

Syndrome dermorespiratoire : un phénotype sévère

Atopic dermatitis and the association with asthma: A severe phenotype

T.N. Pham Thi^a, P. Scheinmann^{a,*}, C. Karila^{a,b}, J. Laurent^b, E. Paty^a, J. de Blic^a

^a Service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^b Allergologie, Institut Pasteur, 26, rue du Dr-Roux, 75015 Paris, France

Résumé

La dermatite atopique est souvent la première étape de la marche atopique conduisant à l'asthme. L'asthme succédant à la dermatite atopique sera d'autant plus fréquent et plus sévère que les manifestations cutanées seront sévères et associées à une polysensibilisation IgE dépendante. Les déficits en filaggrine renforcent cette tendance, surtout en cas d'allergie alimentaire. Il est indispensable de traiter la peau mais il n'est pas certain que cela suffise à prévenir la survenue d'asthme et/ou de rhinite allergiques.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Dermatite atopique ; Asthme ; Allergie alimentaire ; Filaggrine

Abstract

Atopic dermatitis is frequently the first step of the atopic march. Frequency and severity of subsequent asthma are higher in children with severe cutaneous lesions and with IgE-dependent multiple sensitisations. Filaggrin null mutations and food allergy are associated with increased severity of asthma. It remains to be demonstrated that treatment of atopic dermatitis will reduce the risk of subsequent allergic asthma and rhinitis.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Atopic dermatitis; Asthma; Food allergy; Filaggrin

Ce syndrome, bien connu des cliniciens, s'intègre dans la marche atopique qui comporte la survenue très précoce de dermatite atopique (DA) associée à l'allergie alimentaire (AA) suivie d'asthme puis de rhinite allergiques (RA) [1–4]. Cet ordre de survenue n'est probablement pas toujours respecté [5] mais il est le plus fréquent. Surtout, et c'est l'essentiel pour l'allergologue, ce regroupement des maladies allergiques incite à la vigilance : une de ces manifestations fait, de principe, rechercher les autres. C'est particulièrement vrai pour la DA dont la présence et/ou l'antécédent fait guetter l'apparition d'asthme.

1. Facteurs de passage et/ou de transition de la dermatite atopique à l'asthme

DA et asthme constituent par leur fréquence, un problème de santé publique. La prévalence de la DA est évaluée,

selon les pays, de 15 à 30 % des enfants et de 2 à 10 % des adultes ; la prévalence de l'asthme chez l'enfant est évaluée à environ 10 % mais elle est plus élevée encore si on y intègre les épisodes de dyspnée avec sifflements (*wheezing*) [2,6–8].

1.1. Physiopathologie

Les recherches modernes (voir l'article de C. Bodemer dans la même revue) insistent sur l'altération de la fonction barrière de l'épiderme. La peau est une voie importante d'exposition aux allergènes alimentaires, aux pneumallergènes et aux agents infectieux. L'orientation vers la voie TH2 dans la peau atopique fait particulièrement intervenir la thymic stromal lymphopoëtin (TSLP). La sensibilisation IgE dépendante induite par la peau lésée et perméable conduit de la dermatite initialement non atopique à la DA vraie puis par voie systémique aux manifestations respiratoires (asthme et RA) [4,9–15].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pneumo.pediatrie@nck.aphp.fr (P. Scheinmann).

1.2. Chronologie

Ce processus intervient tôt dans la vie (première année et même premiers mois de vie). Il met en jeu des facteurs génétiques dont la filaggrine (FLG) et des facteurs environnementaux (voir l'article de J. Bousquet dans la même revue) [16,17]. Les liens entre DA et asthme sont donc bien au cœur des préoccupations des allergologues. À cet égard, il faut noter que sur 4227 patients atteints de RA, avec ou sans conjonctivite, avec ou sans asthme allergique, pressentis pour immunothérapie sublinguale, 32,5 % des enfants âgés de cinq à 11 ans ($n = 1014$) et 20 % des enfants et adolescents âgés de 11 à 18 ans ($n = 803$) étaient atteints de DA [18].

1.3. Persistance et sévérité

Il est logique de penser que rajouter au poids de la DA celui de l'asthme constitue en soi un indice de sévérité aussi bien pour le malade que pour sa famille, a fortiori si l'asthme associé ou succédant à la DA est amené à persister durant toute l'enfance puis à l'âge adulte [19–21]. Les études allemandes apportent un éclairage chronologique et des prédictions de sévérité précis. La majorité des enfants atteints de DA durant leurs deux premières années de vie va guérir. Mais, dans 37 % des cas, vont persister à l'âge de sept ans, des symptômes permanents ou intermittents. Surtout des sifflements respiratoires sont observés chez 46,3 % des enfants atteints de DA. Le risque de sifflements et d'asthme est accru par les antécédents familiaux atopiques, une sensibilisation précoce et persistante aux allergènes alimentaires et inhalés. La sensibilisation précoce et spécifique IgE dépendante s'observe contre des allergènes relativement rares avant l'âge de deux ans : blé, soja, acariens, chats, bouleau. Le risque de passage de la DA à l'asthme est accru par la sévérité initiale de la DA avec prurit et lésions de grattage. La conjonction DA, sifflements précoces, sensibilisations multiples accroît non seulement le risque d'asthme persistant mais aussi celui d'asthme plus sévère avec détérioration des fonctions respiratoires [1,2,22].

2. Éléments prédictifs en fonction de l'âge

2.1. Dans la première enfance

Les éléments prédictifs principaux de survenue (ou d'association) d'asthme à la DA apparaissent être les suivants : début précoce avant deux ans et surtout durant la première année de la DA, association précoce aux manifestations respiratoires, sévérité initiale des manifestations cutanées et respiratoires, sensibilisation précoce IgE dépendante, terrain familial et donc prédisposition génétique. Un travail récent rajoute à ces éléments favorisant la DA et l'asthme, la survenue de bronchiolites à virus respiratoire syncytial durant la première année de vie [23]. Une étude prospective suédoise portant sur plus de 2500 enfants incrimine également le tabagisme parental anté- et post-natal comme facteur de risque de DA et de sensibilisation à l'âge de quatre ans. Ce sont là également des facteurs connus de risque d'asthme [24–26].

Le risque de survenue d'asthme chez les jeunes enfants porteurs de DA a fait l'objet d'une revue systématique. L'analyse des études prospectives ayant évalué le risque d'asthme à six ans en cas de DA survenue dans les quatre premières années de vie. Un enfant sur trois atteint de DA sera asthmatique à six ans et au-delà [4,11,27–34]. Ce pourcentage est accepté par de nombreux auteurs qui rajoutent un certain nombre de précisions. La sévérité de la DA peut augmenter le risque d'asthme ultérieur jusqu'à 50 % et celui de RA à 75 % [4,11]. Des pourcentages d'asthme et de RA comparables sont retrouvés par des auteurs chinois qui confirment les relations entre mutations de la FLG, DA et AA même si les mutations de la FLG ne semblent pas favoriser la survenue d'asthme ni de RA.

Pour certains auteurs, jusqu'à 80 % des enfants atteints de DA développeront des manifestations respiratoires allergiques durant l'enfance et 40 à 50 % seront asthmatiques. Le risque de passage de DA à l'asthme est également accru par la survenue d'infections respiratoires sévères pendant l'enfance et par la présence d'altérations fonctionnelles respiratoires à sept ans.

Le rôle délétère d'une DA sévère apparue avant l'âge de six mois, de sifflements et de tests cutanés positifs aux trophallergènes et pneumallergènes durant les deux premières années de vie est surtout marqué chez le garçon [4,11,27,28].

2.2. À l'adolescence et au-delà

L'eczéma de l'enfance accroît donc le risque d'asthme chez l'enfant, asthme persistant jusqu'à l'âge adulte : l'eczéma accroît même le risque d'asthme d'apparition retardée à l'adolescence et à l'âge adulte [35]. Réciproquement, la présence précoce de symptômes d'asthme prédit la persistance et surtout les récurrences de DA à l'adolescence. La présence conjointe de sensibilisations décelées par tests cutanés aux principaux pneumallergènes, de symptômes d'asthme chez l'enfant d'âge scolaire, de facteurs génétiques (DA et rhinite chez les parents) et de facteurs professionnels ainsi que d'un haut niveau socio-économique accroît le risque de DA persistante à un pourcentage excédant 80 %.

Globalement les auteurs qui ont étudié les enfants allemands de l'enquête ISAAC 2 chiffrent le risque de la persistance de la DA à l'adolescence à 47,6 % [36,37]. Cette étude renforce la notion de marche atopique avec la DA, l'asthme et la RA et il faut rappeler l'extrême fréquence de la RA chez les enfants asthmatiques [36,37]. Pour certains auteurs, ce risque est surtout marqué chez les garçons [38].

Il faut bien souligner que globalement la présence de DA accroît le risque d'asthme persistant jusqu'à l'âge adulte à la condition que la DA soit associée – ou suivie – de sensibilisations allergiques [39–41].

Chez les enfants d'âge scolaire souffrant d'un asthme très mal contrôlé en permanence, avec un risque accru de crises aiguës, la DA est un des facteurs favorisants retrouvé dans 19,6 % des cas. Le risque d'asthme très mal contrôlé est plus élevé chez les allergiques. C'est l'atopie et surtout l'atopie sévère incluant donc asthme et DA qui est incriminée dans la

sévérité à court et long terme dans les problèmes qu'affrontent nos malades allergiques [42].

2.3. Les index prédictifs

Ces études prospectives expliquent l'importance extrême de la DA pour les index prédictifs de persistance de l'asthme. La DA intervient également dans le pronostic de l'asthme de l'enfant. La sévérité de la DA est hautement corrélée à la sévérité de l'asthme : 60 % des enfants australiens souffrant de crises d'asthme répétées ont ou ont eu une DA. Globalement les études les plus récentes montrent que la DA est le plus souvent associée à l'asthme sévère mal contrôlé qu'à un asthme bénin (45 % vs 26 %) [43–47]. Le risque d'asthme sévère apparaît encore plus élevé en cas de variants de FLG.

3. La filaggrine : un marqueur de sévérité

3.1. Filaggrine et marche atopique

Les mutations aboutissant à la perte de fonction de la FLG en altérant la fonction barrière de la peau permettent d'étudier les interactions entre eczéma, allergies alimentaires, asthme et facteurs génétiques. L'étude prospective allemande MAS apporte des renseignements très précis sur la marche atopique d'enfants suivis depuis leur naissance jusqu'à l'âge de 13 ans. Vingt-sept pour cent des enfants ont eu un eczéma avant l'âge de trois ans, 20 % ont (ou ont eu) de l'asthme à 13 ans ; 9,4 % des enfants étudiés ont une mutation de la FLG. Le sous-groupe des enfants eczémateux constitue 42,3 % des enfants asthmatiques. Un tiers des enfants porteurs d'une mutation de la FLG sont asthmatiques. Chez les enfants eczémateux, la présence d'une mutation de la FLG ou bien d'une sensibilisation alimentaire (œuf de poule, lait de vache, soja, blé) augmente le risque d'asthme (VPP 50 %). Fait essentiel, l'association chez un enfant eczémateux d'une mutation de la FLG et d'une sensibilisation alimentaire prédit le risque d'asthme ultérieur avec une spécificité de 100 % et une VPP de 100 %. Il est important de remarquer que le sous-groupe d'enfants asthmatiques eczémateux sensibilisés (IgE dépendance) à des aliments, porteurs d'une mutation de la FLG verra ses fonctions respiratoires s'altérer entre sept et 13 ans : le rapport VEMS/CV passe de 90 à 80 %. Ainsi l'enfant eczémateux ayant des IgE anti-aliments courants et porteur d'une mutation de la FLG est pratiquement assuré de devenir asthmatique et même atteint d'un asthme sévère. Ce travail souligne bien l'importance conjointe des facteurs génétiques (FLG) et de la sensibilisation allergique alimentaire, marqueur sérologique précoce de l'atopie et facteur de risque reconnu d'asthme chronique [48,49].

3.2. Filaggrine et sévérité

Les mutations de la FLG sont associées à une sévérité marquée de l'asthme chez les eczémateux, et semble-t-il même chez les non eczémateux [5,50]. Cependant la perte de fonction de la FLG n'augmente le risque de survenue d'asthme que chez

les enfants atteints d'eczéma [6,50–53]. La fréquence mais aussi la sévérité de l'eczéma sont accrues chez les porteurs des mutations de la FLG. La sévérité des atteintes cutanées et respiratoires est confirmée par les méta-analyses et par des suivis prospectifs d'enfants depuis la naissance [52,53]. La symptomatologie clinique semble précéder les phénomènes immunologiques IgE dépendants surtout envers les allergènes alimentaires mais aussi envers les pneumallergènes [4,11,19,22,27,52,53].

3.3. Les questions

L'atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures, physiologiquement dépourvues d'expression de la FLG, se fait vraisemblablement par voie systémique, immunologique en raison de la perméabilité accrue de la peau. La question qui se pose est de savoir s'il est possible, très tôt dans la vie, de restaurer la fonction barrière protectrice de la peau et ainsi de prévenir le développement de la maladie systémique qu'est l'allergie [54–57].

4. Le syndrome dermorespiratoire des complications plus fréquentes et plus sévères

4.1. Anaphylaxie

La sévérité des phénotypes DA + asthme s'exprime également par la sévérité accrue de certains accidents liés aux phénotypes allergiques. C'est le cas particulier des accidents anaphylactiques. Chez l'enfant, la première cause d'accident anaphylactique est l'alimentation [48,49,58–60]. L'entrée dans la marche atopique se fait, en règle, par l'étape eczéma et allergie(s) alimentaire(s) et c'est particulièrement vrai pour les mutations de la FLG [5,50,61,62]. On sait que les liens entre DA (souvent sévères) et allergies alimentaires s'établissent surtout durant la première année de vie et même durant les six premiers mois de vie. C'est bien l'allergie IgE dépendante qui est en cause comme cela vient d'être démontré pour le lait de vache [63,64]. On sait aussi que l'AA est sur-représentée dans les cohortes d'enfants atteints d'asthme sévère [65]. L'asthme sévère et/ou la DA sévère augmentent le risque d'anaphylaxie menaçant ou emportant la vie [66–69]. Dans certaines séries on retrouve chez les enfants consultant pour accident anaphylactique, quelle qu'en soit la cause, 18 % d'enfants atteints de DA, 30 % atteints d'asthme. Pour d'autres auteurs ces chiffres sont dépassés : un enfant sur deux consultant pour anaphylaxie d'origine alimentaire est asthmatique et un tiers atteint de DA [70]. Le bronchospasme menaçant la vie est redouté chez les asthmatiques sévères et la DA sévère est un facteur prédictif puissant de maladie allergique systémique avec perte de conscience en cas d'anaphylaxie à l'arachide et aux fruits à coque [20,21].

4.2. Anesthésie

Tout récemment une étude portant sur plus de 9000 enfants a montré qu'une histoire d'asthme ou la notion de DA actuelle ou

antérieure accroissait considérablement le risque anesthésique que l'anesthésie générale soit associée à un acte chirurgical ou médical et que ces actes soient effectués en urgence ou de manière programmée. Les enfants atteints d'asthme et/ou de DA sont à plus haut risque de bronchospasme, de laryngospasme et de toux, de désaturation ou d'obstruction aérienne en période périopératoire. Le risque anesthésique est accru même si c'est dans la famille de l'enfant que deux membres sont atteints d'asthme ou d'atopie. Ce risque périopératoire est également accru si les parents de l'enfant anesthésié sont fumeurs [71].

4.3. Risques infectieux

Les enfants atteints d'asthme ou de DA semblent à plus haut risque d'infections respiratoires que les enfants non allergiques, ce qui conduit à leur prescrire du paracétamol. Pour certains auteurs, il s'agit là d'un facteur de confusion possible dans l'étude des relations entre paracétamol et asthme. Ce risque infectieux semble également être accru pour le pneumocoque non seulement chez les asthmatiques mais aussi chez les atopiques en général et les enfants atteints de DA en particulier.

Il semble exister une diminution des réactions de défense du sujet atteint de DA contre les infections, en raison du rôle inhibiteur des lymphocytes TH2 sur l'immunité innée [6,72–74].

4.4. Santé mentale

Les enfants atteints de DA sont à risques plus élevés de difficultés sur les plans émotionnels et comportemental à l'âge de dix ans même si la DA a disparu à deux ans. Les problèmes de comportements devraient alerter le clinicien quant au risque accru de transition de la DA à l'asthme [75–77].

5. Chez l'adulte : ne pas méconnaître non plus l'asthme

Une absence de publications internationales consacrées au syndrome dermorespiratoire caractérise l'âge adulte. La DA observée y est plus rare que chez l'enfant qu'il s'agisse d'une DA de l'enfance persistant de manière souvent plus fruste tant pour l'intensité que pour l'étendue ou d'une DA apparue après la puberté et souvent assez sévère. La physiopathologie, l'aspect histologique et la prise en charge thérapeutique sont identiques à celle de l'enfant avec dans nombre de cas de multiples sensibilités en particulier alimentaires dont il faut apprécier la pertinence clinique afin d'éviter les régimes d'éviction trop restrictifs très difficilement supportés également à l'âge adulte. Dans ce contexte, la recherche doit être systématique d'une atteinte respiratoire concomitante tel un asthme souvent latent dont le traitement améliore la situation clinique quotidienne de ces malades. Le retentissement sur la vie professionnelle, sociale et parfois même affective de ces malades surtout en cas d'atteinte de la face et des mains est souvent considérable. Certaines professions sont d'exercice particulièrement difficile comme celle de la coiffure ou les métiers de bouche.

À côté de ces « classiques » syndromes dermorespiratoires, il faut insister sur les manifestations anaphylactiques de l'adulte souvent aussi d'origine alimentaire avec présence de manifestations cutanées de type urticarien. Dans ces formes d'anaphylaxie sévère, la présence d'une hyperréactivité bronchique doit être recherchée et le cas échéant traitée car il s'agit d'une association péjorative au plan pronostique dans notre expérience.

6. Conclusion

Le syndrome dermorespiratoire correspond donc à un phénotype sévère à court, moyen et long termes. Les progrès de la génétique et de la physiopathologie de la maladie systémique qu'est l'allergie devraient amener à des stratégies préventives mieux ciblées et donc plus efficaces, même si on connaît les difficultés de la prévention de l'allergie et même s'il reste douteux que le traitement de la DA puisse prévenir l'asthme [29–34]. Sur un plan pratique, au quotidien, la présence d'une DA incitera le clinicien à une vigilance toute particulière. Cette vigilance facilitera l'intégration de symptômes apparemment banaux comme les troubles digestifs, les troubles respiratoires (nez-bronches), dans un ensemble plus cohérent permettant des thérapeutiques adaptées. La prédictibilité de la marche atopique peut se révéler un élément très positif pour le malade et sa famille, en tirant parti des thérapeutiques modernes qui, même si elles n'influencent pas forcément l'histoire naturelle de la maladie, augmentent spectaculairement le confort de vie des malades. On est ici au cœur même de la vocation des allergologues [78,79]. On peut noter que des travaux récents insistent sur le risque infectieux (eczema herpeticum) encouru par les adultes atteints de syndrome dermo-respiratoire [80] et la possibilité de prévention au moins partielle d'atteinte respiratoire sifflante chez le nourrisson grâce aux symbiotiques [81].

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Scheinmann P, Abou Taam R, de Blic J, Le Bourgeois M, Karila C. In: Nouveautés en pneumologie-allergologie pédiatrique. Progrès récents en pédiatrie générale. Paris: John Libbey Eurotext; 2008. p. 67–76.
- [2] Scheinmann P. La marche de l'allergie : que reste-t-il de l'histoire dite naturelle de l'allergie ? Rev Fr Allergol Immunol Clin 2006;46:402–7.
- [3] Deschildre A, Rancé F. La marche atopique existe-t-elle ? Rev Fr Allergol 2009;49:244–6.
- [4] Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. Immunol Allergy Clin North Am 2010;30(3):269–80.
- [5] Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;113:925–31.
- [6] Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483–94.
- [7] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan D, Weiland S, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinocconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368:733–43.
- [8] Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CK, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma,

- rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res* 2010;11:8.
- [9] Briot A, Lacroix M, Robin A, Steinhoff M, Deraison C, Hovnanian A. Par2 inactivation inhibits early production of TSLP, but not cutaneous inflammation, in Netherton syndrome adult mouse model. *J Invest Dermatol* 2010;130(12):2736–42 [Epub 2010 Aug 12].
- [10] Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 2009;206(5):1135–47 [Epub 2009 May 4].
- [11] Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(2):99–106 [quiz 107–9, 117. Epub 2010 Jan 22].
- [12] Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske Jr RF, Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003;111(3):608–16.
- [13] Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, Varigos G, Abramson MJ, Dharmage SC. Does eczema lead to asthma? *J Asthma* 2009;46(5):429–36.
- [14] Redlich CA. Skin exposure and asthma: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc* 2010;7(2):134–7.
- [15] Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, Kopan R. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol* 2009;7(5.) [Epub 2009 May 19].
- [16] Kuriakose JS, Miller RL. Environmental epigenetics and allergic diseases: recent advances. *Clin Exp Allergy* 2010;40(11):1602–10.
- [17] Lemanske RF, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S95–102.
- [18] Didier A, Chartier A, Démonet G. Immunothérapie sublinguale : pour quel profil de patients en pratique ? Analyse intermédiaire d'Odissee (Observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire [rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique]). *Rev Fr Allergol* 2010;50:426–33.
- [19] Sly PD, Boner AL, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372(9643):1100–6.
- [20] Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo Jr CA. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010;125(4):e711–8.
- [21] Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):632–8.
- [22] Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368(9537):763–70.
- [23] Singh AM, Evans MD, Gangnon R, Roberg KA, Tisler C, DaSilva D, et al. Expression patterns of atopic eczema and respiratory illnesses in a high-risk birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):491–3.
- [24] Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359(19):1985–94.
- [25] Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedón JC, Rosner BA, et al. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):491–7.
- [26] Böhme M, Kull I, Bergström A, Wickman M, Nordvall L, Pershagen G, et al. Parental smoking increases the risk for eczema with sensitization in 4-year-old children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(4):941–3.
- [27] van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):565–9.
- [28] Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, Hill DJ, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1190–5.
- [29] Rancé F. La complexité de la prévention des maladies allergiques. *Rev Fr Allergol* 2009;49:569–70.
- [30] Rancé F, Deschildre A, Bidat E, Just J, Couderc L, Wanin S, et al. Prévention secondaire et tertiaire de l'asthme allergique de l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2009;49:585–92.
- [31] Toelle BG, Ng KK, Crisafulli D, Belousova EG, Almqvist C, Webb K, et al. Eight-year outcomes of the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):388–9.
- [32] Ricci G, Patrizi A, Giannetti A, Dondi A, Bendandi B, Masi M. Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study. *Clin Mol Allergy* 2010;8:8.
- [33] Akdis M. The cellular orchestra in skin allergy; are differences to lung and nose relevant? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(5):443–51.
- [34] Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, Malmberg LP, Haahtela T, Reitamo S. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatol Treat* 2010;21(3):167–70.
- [35] Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, Matheson MC, Gurrin LC, Wharton CL, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):280–5.
- [36] Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):590–5 [e1-3].
- [37] Mavale-Manuel S, Joaquim O, Macome C, Almeida L, Nunes E, Daniel A, et al. Asthma and allergies in schoolchildren of Maputo. *Allergy* 2007;62(3):265–71.
- [38] Lørdrup Carlsen KC, Söderström L, Mowinckel P, Håland G, Pettersen M, Munthe Kaas MC, et al. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy* 2010;65(9):1134–40.
- [39] Thomsen SF, Duffy DL, Kyvik KO, Backer V. Genetic influence on the age at onset of asthma: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):626–30.
- [40] Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):187–9.
- [41] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):744–9.
- [42] Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Zeffler SJ, Miller DP, Chipps BE, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):895–902.
- [43] Caudri D, Wijga A, Schipper A, Hoekstra CM, Postma M, Koppelman DS, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):903–10.
- [44] Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):212–6.
- [45] Guilbert TW. Identifying and managing the infant and toddler at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):417–22.
- [46] Vuillermin PJ, Robertson CF, Carlin JB, Brennan SL, Biscan MI, South M. Parent initiated prednisolone for acute asthma in children of school age: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010;340:c843 [doi:10.1136/bmj.c843].
- [47] Lang A, Mowinckel P, Sachs-Olsen C, Riiser A, Lunde J, Carlsen KH, et al. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(6):945–53.
- [48] Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, Esparza-Gordillo J, Nickel R, Keil T, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(4):911–6.
- [49] Cramer C, Link E, Horster M, Koletzko S, Bauer CP, Berdel D, et al. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema:

- results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIplus. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1254–60 [e5].
- [50] Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):64–8 [Epub 2007 May 25].
- [51] Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):1361–70 [e7].
- [52] Bønnelykke K, Pipper CB, Tavendale R, Palmer CN, Bisgaard H. Filaggrin gene variants and atopic diseases in early childhood assessed longitudinally from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(6):954–61.
- [53] Schuttelaar ML, Kerkhof M, Jonkman MF, Koppelman GH, Brunekreef B, de Jongste JC, et al. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy* 2009;64(12):1758–65.
- [54] Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1184–90.
- [55] O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy* 2010;40(7):965–72.
- [56] Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(5):463–8.
- [57] van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2433.
- [58] Rancé F, Deschildre A, Dutau G. Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:73–90.
- [59] Moneret-Vautrin DA. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:171–8.
- [60] Dutau G. Facteurs de risque de l'allergie alimentaire sévère. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:102–9.
- [61] Worth A, Sheikh A. Food allergy and atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(3):226–30.
- [62] Cochrane S, Beyer K, Clausen M, Wjst M, Hiller R, Nicoletti C, et al. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 2009;64(9):1246–55.
- [63] Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1331–6.
- [64] Allen KJ, Dharmage SC. The role of food allergy in the atopic march. *Clin Exp Allergy* 2010;40(10):1439–41.
- [65] Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010;376(9743):814–25.
- [66] Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl. 2):S161–81.
- [67] González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):1098–104.
- [68] Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1161–5 [Epub 2008 Nov 6].
- [69] Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):477–80.
- [70] Rudders SA, Banerji A, Vassallo MF, Clark S, Camargo Jr CA. Trends in pediatric emergency department visits for food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):385–8.
- [71] von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, Rebmann C, Johnson C, Sly PD, et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet* 2010;376(9743):773–83.
- [72] Tapiainen T, Dunder T, Möttönen M, Pokka T, Uhari M. Adolescent with asthma or atopic eczema have more febrile days in early childhood: a possible explanation for the connection between paracetamol and asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1071–13.
- [73] Jung JA, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):217–21.
- [74] Mrabet-Dahbi S, Maurer M. Does allergy impair innate immunity? Leads and lessons from atopic dermatitis. *Allergy* 2010;65(11):1351–6.
- [75] Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM, Romanos M, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):404–10.
- [76] Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, Romanos M, Lehmann I, Herbarth O, et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy* 2010, doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02487.
- [77] Stevenson J, ETAC Study Group. Relationship between behavior and asthma in children with atopic dermatitis. *Psychosom Med* 2003;65(6):971–5.
- [78] Zhang H, Guo Y, Wang W, Shi M, Chen X, Yao Z. Mutations in the filaggrin gene in Han Chinese patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2010, doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02493.
- [79] Hamouda S, Karila C, Connault T, Scheinmann P, de Blic J. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exper Allergy* 2008;38:761–6.
- [80] Hinz T, Zaccaro D, Byron M, Brendes K, Krieg T, Novak N, Bieber T. Atopic dermo-respiratory syndrome is a correlate of eczema herpeticum. *Allergy* 2010, doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02538.
- [81] van der Aa LB, van Aalderen WMC, Heymans HSA, Henk Sillevius Smitt J, Nauta AJ, Knippels LMJ et al. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 2011;66:170–77.