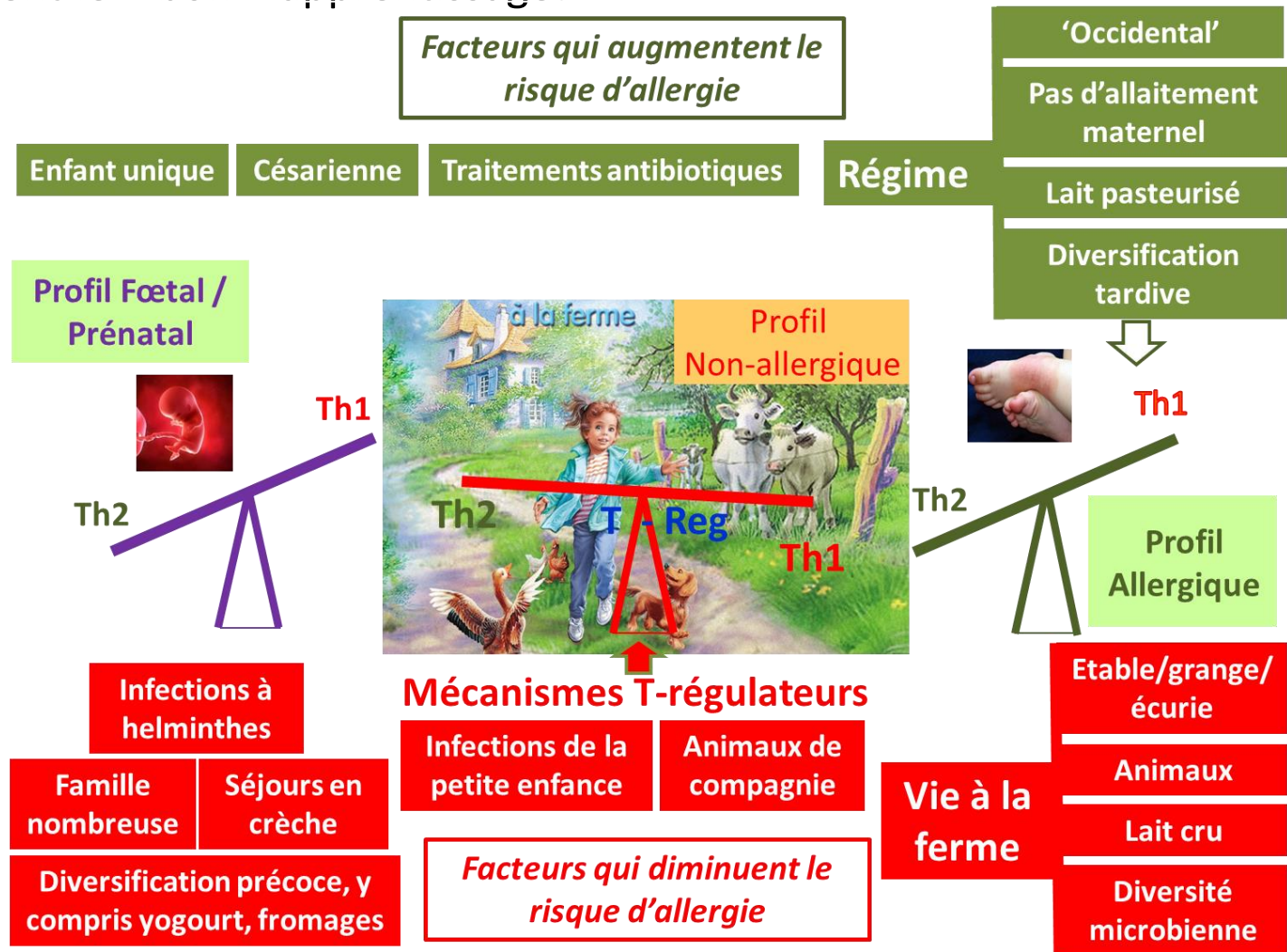
Dans les premières années de vie,

Protection également par le lait cru *contre les infections respiratoires* de la petite enfance (rhino-pharyngites, otites, fièvre...)



L'hypothèse scientifique

- Un « apprentissage » du système immunitaire est indispensable
- La rencontre avec l'environnement de la ferme, la consommation de lait cru, favorisent le « bon » apprentissage!



Les résultats de l'étude Pature nous apprennent que:

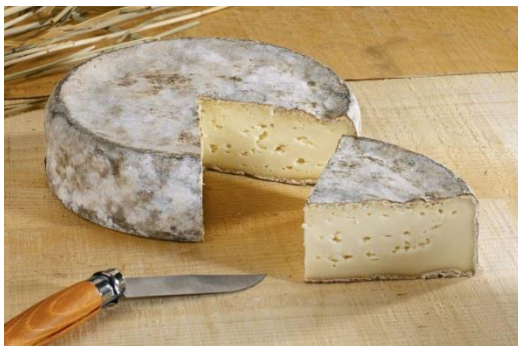


- ❖ **Vivre à la ferme, boire du lait cru et manger des produits laitiers 'de la ferme' participe à la construction d'un système immunitaire plus équilibré chez les enfants (immunité innée: cellules dendritiques, et immunité adaptative: lymphocytes T régulateurs).**
- *La diversité des expositions est cruciale!*
- *L'influence de l'environnement de la mère joue dès la période de grossesse*
 - *Le risque de dermatite atopique à 2 ans diminue de plus de moitié quand la mère a eu des contacts avec plus de 3 espèces d'animaux*



- **Le risque allergique est aussi moins important**

- quand la diversification alimentaire est plus précoce pendant la 1^{ère} année,
- quand l'alimentation de la 2^{ème} année est la plus diversifiée,
- quand la consommation de viande n'est pas trop importante,
- **quand la consommation de produits laitiers (et d'œufs) reste importante et diversifiée,**
- quand la diversification en fromages est précoce.



Manger tôt une grande diversité de fromages...

12-18 mois



Consommation de fromages



6 ans



Dermatite atopique

OR=0.64 [.48,.85]

Allergie alimentaire

OR=0.55 [.33,.92]

PASTURE birth cohort

Protection against Allergy: Study in Rural Environment



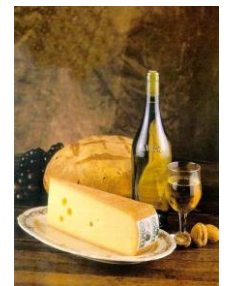
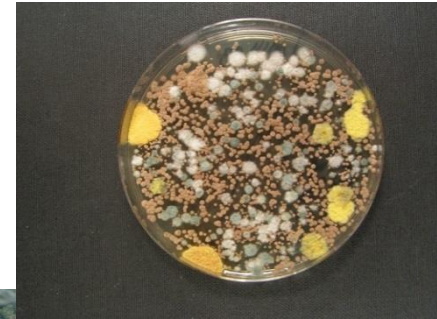
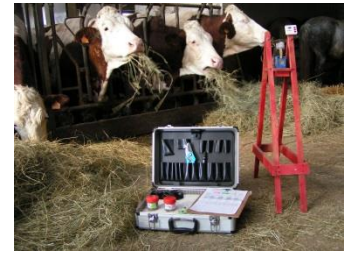
[Nicklaus et al, Allergy, 2018]

- ✓ Les enfants qui ne mangent jamais ou peu de fromages ont un risque accru d'allergie alimentaire et de rhinite allergique à 6 ans.
- ✓ La plus importante consommation: les finlandais!
- ✓ La consommation la plus diversifiée: les français!
- ✓ Pas de différence significative entre enfants 'fermiers' et 'non-fermiers'
- ✓ Diversité de consommation de fromages: proportionnelle au niveau d'éducation de la mère...

Qu'est-ce qui protège, dans la ferme?

Un contact précoce avec:

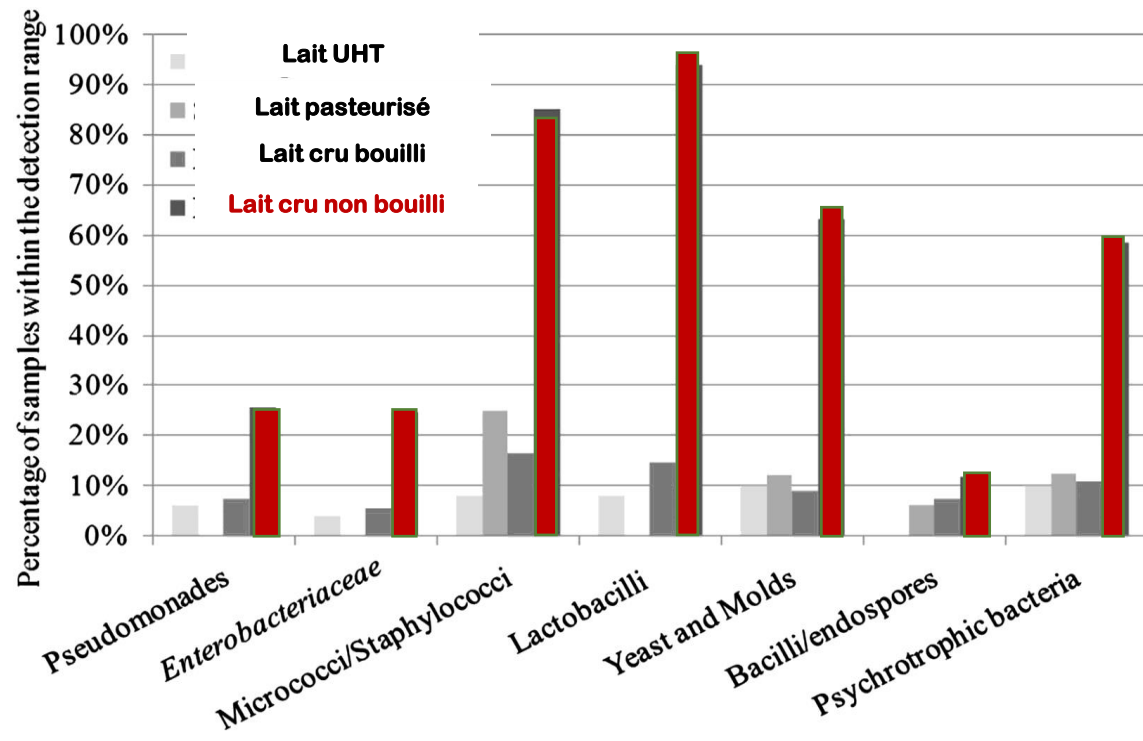
- Les animaux de la ferme (et les autres: chats, chiens!)
- Les « bons microbes »
 - Mais surtout leur **diversité** dans l'environnement de la ferme, y compris bactéries, levures, moisissures...
- Le foin (pollen)?



Qu'est-ce qui protège, dans le lait cru?

- Les 'bons' microbes?
 - L'effet protecteur n'est pas lié aux substances libérées par les bactéries (endotoxines)
 - Il n'est pas lié à la quantité de microbes
 - Le seul lien: avec la **diversité** des microbes, plus importante dans le lait cru, reflet de la microbiologie de la ferme

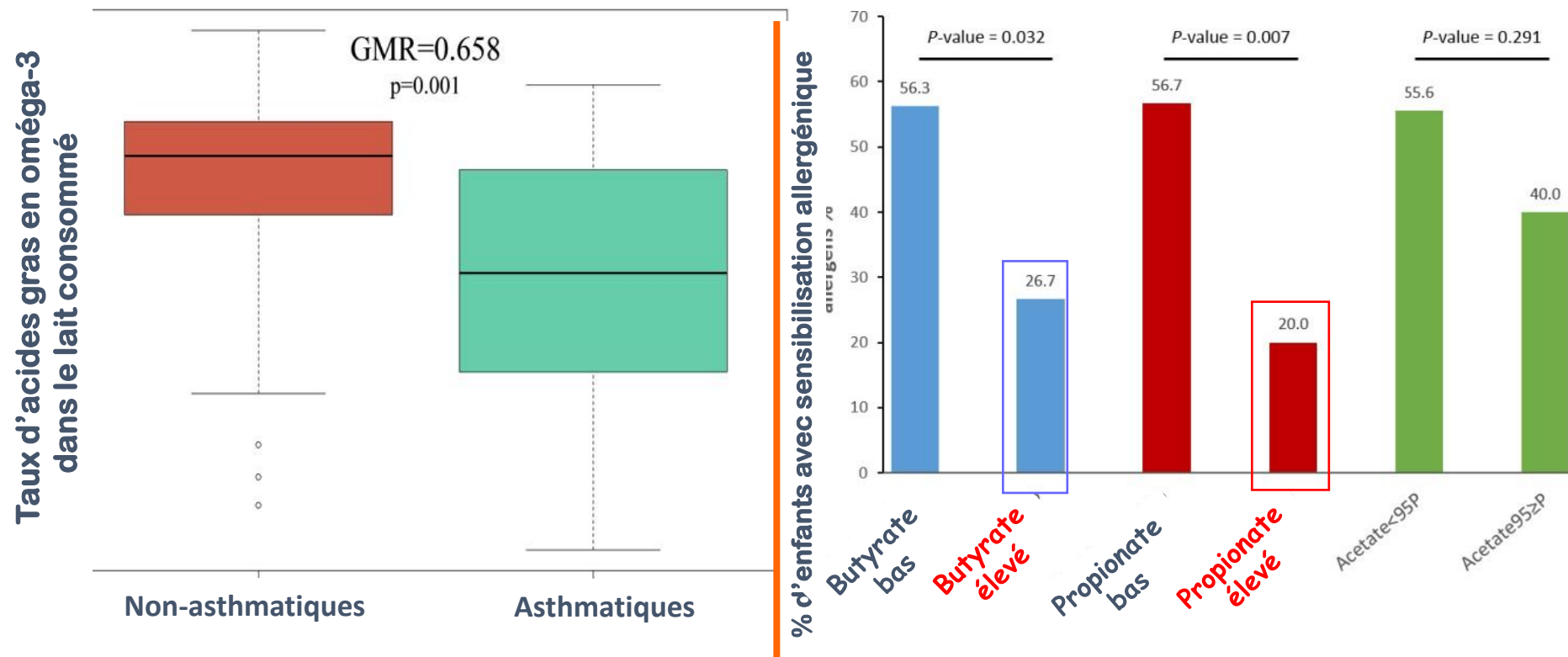
**Biodiversité
est le
maître-mot!**



Qu'est-ce qui protège, dans le lait cru?

D'autres substances? **détruites par les traitements...**

- Protéines du lactosérum: concentrations et 'présentation' aux cellules immunitaires modifiées
- Acides gras: ALC (acides linoléiques conjugués), présents dans les laits d'été en altitude ++; Omégas 3; acides gras à chaîne courte (butyrates, propionates dans les selles)



[Brick et al, JACI, 2016]

Ces microbes qui nous protègent...et éduquent notre système immunitaire: le rôle du microbiote intestinal

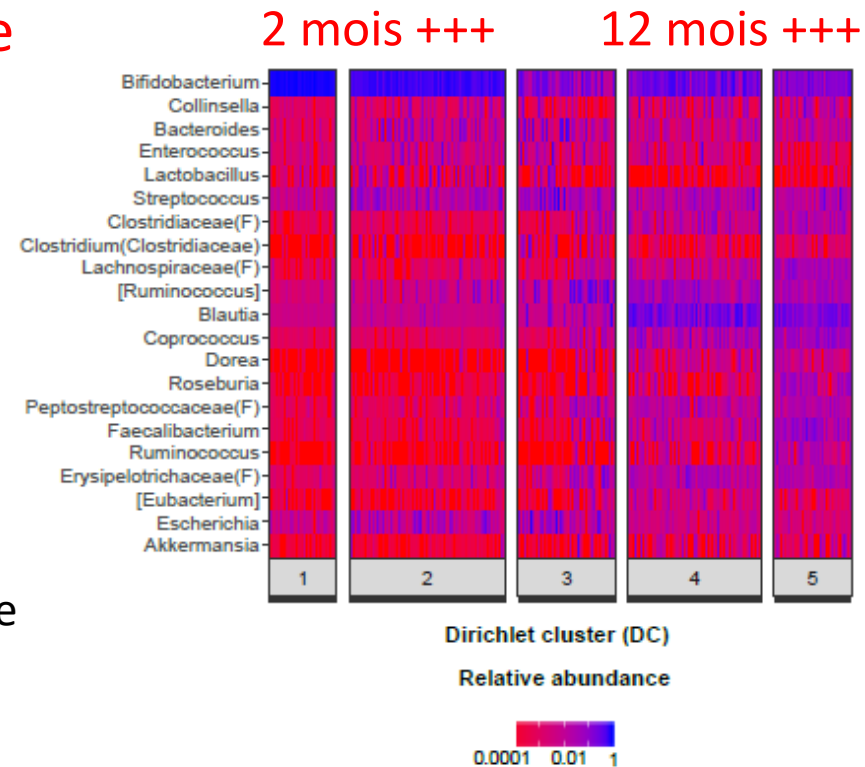
Etude du microbiote intestinal de 618 enfants de la cohorte PASTURE à 2 et 12 mois

➤ Des milliards de microbes dans notre intestin, essentiels pour

- La digestion de certains aliments,
- La fabrication de certaines vitamines,
- La régulation de notre poids,
- Le développement de notre système immunitaire et de notre cerveau!

- La colonisation commence à l'accouchement, dépend de la mère, du mode d'accouchement...
- La composition dépend ensuite de l'environnement respiré et de l'alimentation, des antibiotiques
- Tous les enfants/adultes n'ont pas le même microbiote!

- **Défaut de maturation chez les enfants qui deviennent ensuite asthmatiques**
- **Meilleure maturation chez les enfants 'fermiers'**



Depner et al. Nature Medicine, 2020
Nov;26(11):1766-1775

Le microbiote à 12 mois et son score de maturation sont positivement influencés par la vie à la ferme et la consommation du lait –et des œufs - de la ferme

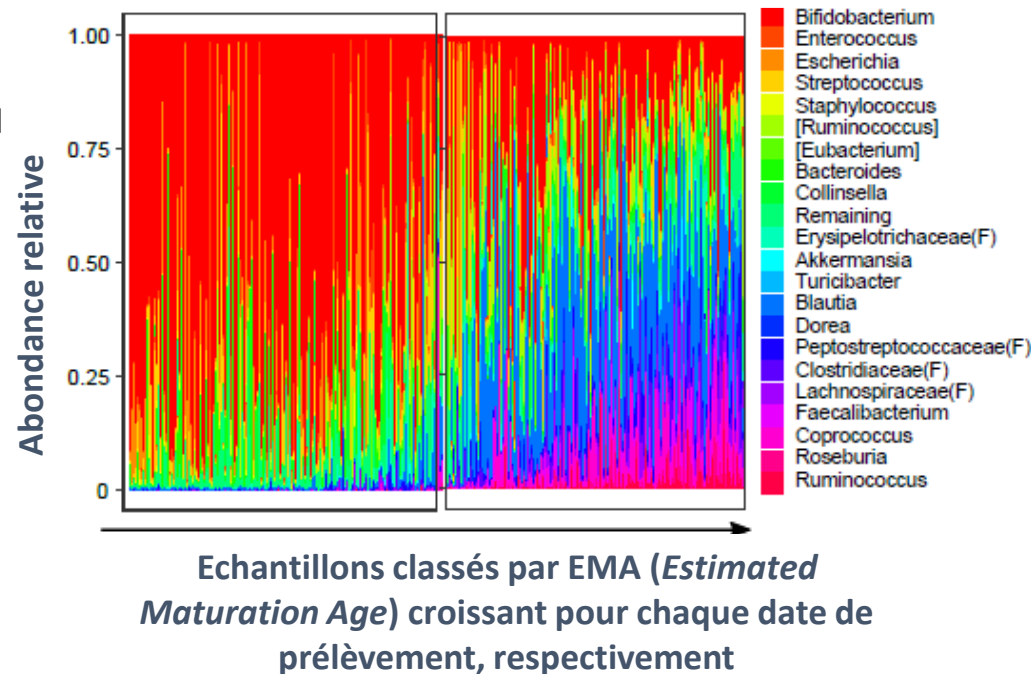
Maturation optimale associée à:

- environnement de la ferme,
- diversification alimentaire relativement précoce (comportant au moins 6 classes différentes d'aliments, y compris des produits laitiers).

- allaitement maternel initial

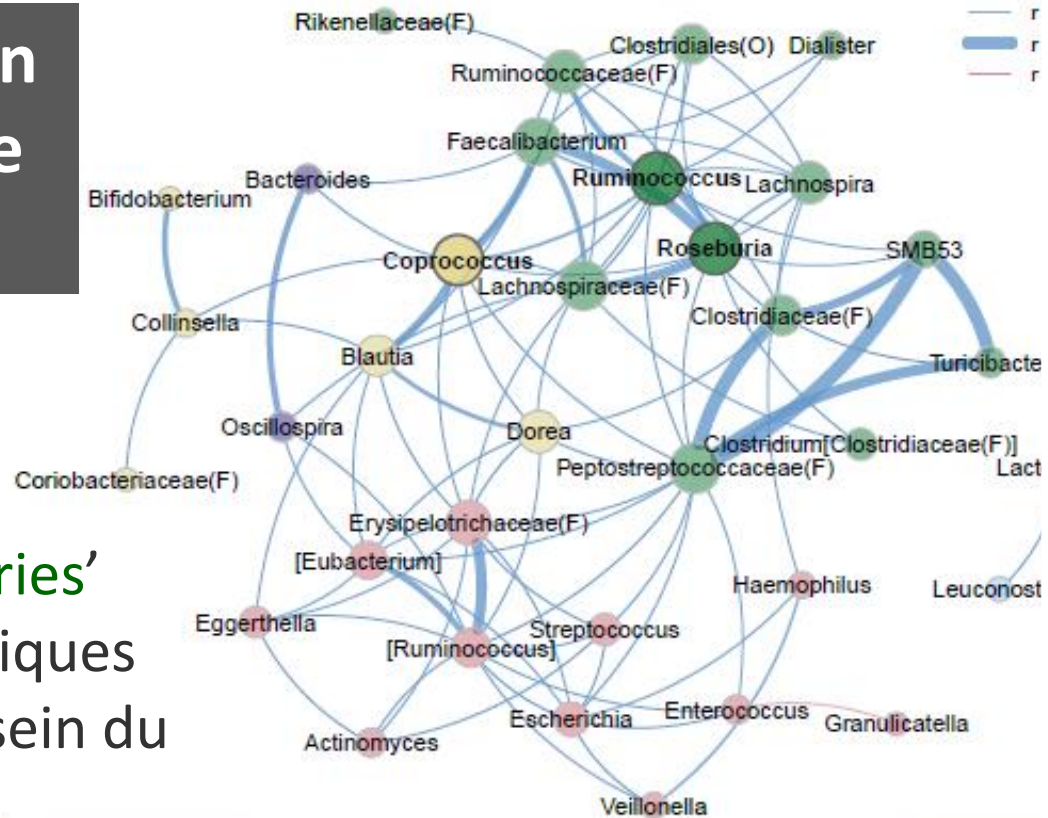
Mais l'allaitement maternel prolongé (> 12 mois) empêche une maturation optimale

- L'arrêt de l'allaitement est un facteur de maturation.



Les mécanismes d'action possibles du microbiote 'protecteur'?

- Notion de 'réseaux de bactéries'
- Rôle associé des agents fongiques
- Écosystèmes microbiens au sein du microbiote



Relation entre ces réseaux et la production d'acides gras à chaîne courte par les bactéries du microbiote : **Butyrates +++ Propionates ++, associés à la protection**

En résumé, l'étude PATURE:

- ✓ A confirmé l'effet protecteur du lait cru, consommé par la mère pendant la grossesse et par l'enfant pendant les 6 premières années de vie
 - ✓ *Contre les maladies allergiques*
 - ✓ *Contre les infections aiguës de la première année de vie*
- ✓ A montré que cet effet était augmenté par la consommation de **produits laitiers 'de la ferme'**
- ✓ A montré que la **consommation précoce et diversifiée de fromages** était aussi protectrice contre la survenue de pathologies allergiques de la petite enfance
- ✓ A démontré l'association entre protection et paramètres immunologiques; mais la microbiologie n'explique pas tout!
- ✓ Suggère des interférences entre facteurs génétiques et facteurs d'environnement, par l'intermédiaire des **microbiotes: intestinal ++** (et respiratoire, cutané...)



Protection contre l'Allergie : Etude du milieu Rural et de son Environnement



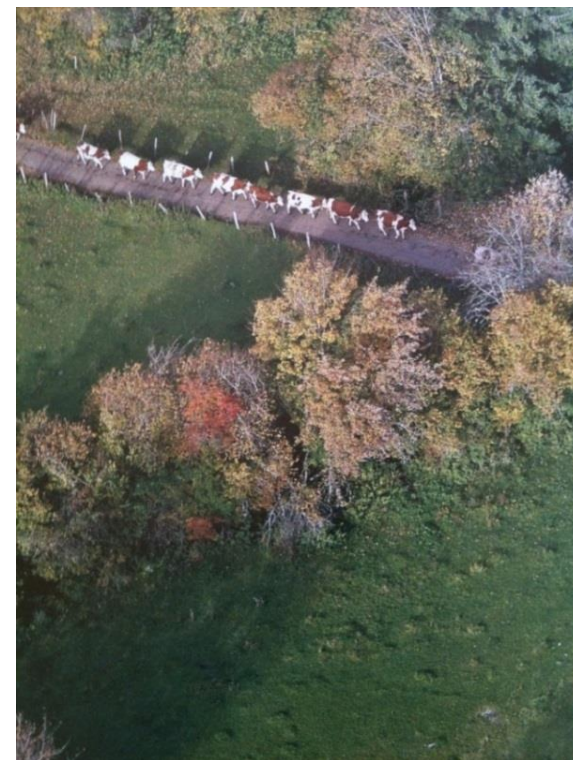
Merci à l'équipe « PATURE » et en particulier

- **Prof. Jean-Charles Dalphin**
- Dr Marie-Laure Dalphin
- Dr Vincent Kaulek
- Dr Jean-Jacques Laplante
- Dr Amandine Divaret-Chauveau
- Dr Gabriel Reboux
- Dr Bertrand Sudre
- Dr Sandrine Roussel
- Dr Amandine Chauveau
- Cécile Travers
- Nadia Guillou
- Dr Sophie Nicklaus

Aux technicien(ne)s de recherche clinique

Aux Prof. Erika von Mutius et C Braun-Fahrlander

Et à toutes les familles franc-comtoises « embarquées » dans l'aventure!



Références scientifiques de l'étude PATURE

(indexés PubMed, en anglais)

1. Divaret-Chauveau A, Mauny F, Hose A, Depner M, Dalphin ML, Kaulek V, Barnig C, Schaub B, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, Riedler J, Pekkanen J, Karvonen AM, Täubel M, Lauener R, Roduit C, Vuitton DA, von Mutius E, Demoulin-Alexikova S; PASTURE study group. Trajectories of cough without a cold in early childhood and associations with atopic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2023 Apr;53(4):429-442.
2. Pechlivanis S, Depner M, Kirjavainen PV, Roduit C, Täubel M, Frei R, Skevaki C, Hose A, Barnig C, Schmausser-Hechfellner E, Ege MJ, Schaub B, Divaret-Chauveau A, Lauener R, Karvonen AM, Pekkanen J, Riedler J, Illi S, von Mutius E; PASTURE Study Group. Continuous Rather Than Solely Early Farm Exposure Protects From Hay Fever Development. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Feb;11(2):591-601
3. Illi S, Depner M, Pfefferle PI, Renz H, Roduit C, Taft DH, Kalanetra KM, Mills DA, Farquharson FM, Louis P, Schmausser-Hechfellner E, Divaret-Chauveau A, Lauener R, Karvonen AM, Pekkanen J, Kirjavainen PV, Roponen M, Riedler J, Kabesch M, Schaub B, von Mutius E; PASTURE Study Group. Immune Responsiveness to LPS Determines Risk of Childhood Wheeze and Asthma in 17q21 Risk Allele Carriers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Mar 15;205(6):641-650
4. Stampfli M, Frei R, Divaret-Chauveau A, Schmausser-Hechfellner E, Karvonen AM, Pekkanen J, Riedler J, Schaub B, von Mutius E, Lauener R, Roduit C; Protection against Allergy—Study in Rural Environments Study Group. Inverse associations between food diversity in the second year of life and allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jan;128(1):39-45.
5. Hose AJ, Pagani G, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Roduit C, Genuneit J, Schmausser-Hechfellner E, Depner M, Frei R, Lauener R, Riedler J, Schaub B, Fuchs O, von Mutius E, Divaret-Chauveau A, Pekkanen J, Ege MJ. Excessive Unbalanced Meat Consumption in the First Year of Life Increases Asthma Risk in the PASTURE and LUKAS2 Birth Cohorts. *Front Immunol*. 2021 Apr 27;12:651709.
6. Krautenbacher N, Kabesch M, Horak E, Braun-Fahrländer C, Genuneit J, Boznanski A, von Mutius E, Theis F, Fuchs C, Ege MJ; GABRIELA, PASTURE study groups. Asthma in farm children is more determined by genetic polymorphisms and in non-farm children by environmental factors. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Feb;32(2):295-304
7. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, Peschel S, Schmausser-Hechfellner E, Roduit C, Frei R, Lauener R, Divaret-Chauveau A, Dalphin JC, Riedler J, Roponen M, Kabesch M, Renz H, Pekkanen J, Farquharson FM, Louis P, Mills DA, von Mutius E; PASTURE study group; Ege MJ. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med*. 2020 Nov;26(11):1766-1775.
8. Krusche J, Twardziok M, Rehbach K, Böck A, Tsang MS, Schröder PC, Kumbrink J, Kirchner T, Xing Y, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, Lauener R, Roponen M, Li J, Wong CK, Wong GWK, Schaub B; PASTURE study group. TNF- α -induced protein 3 is a key player in childhood asthma development and environment-mediated protection. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug 2. pii: S0091-6749(19)30978-9.
9. Taft D, Ho S, Tancredi D, Stephensen C, Hinde K, von Mutius E, Kirjavainen P, Dalphin JC, Lauener R, Riedler J, Morrow A, Lewis Z, Mills D. Population duration of breastfeeding and prevalence of *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*. *Curr Dev Nutr* 2019;3:pii:nzz040.OR01-01-19.
10. Brick T, Hose A, Wawretzka K, von Mutius E, Roduit C, Lauener R, Riedler J, Karvonen AM, Pekkanen J, Divaret-Chauveau A, Dalphin JC, Ege MJ; PASTURE study group. Parents know it best: Prediction of asthma and lung function by parental perception of early wheezing episodes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Aug 23. doi: 10.1111/pai.13118. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31441979.
11. Metzler S, Frei R, Schmausser-Hechfellner E, von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Dalphin JC, Divaret-Chauveau A, Riedler J, Lauener R, Roduit C; PASTURE/EFRAIM study group. Association between antibiotic treatment during pregnancy & infancy and the development of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Feb 8.
12. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, Schiavi E, Barcik W, Rodriguez-Perez N, Wawrzyniak M, Chassard C, Lacroix C, Schmausser-Hechfellner E, Depner M, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Karvonen A, Kirjavainen P, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Akdis C, Lauener R, O'Mahony L; PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2018 Nov 3. doi:10.1111/all.13660. [Epub ahead of print]
13. Gorlanova O, Illi S, Toncheva AA, Usemann J, Latzin P, Kabesch M, Dalphin JC, Lauener R, Pekkanen JR, Von Mutius E, Riedler J, Kuehni CE, Rössli M, Frey U; BILD and PASTURE study groups. Protective effects of breastfeeding on respiratory symptoms in infants with 17q21 asthma risk variants. *Allergy*. 2018 Dec;73(12):2388-2392.
14. Karvonen AM*, Tischer C*, Kirjavainen PV, Roponen M, Hyvärinen A, Illi S, Mustonen K, Pfefferle PI, Renz H, Remes S, Schaub B, von Mutius E, Pekkanen J. Early age exposure to moisture damage and systemic inflammation at the age of 6 years. *Indoor Air*. 2018 May;28(3):450-458.
15. Delgado-Eckert E, Fuchs O, Kumar N, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Lauener R, Kabesch M, Kupczyk M, Dahlen SE, Mutius EV, Frey U; PASTURE and BIOAIR Study groups. Functional phenotypes determined by fluctuation-based clustering of lung function measurements in healthy and asthmatic cohort participants. *Thorax*. 2018 Feb;73(2):107-115.
16. Twardziok M, Schröder PC, Krusche J, Casaca VI, Illi S, Böck A, Loss GJ, Kabesch M, Toncheva AA, Roduit C, Depner M, Genuneit J, Renz H, Roponen M, Weber J, Braun-Fahrländer C, Riedler J, Lauener R, Vuitton DA, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Schaub B; PASTURE Study Group; Hyvärinen A, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Remes S, Kaulek V, Dalphin ML, Ege M, Pfefferle PI, Doekes G. Asthmatic farm children show increased CD3(+)CD8(low) T-cells compared tonon-asthmatic farm children. *Clin Immunol*. 2017 Oct;183:285-292.

17. Frei R, Ferstl R, Roduit C, Ziegler M, Schiavi E, Barcik W, Rodriguez-Perez N, Wirz OF, Wawrzyniak M, Pugin B, Nehrass D, Jutel M, Smolinska S, Konieczna P, Bieli C, Loeliger S, Waser M, Pershagen G, Riedler J, Depner M, Schaub B, Genuneit J, Renz H, Pekkanen J, Karvonen AM, Dalphin JC, van Hage M, Doekes G, Akdis M, Braun-Fahrländer C, Akdis CA, von Mutius E, O'Mahony L, Lauener RP; Prevention of Allergy Risk factors for Sensitization in Children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle (PARSIFAL) study group; Protection Against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE)/Mechanisms of Early Protective Exposures on Allergy Development (EFRAIM) study group. Exposure to nonmicrobial N-glycolylneuraminic acid protects farmers' children against airway inflammation and colitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan;141(1):382-390.e7.
18. Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrländer C, Schmausser-Hechfellner E, Pekkanen J, Riedler J, Dalphin JC, von Mutius E, Lauener RP; the PASTURE study group, Hyvärinen A, Kirjavainen P, Remes S, Roponen M, Dalphin ML, Kaulek V, Ege M, Genuneit J, Illi S, Kabesch M, Schaub B, Pfefferle PI, Doekes G. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr.* 2017 Jul 1;171(7):655-662.
19. Chauveau A, Dalphin ML, Mauny F, Kaulek V, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, Riedler J, Pekkanen J, Karvonen AM, Lauener R, Roduit C, Vuitton DA, von Mutius E, Dalphin JC; PASTURE Study Group. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases. *Allergy.* 2017 Sep;72(9):1365-1373.
20. Hose AJ, Depner M, Illi S, Lau S, Keil T, Wahn U, Fuchs O, Pfefferle PI, Schmausser-Hechfellner E, Genuneit J, Lauener R, Karvonen AM, Roduit C, Dalphin JC, Riedler J, Pekkanen J, von Mutius E, Ege MJ; MAS., Bauer CP, Forster J, Zepp F, Wahn V, Schuster A, Bergmann RL, Bergmann KE, Reich A, Grabenhenrich L; PASTURE study group members., Schaub B, Loss GJ, Renz H, Kabesch M, Roponen M, Hyvärinen A, Tiittanen P, Remes S, Braun-Fahrländer C, Frei R, Kaulek V, Dalphin ML, Doekes G, Blümer N, Frey U. Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in two birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun;139(6):1935-1945.e12
21. Bergroth E, Roponen M, Karvonen AM, Keski-Nisula L, Remes S, Riedler J, Roduit C, Dalphin JC, Kaulek V, Loss GJ, Lauener R, Hirvonen MR, Genuneit J, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, Pfefferle PI, Krauss-Etschmann S, Schaub B, von Mutius E, Pekkanen J; PASTURE Study Group.. Enhanced T helper 1 and 2 cytokine responses at birth associate with lower risk of middle ear infections in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Feb;28(1):53-59.
22. Schröder PC, Casaca VI, Illi S, Schieck M, Michel S, Böck A, Roduit C, Frei R, Lluís A, Genuneit J, Pfefferle P, Roponen M, Weber J, Braun-Fahrländer C, Riedler J, Lauener R, Vuitton DA, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Kabesch M, Schaub B; PASTURE Study group. IL-33 polymorphisms are associated with increased risk of hay fever and reduced regulatory T cells in a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Nov;27(7):687-695.
23. Schröder PC, Illi S, Casaca VI, Lluís A, Böck A, Roduit C, Depner M, Frei R, Genuneit J, Pfefferle PI, Roponen M, Weber J, Braun-Fahrländer C, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, Lauener R, von Mutius E, Schaub B; PASTURE study group. A switch in regulatory T cells through farm exposure during immune maturation in childhood. *Allergy.* 2017 Apr;72(4):604-615.
24. Chauveau A., Dalphin M., Kaulek V., Roduit C., Pugin A., von Mutius E., Vuitton D., Dalphin J. Disagreement between skin prick tests and specific IgE in early childhood. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(2):69-74
25. Brick T, Schober Y, Böcking C, Pekkanen J, Genuneit J, Loss G, Dalphin JC, Riedler J, Lauener R, Nockher WA, Renz H, Vaarala O, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Ege MJ, Pfefferle PI; PASTURE study group. ω -3 fatty acids contribute to the asthma-protective effect of unprocessed cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jun;137(6):1699-1706.e13
26. Kääriö H, Nieminen JK, Karvonen AM, Huttunen K, Schröder PC, Vaarala O, von Mutius E, Pfefferle PI, Schaub B, Pekkanen J, Hirvonen MR, Roponen M. Circulating Dendritic Cells, Farm Exposure and Asthma at Early Age. *Scand J Immunol.* 2016 Jan;83(1):18-25.

27. Kääriö H, Huttunen K, Karvonen AM, Schaub B, von Mutius E, Pekkanen J, Hirvonen MR, Roponen M. Exposure to a farm environment is associated with T helper 1 and regulatory cytokines at age 4.5 years. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan;46(1):71-7.
28. Kirjavainen PV, Täubel M, Karvonen AM, Sulyok M, Tiittanen P, Krska R, Hyvärinen A, Pekkanen J. Microbial secondary metabolites in homes in association with moisture damage and asthma. *Indoor Air*. 2016 Jun;26(3):448-56.
29. Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Roduit C, Kabesch M, Lauener R, Pfefferle PI, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Ege MJ; PASTURE study group. The Early Development of Wheeze: Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Apr 15;193(8):889-97.
30. Mustonen K, Karvonen AM, Kirjavainen P, Roponen M, Schaub B, Hyvärinen A, Frey U, Renz H, Pfefferle PI, Genuneit J, Vaarala O, Pekkanen J. Moisture damage in home associates with systemic inflammation in children. *Indoor Air*. 2016 Jun;26(3):439-47.
31. Martikainen MV, Kääriö H, Karvonen A, Schröder PC, Renz H, Kaulek V, Dalphin JC, von Mutius E, Schaub B, Pekkanen J, Hirvonen MR, Roponen M. Farm exposures are associated with lower percentage of circulating myeloid dendritic cell subtype 2 at age 6. *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1278-87.
32. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Harmsen HJ, Vaarala O; PASTURE Study Group. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy*. 2015 May;45(5):928-39.
33. Loss G, Depner M, Ulfman LH, van Neerven RJ, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Lauener R, Pfefferle PI, Pekkanen J, Vaarala O, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Ege MJ; PASTURE study group. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):56-62.
34. Karvonen AM, Hyvärinen A, Korppi M, Haverinen-Shaughnessy U, Renz H, Pfefferle PI, Remes S, Genuneit J, Pekkanen J. Moisture damage and asthma: a birth cohort study. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):e598-606.
35. Orivuori L, Mustonen K, Roduit C, Braun-Fahrländer C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Pfefferle P, Riedler J, Weber J, von Mutius E, Pekkanen J, Vaarala O; PASTURE Study Group. Immunoglobulin A and immunoglobulin G antibodies against β -lactoglobulin and gliadin at age 1 associate with immunoglobulin E sensitization at age 6. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Jun;25(4):329-37.
36. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, Pfefferle P, Hyvärinen A, Karvonen AM, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Lauener R; PASTURE study group. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1056-64.
37. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Schaub B, Lauener R, Kabesch M, Pfefferle PI, Frey U, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Ege MJ; PASTURE Study Group. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan 15;189(2):129-38.
38. Nwaru BI, Virtanen SM, Alfthan G, Karvonen AM, Genuneit J, Lauener RP, Dalphin JC, Hyvärinen A, Pfefferle P, Riedler J, Weber J, Roduit C, Kaulek V, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Pekkanen J; PASTURE study group. Serum vitamin E concentrations at 1 year and risk of atopy, atopic dermatitis, wheezing, and asthma in childhood: the PASTURE study. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):87-94.
39. Orivuori L, Loss G, Roduit C, Dalphin JC, Depner M, Genuneit J, Lauener R, Pekkanen J, Pfefferle P, Riedler J, Roponen M, Weber J, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Vaarala O; PASTURE Study Group. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jan;44(1):102-12.

40. Leppänen HK, Täubel M, Roponen M, Vepsäläinen A, Rantakokko P, Pekkanen J, Nevalainen A, von Mutius E, Hyvärinen A. Determinants, reproducibility, and seasonal variation of bacterial cell wall components and viable counts in house dust. *Indoor Air*. 2015 Jun;25(3):260-72.
41. Lluís A, Depner M, Gaugler B, Saas P, Casaca VI, Raedler D, Michel S, Tost J, Liu J, Genuneit J, Pfefferle P, Roponen M, Weber J, Braun-Fahrländer C, Riedler J, Lauener R, Vuitton DA, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Schaub B; Protection Against Allergy: Study in Rural Environments Study Group. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):551-9
42. Karvonen AM, Hyvärinen A, Rintala H, Korppi M, Täubel M, Doekes G, Gehring U, Renz H, Pfefferle PI, Genuneit J, Keski-Nisula L, Remes S, Lampi J, von Mutius E, Pekkanen J. Quantity and diversity of environmental microbial exposure and development of asthma: a birth cohort study. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1092-101.
43. Mustonen K, Orivuori L, Keski-Nisula L, Hyvärinen A, Pfefferle PI, Riedler J, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Roduit C, Braun-Fahrländer C, Weber J, Schaub B, von Mutius E, Pekkanen J, Vaarala O; PASTURE Study Group. Inflammatory response and IgE sensitization at early age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Jun;24(4):395-401.
44. Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Mazaleyra N, Weber J, Karvonen AM, Hirvonen MR, Braun-Fahrländer C, Lauener R, von Mutius E, Kabesch M, Tost J; PASTURE study group. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy*. 2013 Mar;68(3):355-64.
45. Depner M, Ege MJ, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen MR, Dalphin JC, Kaulek V, Krauss-Etschmann S, Riedler J, Braun-Fahrländer C, Roduit C, Lauener R, Pfefferle PI, Weber J, von Mutius E; PASTURE Study Group. Atopic sensitization in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):781-8.
46. Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen MR, Dalphin JC, Dalphin ML, Riedler J, von Mutius E, Weber J, Kabesch M, Michel S, Braun-Fahrländer C, Lauener R; PASTURE study group. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):523-30.
47. Karvonen AM, Hyvärinen A, Gehring U, Korppi M, Doekes G, Riedler J, Braun-Fahrländer C, Bitter S, Schmid S, Keski-Nisula L, Roponen M, Kaulek V, Dalphin JC, Pfefferle PI, Renz H, Büchele G, von Mutius E, Pekkanen J; PASTURE Study Group. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy*. 2012 Aug;42(8):1246-56.
48. Mustonen K, Keski-Nisula L, Vaarala O, Pfefferle PI, Renz H, Riedler J, Dalphin JC, Buechele G, Lauener R, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Pekkanen J; PASTURE Study Group. Few associations between high-sensitivity C-reactive protein and environmental factors in 4.5-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Sep;23(6):522-8.
49. Respiratory tract illnesses during the first year of life: effect of dog and cat contacts. Bergroth E, Remes S, Pekkanen J, Kauppila T, Büchele G, Keski-Nisula L. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):211-20.
50. Roduit C, Frei R, Loss G, Büchele G, Weber J, Depner M, Loeliger S, Dalphin ML, Roponen M, Hyvärinen A, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Lauener R; Protection Against Allergy–Study in Rural Environments study group. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jul;130(1):130-6.
51. Roussel S, Sudre B, Reboux G, Waser M, Buchele G, Vacheyrou M, Dalphin JC, Millon L, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Piarroux R. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort. *Environ Res*. 2011 Aug;111(6):744-50.

52. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, Büchele G, Riedler J, Dalphin JC, Remes S, Roponen M, Pekkanen J, Kabesch M, Schaub B, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Lauener R; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):179-85
53. Analytical performance of a multiplexed, bead-based cytokine detection system in small volume samples. Bomert M, Köllisch G, Roponen M, Lauener R, Renz H, Pfefferle PI, Al-Fakhri N. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Oct;49(10):1691-3.
54. Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, Bitter S, Braun-Fahrländer C, Dalphin JC, Riedler J, Roponen M, Hirvonen MR, Büchele G, Renz H, Lauener R, Krauss-Etschmann S, von Mutius E; PASTURE Study group. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy*. 2010 May;40(5):786-94.
55. Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S, Genuneit J, Hyvärinen A, Hirvonen MR, Lauener R, Pekkanen J, Riedler J, Dalphin JC, Brunekreef B, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Renz H; PASTURE Study Group. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):108-15.
56. Keski-Nisula L, Lappalainen MH, Mustonen K, Hirvonen MR, Pfefferle PI, Renz H, Pekkanen J, Roponen M. Production of interleukin-5, -10 and interferon- γ in cord blood is strongly associated with the season of birth. *Clin Exp Allergy*. 2010 Nov;40(11):1658-68.
57. Keski-Nisula L, Karvonen A, Pfefferle PI, Renz H, Büchele G, Pekkanen J. Birth-related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. *Allergy*. 2010 Sep;65(9):1116-25.
58. Sudre B, Vacheyrou M, Braun-Fahrländer C, Normand AC, Waser M, Reboux G, Ruffaldi P, von Mutius E, Piarroux R; PASTURE study group. High levels of grass pollen inside European dairy farms: a role for the allergy-protective effects of environment? *Allergy*. 2009 Jul;64(7):1068-73.
59. Karvonen AM, Hyvärinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S, von Mutius E, Nevalainen A, Pekkanen J. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):e329-38.
60. Ege MJ, Herzum I, Büchele G, Krauss-Etschmann S, Lauener RP, Bitter S, Roponen M, Remes S, Vuitton DA, Riedler J, Brunekreef B, Dalphin JC, Braun-Fahrländer C, Pekkanen J, Renz H, von Mutius E; PASTURE Study Group. Specific IgE to allergens in cord blood is associated with maternal immunity to *Toxoplasma gondii* and rubella virus. *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1505-11.
61. Pfefferle PI, Sel S, Ege MJ, Büchele G, Blümer N, Krauss-Etschmann S, Herzum I, Albers CE, Lauener RP, Roponen M, Hirvonen MR, Vuitton DA, Riedler J, Brunekreef B, Dalphin JC, Braun-Fahrländer C, Pekkanen J, von Mutius E, Renz H; PASTURE Study Group. Cord blood allergen-specific IgE is associated with reduced IFN-gamma production by cord blood cells: the Protection against Allergy-Study in Rural Environments (PASTURE) Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;122(4):711-6.
62. Ege MJ, Herzum I, Büchele G, Krauss-Etschmann S, Lauener RP, Roponen M, Hyvärinen A, Vuitton DA, Riedler J, Brunekreef B, Dalphin JC, Braun-Fahrländer C, Pekkanen J, Renz H, von Mutius E; Protection Against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE) Study group. Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):407-12, 412.
63. Gehring U, Spithoven J, Schmid S, Bitter S, Braun-Fahrländer C, Dalphin JC, Hyvärinen A, Pekkanen J, Riedler J, Weiland SK, Büchele G, von Mutius E, Vuitton DA, Brunekreef B; PASTURE study group. Endotoxin levels in cow's milk samples from farming and non-farming families - the PASTURE study. *Environ Int*. 2008 Nov;34(8):1132-6.
64. Gehring U, Spithoven J, Schmid S, Bitter S, Braun-Fahrländer C, Dalphin JC, Hyvärinen A, Pekkanen J, Riedler J, Weiland SK, Büchele G, von Mutius E, Vuitton DA, Brunekreef B; PASTURE study group. Endotoxin levels in cow's milk samples from farming and non-farming families - the PASTURE study. *Environ Int*. 2008 Nov;34(8):1132-6.
65. von Mutius E, Schmid S; PASTURE Study Group. The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):407-13.



