

Dermatite atopique et allergie alimentaire chez l'enfant

The role of food allergy in children with atopic dermatitis

F. Rancé

Unité d'allergologie et de pneumologie pédiatriques, hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France

Reçu le 5 janvier 2006 ; accepté le 6 janvier 2006

Disponible sur internet le 21 février 2006

Résumé

L'allergie alimentaire est reconnue comme facteur aggravant de la dermatite atopique. L'allergie alimentaire concernerait 40 % des enfants atteints de dermatite atopique. Nous disposons d'un nouvel outil de dépistage d'une allergie alimentaire devant une dermatite atopique avec les *atopy patch tests*. Il convient de standardiser la composition des extraits utilisés. Le test de provocation par voie orale représente la pierre angulaire du diagnostic en allergie alimentaire. Néanmoins, la technique de réalisation pour les manifestations retardées comme la dermatite atopique doit être précisée. L'allergie alimentaire est bien un facteur aggravant de la dermatite atopique du jeune enfant. Il convient de standardiser les investigations allergologiques qui prouvent cette relation.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

Abstract

Food allergy is known to provoke flares of atopic dermatitis (AD). The prevalence of food allergy in infants with atopic dermatitis has been estimated to be 40%. Atopy patch testing is a novel approach to diagnose food-induced AD, but standardization of atopy patch test extracts needs additional studies. Oral food challenge is the gold standard for diagnosis of food allergy. Nevertheless, the method used for oral food challenges in cases of late eczematous reactions remains to be defined. Food appears to aggravate eczematous lesions in young children, and it is recognized that allergy testing needs to be standardized in order to prove that relationship.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

Mots clés : Dermatite atopique ; Allergie alimentaire ; Enfant ; *Atopy patch test* ; Test de provocation par voie orale

Keywords: Atopic dermatitis; Food allergy; Children; Atopy patch test; Oral food challenge

La dermatite atopique (DA) est une maladie chronique inflammatoire de la peau [1,2]. Elle est fréquente chez l'enfant et la prévalence cumulée de la DA est estimée entre 15 et 20 % à cet âge [3].

L'eczéma est la dénomination retenue par la dernière nomenclature pour remplacer le terme eczéma atopique — syndrome de dermatite (*atopic eczema — dermatitis syndrome*) [4]. Il est décrit deux formes d'eczéma en fonction du statut

atopique [4]. L'eczéma atopique, parfois appelé eczéma extrinsèque, est un phénotype de l'eczéma. Il est associé à une (ou des) sensibilisation(s) IgE dépendantes démontrée(s) par les tests allergologiques [5–7]. La prévalence de l'eczéma atopique est variable. Récemment, Zutavern et al. [8] ont enregistré dans deux villes d'Allemagne telles que Munich et Dresden des différences allant de 8 à 38 %.

La relation allergie et dermatite atopique est reconnue par les sociétés savantes [9]. Les allergènes impliqués chez l'enfant sont les aéroallergènes, les aliments ainsi que les allergènes de contact. D'autres facteurs sont mis en cause dans l'entretien des lésions d'eczéma : colonisation bactérienne de la peau,

Adresse e-mail : rance.f@chu-toulouse.fr (F. Rancé).

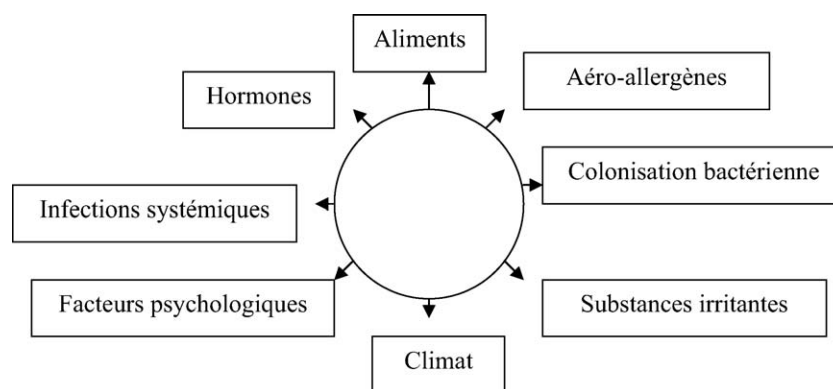


Fig. 1. Les facteurs d'aggravation de la dermatite atopique, d'après Werfel [10].

substances irritantes, facteurs climatiques, et facteurs psychologiques [10,11] (Fig. 1).

1. Physiopathologie

Les patients atteints d'eczéma atopique associé à une maladie allergique ont en général une concentration élevée d'IgE sériques totales. Les valeurs sont corrélées avec la sévérité de la dermatose [12]. La physiopathologie de la relation allergie et dermatite atopique fait appel à la présentation des allergènes par les cellules de Langherhans [13]. Les allergènes pénètrent facilement une barrière cutanée altérée et ils sont présentés aux récepteurs à IgE de haute affinité à la surface des cellules de Langherhans [14–16]. La spécificité de l'infiltration cellulaire des lésions d'eczéma atopique n'est pas restreinte à un profil de cytokines de type Th2 [17].

Des études conduites chez des individus sensibilisés avaient démontré que les protéines alimentaires pouvaient passer dans la circulation sanguine, puis être distribuées dans tout l'organisme y compris la peau [18]. Les protéines alimentaires peuvent aussi être absorbées par le biais des membranes des muqueuses présentes dans la cavité buccale [18]. Par ailleurs, les petits peptides alimentaires de 8 à 16 acides aminés peuvent activer les lymphocytes T. Ils sont capables de « survivre » à la digestion lors du passage gastro-intestinal, puis de passer dans la circulation générale. De tels antigènes alimentaires amplifient la réponse immunitaire dépendante des cellules T et aggraveraient les lésions d'eczéma [19–21].

2. Épidémiologie de l'allergie alimentaire dans la dermatite atopique

Le concept du rôle inducteur de l'allergie dans la dermatite atopique est mentionné dès 1890 par Besnier [22]. En 1936, Engman [23] et Grulee [24] ont signalé le rôle aggravant de l'ingestion d'aliment dans la dermatite atopique. Ultérieurement, dans le cadre d'une enquête, Steinman et Potter [25] enregistrent par questionnaire une aggravation de la dermatite atopique après ingestion d'aliments variés, chez 112 enfants atteints de DA. Les données scientifiques des dix dernières années, établies sur la base des tests de provocation par voie orale en double insu, démontrent l'importance des sensibilisations et

Tableau 1
Épidémiologie de l'allergie alimentaire dans la dermatite atopique de l'enfant

Auteurs	Année	Nombre d'enfants	Allergie alimentaire (%)
Sampson [28]	1985	113	56
Burks [26]	1988	46	33
Sampson [29]	1992	320	63
Eigenmann [30]	1998	63	37
Burks [27]	1998	165	39
Niggemann [32]	1999	107	51
Eigenmann [31]	2000	74	34
Breuer [33]	2004	64	46

des allergies alimentaires au cours de la DA de l'enfant [26–33] : les explorations d'allergie alimentaire sont positives dans 33 à 63 % des cas (Tableau 1). Finalement, en considérant la moyenne des études, les allergies alimentaires concerneraient 40 % des enfants atteints de DA.

En réalité, les études publiées ne permettent pas de comparaison entre elles. Les définitions utilisées pour l'eczéma et l'atopie incluant ou non la réalisation de test d'allergie, le type d'étude réalisé (rétrospective, prospective, ou cas-témoins) ne sont pas comparables. À titre d'exemple, l'étude d'Ellman et al. [34] conduite chez des enfants et des jeunes adultes très sélectionnés a enregistré une incidence de l'allergie alimentaire de 86 %. La même étude réalisée dix années plus tard dans une autre population enregistrerait une incidence de l'allergie alimentaire de 92 % [34]. En théorie, les études de cohorte seraient les plus adaptées pour estimer correctement le nombre d'enfants allergiques aux aliments et atteints d'eczéma. Les études qui tiennent compte de la sévérité de l'eczéma sont également importantes dans l'analyse des résultats [6]. Hill [35] a suivi 620 nouveau-nés à risque jusqu'à l'âge de 12 mois. Des tests cutanés ont été réalisés à 6 et 12 mois chez 141 d'entre eux. La sévérité de l'eczéma a été établie sur le nombre de jours d'application de dermocorticoïdes. L'allergie alimentaire est 5,7 fois plus fréquente chez les enfants qui présentent une forme sévère d'eczéma [35].

3. Profil de réponse et test de provocation par voie orale

Le test de provocation par voie orale est la pierre angulaire du diagnostic en allergie alimentaire [36]. Les réactions déclen-

chées par un test de provocation peuvent être classées en trois profils différents [10]. La réaction immédiate apparaît classiquement dans les minutes suivant l'ingestion de l'aliment (urticaire le plus souvent). Elle peut être accompagnée de signes digestifs ou cardiovasculaires. Le second profil correspond au prurit et au grattage aboutissant à une exacerbation de l'eczéma qui apparaîtra rapidement après l'ingestion de l'aliment. Enfin, la réaction retardée se traduit par une aggravation de l'eczéma dans les 6 à 48 heures après la prise alimentaire. Une réaction retardée peut faire suite à une réponse immédiate.

Finalement, les auteurs classent les réactions allergiques chez les enfants atteints de dermatite atopique en réactions immédiates, retardées ou combinées. Niggemann et al. [37] ont testé 75 enfants âgés en moyenne de deux ans et un mois dont 69 d'entre eux présentaient une dermatite atopique. Les réactions observées au cours des 77 tests de provocations positifs ont été surtout précoces (39 fois). Les réactions précoces ont comporté urticaire, signes respiratoires, signes digestifs parfois associés à une urticaire. Les réactions retardées à type d'eczéma ont été observées au cours de 21 tests de provocation. Enfin, les réactions combinées ont été relevées 17 fois : eczéma associé à une urticaire ou des signes digestifs. Ultérieurement, la même équipe a établi le même constat à partir de 498 tests de provocation effectués chez 255 enfants atteints de dermatite atopique [38]. Les aliments testés ont été le lait de vache, l'œuf de poule, le soja et la farine de blé. Les réactions observées parmi les 209 tests de provocation positifs ont été immédiates (122 fois), retardées (45 fois) ou combinées (42 fois).

Breuer et al. [33] ont décrit une classification similaire des réactions à partir d'une étude rétrospective conduite chez 64 enfants atteints de dermatite atopique âgés en moyenne de deux ans. Les enfants ont bénéficié de tests de provocation par voie orale en double insu pour le lait de vache ($n = 32$), l'œuf de poule ($n = 31$), la farine de blé ($n = 26$), et le soja ($n = 17$). Les réactions retenues ont été immédiates (43 %), retardées (12 %) ou combinées (45 %).

Il est vrai que la preuve indiscutable d'une allergie alimentaire au cours d'une dermatite atopique est apportée par le test de provocation par voie orale, au mieux en double insu. Néanmoins, nous manquons d'études précisant la manière de conduire un test de provocation par voie orale chez un enfant atteint de dermatite atopique. Nous ne disposons que de documents pour la pratique des tests de provocation qui visent à rechercher des manifestations immédiates [36,39–41]. Le test de provocation qui explore les manifestations retardées doit tenir compte du délai d'apparition des symptômes. Il faut donc développer et standardiser des protocoles prolongés et répétés sur plusieurs jours avec une analyse spécifique des réactions.

4. Autres investigations allergologiques

Les tests allergologiques utilisés chez l'enfant atteint d'eczéma atopique et suspect d'allergie alimentaire, comportent les tests cutanés, le dosage de IgE spécifiques et les *atopy patch tests* [36,40].

Les valeurs seuils des tests cutanés et des concentrations des IgE spécifiques développées pour certains aliments apportent des informations très limitées en cas de dermatite atopique [36,42–44]. Pour la plupart des aliments, les valeurs prédites n'excèdent pas 70 %. De plus, 11 % des authentiques allergies alimentaires prouvées par test de provocation par voie en double insu chez un enfant atteint de dermatite atopique ont des prick-tests et des IgE négatives [45].

Les *atopy patch tests* sont intéressants dans l'exploration d'un enfant atteint de dermatite atopique. En effet, les tests épicutanés aux allergènes sont capables de reproduire une réaction IgE dépendantes, et permettent d'évaluer les lésions cutanées d'eczéma 24 à 72 heures plus tard. Les biopsies réalisées au niveau de l'application des tests épicutanés ont mis en évidence des cellules T ayant un profil de sécrétion de cytokines de type Th2, avec 48 heures plus tard un profil de sécrétion prédominant de type Th1 [46]. Ce profil est également observé au cours des lésions chroniques d'eczéma. La technique et la lecture des *atopy patch tests* sont standardisées [47]. Néanmoins, l'extrait utilisé et la quantité de protéines qu'il contient doivent être définis. Un seul extrait commercialisé pour le lait de vache a confirmé sa validité [48]. Nous avons également démontré l'utilité de l'utilisation des *atopy patch tests* au cours d'une étude conduite chez 48 enfants atteints de dermatite atopique [49]. Une étude européenne multicentrique a évalué 314 patients dont 24 % d'entre eux étaient âgés de moins de dix ans ($n = 76$) utilisant les *atopy patch tests*, les prick-tests et le dosage des IgE spécifiques [50]. Une allergie alimentaire était suspectée chez 1 à 7 % des patients, le plus souvent des adultes. Les aliments testés ont été le blanc d'œuf, le céleri et la farine de blé. L'étude a enregistré une excellente concordance entre l'histoire clinique et les prick-tests, ainsi qu'entre le dosage des IgE spécifiques et les *atopy patch tests* [50]. Chez 53 des 314 patients, soit 17 % des cas, un patch test était positif alors que les prick-tests ou le dosage des IgE étaient négatifs. De plus, 22 *atopy patch tests* ont été positifs alors que ni le prick-test, ni le dosage des IgE spécifiques étaient positifs (soit 7 % des cas).

La plus récente stratégie de dépistage d'une allergie alimentaire chez un enfant atteint d'eczéma atopique serait d'associer les *atopy patch tests* aux tests cutanés ou au dosage des IgE spécifiques. Ces combinaisons de tests seraient plus efficaces pour prédire une réaction que la réalisation d'un *atopy patch test* seul. En revanche, la réalisation conjointe des trois techniques de dépistage n'améliore pas les performances diagnostiques. À titre d'exemple, au cours d'une suspicion d'allergie au lait de vache, une valeur prédictive de 95 % est obtenue avec un *atopy patch test* au lait de vache positif et un diamètre du test cutané extrait natif à 9,2 mm ou une concentration des IgE spécifiques dirigées contre le lait à 25,5 kU/L (Cap system, Pharmacia). En pratique, au maximum 7,1 % des enfants suspects d'une allergie au lait de vache seraient concernés par ce type d'approche. L'association des techniques de dépistage de l'allergie alimentaire est séduisante, mais elle doit démontrer son utilité avant une utilisation en pratique quotidienne.

5. Conclusion

L'allergie alimentaire est un facteur indiscutable d'aggravation de l'eczéma chez l'enfant. L'exploration de l'allergie alimentaire chez l'enfant atteint d'eczéma atopique a des particularités. Les *atopy patch tests* ont un intérêt certain et méritent d'être standardisés. La combinaison des tests de dépistage (prick-tests, dosage des IgE spécifiques, *atopy patch tests*) pourrait être utile, mais nous manquons de données pour démontrer leur utilité et proposer une utilisation en pratique quotidienne. Le test de provocation par voie orale représente la pierre angulaire du diagnostic chez les enfants atteints d'eczéma atopique. Il doit tenir compte du délai d'apparition des signes. La procédure de réalisation est différente de celle recherchant des manifestations immédiates. Il convient de développer des protocoles prolongés et répétés sur plusieurs jours avec une analyse tardive des réactions. Enfin, un enfant atteint d'eczéma atopique doit être suivi régulièrement eu égard à la marche atopique et au potentiel évolutif vers d'autres manifestations atopiques comme l'asthme ou la rhinite allergique [51].

Références

- [1] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* (Stockh) 1980(Suppl 92):44–7.
- [2] Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994;131:406–16.
- [3] Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559–69.
- [4] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
- [5] Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema — dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:1–5.
- [6] Williams HC, Johansson SG. Two types of eczema-or are there? *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1064–6.
- [7] Novak N, Bieber T. Allergic and non-allergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252–62.
- [8] Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, Weiland S, Keil U, von Mutius E. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1301–8.
- [9] Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Conférence de consensus 2004. Textes de recommandations (version texte court, <http://www.dermatol.org>).
- [10] Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379–85.
- [11] Darso U, Lubbe J, Taieb A, Seidenari S, Wollenberg A, Calza AM, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:286–95.
- [12] Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:86–8.
- [13] Maurer D, Ebner C, Reininger B, Fiebiger E, Kraft D, Kinet JP, et al. The high affinity IgE receptor mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol* 1995;154:6285–90.
- [14] Tanaka Y, Anan S, Yoshida H. Immunohistochemical studies in mite antigen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *J Derm Science* 1990;1:361–8.
- [15] Bieber T. FcεRI on human Langerhans cells: a receptor in search of new functions. *Immunol Today* 1994;15:52–3.
- [16] Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2 Suppl 2):S171–6.
- [17] Werfel T, Morita A, Grewe M, Renz H, Wahn U, Krutmann J, et al. Allergen-specificity of skin-infiltrating T-cells is not restricted to a type 2 cytokine pattern in chronic skin lesions of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996;107:871–6.
- [18] Prausnitz C. The passive transfer of allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1955;6:260–9.
- [19] Reekers R, Beyer K, Niggemann B, et al. The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135:935–41.
- [20] Wuthrich B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy* 1998;53(Suppl):131–5.
- [21] Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1617–24.
- [22] Hanifin JM. Atopic dermatitis comprehensive immunology, n° 7. In: Safai B, Good RA, editors. *Immunodermatology*. New York: Plenum Medical Book Co.; 1981. p. 301–30.
- [23] Engman WF, Weis RS, Engman MF. Eczema and environment. *Med Clin North Am* 1936;20:651–63.
- [24] Grulle CG, Sandford HN. The influence of breast and artificial feeding of infantile eczema. *J Pediatr* 1936;9:223–7.
- [25] Steinman HA, Potter PC. The precipitation of symptoms by common foods in children with atopic dermatitis. *Allergy Proc* 1994;15:203–10.
- [26] Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447–51.
- [27] Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132:132–6.
- [28] Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669–75.
- [29] Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992(Suppl. 176):34–7.
- [30] Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkoski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
- [31] Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95–100.
- [32] Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91–6.
- [33] Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817–24.
- [34] Ellman LK, Chatchatee P, Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity in two groups of children and young adults with atopic dermatitis evaluated a decade apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:295–8.
- [35] Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:421–7.
- [36] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805–19.
- [37] Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) — a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281–5.
- [38] Perackis K, Celik-Bilgili S, Staden U, Mehl A, Niggemann B. Influence of age on the outcome of the atopy patch test with food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:625–7.
- [39] Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690–7.

- [40] Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children — when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865–70.
- [41] Sicherer SH. Beyond oral food challenges: improved modalities to diagnose food hypersensitivity disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:185–8.
- [42] Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick-test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220–6.
- [43] Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268–73.
- [44] Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435–41.
- [45] Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053–8.
- [46] van Reijssen FC, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Kalthoff FS, Maggi E, Romagnani S, Westland JKT, et al. Skin — derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:184–92.
- [47] Turjanmaa K, Darsow U, Rancé F, Niggemann B, Vanto T, Werfel T. Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2005 (submit).
- [48] Kalach N, Soulaïnes P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) vs a comparator (Finn-Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1321–6.
- [49] Rancé F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:93–6.
- [50] Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318–25.
- [51] Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber 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.