

Eczéma de contact et dermatite atopique de l'enfant : les haptènes

Contact dermatitis in children with atopic dermatitis: The role of haptens

F. Giordano-Labadie

Service de dermatologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 24, chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible sur Internet le 11 mars 2013

Résumé

Longtemps controversée, la possibilité de l'acquisition d'une sensibilisation de contact à un haptène au cours de la dermatite atopique (DA) est actuellement reconnue. La prévalence de l'eczéma de contact au cours de la DA de l'enfant est élevée aux alentours de 40 %. Certains haptènes comme les parfums et apparentés, le nickel, la lanoline, la néomycine sont les plus souvent en cause. Mais le rôle sensibilisant des traitements locaux de la DA ne doit pas être oublié, car ils sont responsables d'eczéma de contact surajouté dans 6 % de cette population, en particulier par l'intermédiaire des émollients mais aussi des antiseptiques comme la chlorexidine. L'exploration par tests épicutanés chez l'enfant à la recherche de l'acquisition d'une sensibilisation à un haptène peut être conduite comme chez l'adulte et fait partie intégrante à l'heure actuelle de l'exploration allergologique de la DA.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Dermatite atopique ; Eczéma de contact ; Enfant ; Haptènes ; Allergènes de contact

Abstract

Long debated, the possibility of acquiring contact sensitization to a hapten in patients with atopic dermatitis is currently recognized. The prevalence of contact dermatitis in children with atopic dermatitis is high, at around 40 %. Haptens such as those in perfumes and related substances, nickel, lanolin, and neomycin are those most often involved. Also, the role of the sensitizers used in the topical treatment of atopic dermatitis should not be forgotten because they are responsible for superimposed contact dermatitis in 6 % of this population, in particular sensitizers in emollients but also those in antiseptics, for example chlorhexidine. In children, examination by patch testing when looking for the presence of sensitization to a hapten may be conducted the same as in adults. It is an integral part of today's approach to diagnosis of atopic dermatitis.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Atopic dermatitis; Contact dermatitis; Children; Haptens; Contact allergens

1. Introduction

Longtemps controversée, la possibilité de l'acquisition d'une sensibilisation de contact à un haptène au cours de la dermatite atopique (DA) est actuellement reconnue. Différents facteurs liés à la maladie, qu'il s'agisse de l'altération de la fonction barrière cutanée, de son traitement local au long cours, ou de la perméabilité cutanée augmentée chez l'enfant favorisent la pénétration des haptènes et la survenue d'un eczéma de contact surajouté à celui de la DA.

2. Les haptènes : acteurs de l'eczéma de contact allergique

2.1. Qu'est ce qu'un haptène ?

C'est une substance chimique différente des constituants de l'organisme, de faible masse moléculaire qui est réactogène mais qui n'est pas immunogène quand elle est seule. Un haptène peut devenir immunogène, c'est-à-dire un allergène complet capable d'induire une réaction immunologique, après fixation à un porteur qui est le plus souvent une protéine.

Dans le cas de la DA, les haptènes sont des molécules chimiques capables après fixation à une protéine épidermique de provoquer un eczéma de contact allergique (ECA) surajouté

Adresse e-mail : giordano-labadie.f@chu-toulouse.fr.

à l'eczéma de la DA, tandis que les allergènes protéiques comme les aéroallergènes ou les trophallergènes sont responsables des signes associés à la sensibilisation IgE dépendante.

Les haptènes peuvent être d'origine très diverse : végétale (lactones, huiles essentielles...), animale (lanoline...), synthétique (certains parfums...), métallique (nickel...), médicamenteuse (aminosides, penicillines...).

2.2. Haptène et pénétration cutanée

Les haptènes sont des substances hydrophobes, ce qui favorise une meilleure pénétration transcutanée. La pénétration dépend par ailleurs de la présence de groupes chargés, du poids moléculaire (< 1000 Daltons) et de la forme moléculaire. Les peaux altérées chroniquement (irritation, ulcères de jambe, déficit génétique de la barrière cutanée comme dans l'atopie) favorisent la pénétration des haptènes et donc l'apparition d'un eczéma de contact.

2.3. Haptènes et pouvoir sensibilisant

Même s'il existe une « sensibilité » cutanée individuelle liée à de nombreux facteurs, locaux mais aussi vraisemblablement génétiques, les haptènes ont un pouvoir sensibilisant qui leur est propre. Ainsi, on peut définir une classification du pouvoir sensibilisant. On parle d'haptène fort quand plus de 90 % des sujets en contact sont sensibilisés, c'est le cas par exemple du 2,4-Dinitrochlorobenzène (DNCB) qui est utilisé en thérapeutique quand on cherche à créer un eczéma de contact comme dans le traitement local de la pelade ou parfois des verrues, le but étant de « tromper » le système immunitaire pour le dévier vers la réaction d'eczéma de contact. Un haptène modéré induira entre 1 % à 20 % de sensibilisation de contact (ex. nickel), tandis qu'un haptène dit faible sera responsable de moins de 1 % d'eczéma de contact lorsqu'il sera appliqué sur la peau (ex. formaldéhyde).

Les facteurs influant sur le pouvoir sensibilisant de l'haptène sont multiples et souvent intriqués. Ils dépendent certes de sa nature et structure chimique qui sont propres à l'haptène et qui vont conditionner pénétration, fixation et toxicité ainsi que du mode d'exposition cutanée (dose, durée, fréquence) mais aussi de caractères propres à l'individu : l'âge ou le sexe, l'existence d'une prédisposition génétique, et enfin du statut immunitaire.

3. Eczéma de contact allergique et dermatite atopique de l'enfant

3.1. Approches actuelles

Il y a encore une vingtaine d'année, l'exploration des eczémas de contact allergiques (ECA) dans la DA, en particulier chez l'enfant, était quasi inexistante.

En effet, l'association entre DA et ECA a longtemps fait l'objet d'une controverse.

L'hypothèse initiale était que les ECA seraient moins fréquents dans la DA en raison d'une dysrégulation de la réponse cellulaire vers le type TH2 qui pourrait agir comme un

facteur de protection. À l'inverse, d'autres auteurs ont soutenu qu'il existait une prévalence plus élevée des ECA dans la DA expliquée par les altérations de la barrière épidermique agissant comme un facteur favorisant l'acquisition d'une sensibilisation de contact, risque majoré par l'exposition continue à des agents topiques pour les soins cutanés et enfin par la pénétration cutanée augmentée chez l'enfant.

À l'heure actuelle, on s'oriente vers l'hypothèse que la DA n'affecte pas la possibilité de l'acquisition d'une sensibilisation à différents allergènes et qu'ainsi il existe une prévalence égale d'ECA chez les malades avec et sans DA. Une publication récente [1] est très démonstrative à ce sujet. Elle a analysé toutes les séries publiées depuis dix ans concernant l'exploration par patch-tests des eczémas de l'enfant. Elle indique que l'eczéma de contact est fréquent chez l'enfant présentant un eczéma (26,6 à 95,6 % des enfants testés), sans différence significative qu'il y ait ou non un eczéma atopique associé, les variations dans les résultats étant expliquées par la variabilité des populations étudiées en taille ou en recrutement et aussi du nombre d'allergènes testés. Même chez l'enfant d'âge préscolaire avant trois ans la prévalence de l'allergie de contact est élevée aux alentours de 60 % lorsqu'on explore par patch-tests des petits enfants ayant un eczéma persistant qu'il soit atopique ou non [2].

3.2. État des lieux

Ces constatations incitent à penser que la recherche d'une allergie de contact fait partie intégrante de l'exploration allergologique d'une DA chez l'enfant lorsqu'elle est indiquée. Or, l'enquête nationale de pratique concernant la prise en charge de la DA de l'enfant réalisée à l'occasion de la conférence de consensus donne des indications intéressantes à ce sujet [3]. Cette enquête réalisée auprès de 351 médecins (généralistes, pédiatres, dermatologues et allergologues) indique en effet que si les dermatologues et allergologues recherchent souvent ou toujours une sensibilisation de contact au cours des DA sévères ou en cas d'échec du traitement local, les pédiatres et surtout les généralistes le font rarement.

3.3. Prévalence de l'eczéma de contact au cours de la dermatite atopique de l'enfant

Les conclusions de la conférence de consensus sur la prise en charge de la DA de l'enfant [4] confirment bien que la prévalence de l'eczéma de contact est élevée (environ 40 %) chez les enfants ayant une DA et que l'éviction de l'allergène responsable améliore l'eczéma (alors que l'impact de l'éviction alimentaire ou des pneumallergènes reste discuté sur l'évolution de la DA).

Il existe assez peu d'études ayant porté sur la recherche d'une allergie de contact dans une population exclusive de DA pédiatriques. Dans notre expérience [5–7], la prévalence de l'eczéma de contact au cours de la DA de l'enfant est élevée, aux alentours de 40 %. Ainsi, une première étude prospective menée chez 137 enfants présentant une DA d'intensité bénigne à sévère et testés systématiquement avec une batterie standard

européenne ainsi qu'avec l'émollient utilisé par l'enfant, mettait en évidence une prévalence de 43 % [5]. La poursuite de cette étude prospective sur une population plus grande (284 enfants), retrouvait un taux d'allergie de contact un peu inférieur de 36,6 % [6,7].

D'autres études comportant des nourrissons et des enfants atteints de DA retrouvent des résultats similaires : 37 % pour Pons-Guiraud [8], ou inférieurs : 31 % pour Guillet [9]. Cependant, dans cette dernière étude il est important de souligner que la population d'étude et le nombre de patch-tests réalisés sont plus limités : pas de patch-tests en dessous de deux ans, seulement huit allergènes de contact testés ensuite. L'étude la plus récente à ce sujet, celle de Schena et al. [10], retrouve 55,3 % d'enfants ayant un patch test positif dans le cadre d'un eczéma atopique dont 50 % pertinents, soit 27,5 % d'enfants ayant un eczéma de contact compliquant leur eczéma atopique de façon pertinente.

3.4. Les haptènes en cause

3.4.1. Allergènes de la batterie standard européenne

Les différentes publications concernant les allergènes de contact retrouvés dans la DA de l'enfant montrent que les allergènes les plus fréquemment en cause sont les métaux (en particulier le nickel), les fragrances et le baume du pérou, la lanoline, la néomycine. Dans notre travail ayant porté sur 284 enfants atteints de DA [6] les allergènes de contact positifs et pertinents sont par ordre de fréquence le nickel (5,9 %), les parfums et la lanoline (4,3 %), l'émollient utilisé par l'enfant (2,3 %), le chrome (1,9 %) le baume du pérou (1,2 %) et la néomycine (1,2 %). D'autres allergènes de contact de la batterie standard sont positifs mais avec un taux de sensibilisation pertinent de moins de 1 % de fréquence : le cobalt et l'isopropyl-phénylparaphénylène diamine (0,8 %), les lactones, le mercapto mix, les résines époxy, la benzocaïne et le formaldéhyde (0,4 %) (Fig. 1).

L'analyse statistique indique que le risque de développer un ECA chez un enfant ayant une DA est significativement lié à un âge de début précoce de la DA (avant trois mois) ($p < 0,01$), à sa gravité (forme modérée ou sévère) ($p < 0,01$) et à l'âge de l'enfant (4,08 ans versus 5,5 ans, $p < 0,05$).

3.4.2. Allergènes des traitements topiques de la dermatite atopique

Le déficit de la barrière cutanée dans la DA et son traitement basé sur l'application de topiques au long court, souvent dès le plus jeune âge, sont des facteurs de risque facilitant la pénétration percutanée des haptènes et l'acquisition d'un eczéma de contact.

Les études réalisées avec la batterie standard laissent présager que les topiques appliqués au cours de la DA de l'enfant pourraient être sensibilisants au moins par le biais des produits parfumés et apparentés, de la lanoline et des antibiotiques locaux utilisés. Pour répondre précisément à cette question nous avons mené une étude prospective [11] de janvier 1997 à janvier 2007 chez 641 enfants ayant une DA en les testant systématiquement avec sept marqueurs des topiques les plus souvent utilisés dans le traitement de la DA : dermocorticoïdes (pivalate de tixocortol et budésonide), antiseptiques (chlorhexidine et hexamidine), antibiotique local (fusidate de sodium), émollient appliqué au moment de la consultation et anti-inflammatoire local (bufexamac). Concernant ce dernier, bien que peu utilisé en France (et retiré du marché français en 2010 après la fin de notre étude) nous avons décidé de l'étudier en vue de comparer nos résultats à ceux d'études publiées dans d'autres pays [12,13] où il est largement utilisé dans le traitement de l'eczéma. Le tacrolimus n'a pas été étudié car commercialisé sur le marché français en 2003 soit six ans après le début de notre étude.

Au final, 40 enfants sur 641, soit 6 % des enfants présentaient une sensibilisation de contact à un haptène contenu dans un topique utilisé pour le traitement de leur DA (résultats détaillés dans le Tableau 1). Les sensibilisations de contact les plus fréquentes étaient les émollients utilisés (3 %), la chlorhexidine (2,7 %) puis l'hexamidine (0,5 %). Un enfant était allergique au pivalate de tixocortol (0,2 %) et aucun au budésonide. Pas d'allergie de contact retrouvée non plus pour le fusidate de sodium et un seul cas pour le bufexamac (0,2 %). Concernant les émollients, des patch-tests avec la décomposition des ingrédients ont pu être réalisés dans neuf cas sur 19 et à chaque fois un ingrédient a pu être identifié comme responsable. On retrouve la responsabilité d'haptènes qui auraient pu être mis en évidence par la batterie standard :

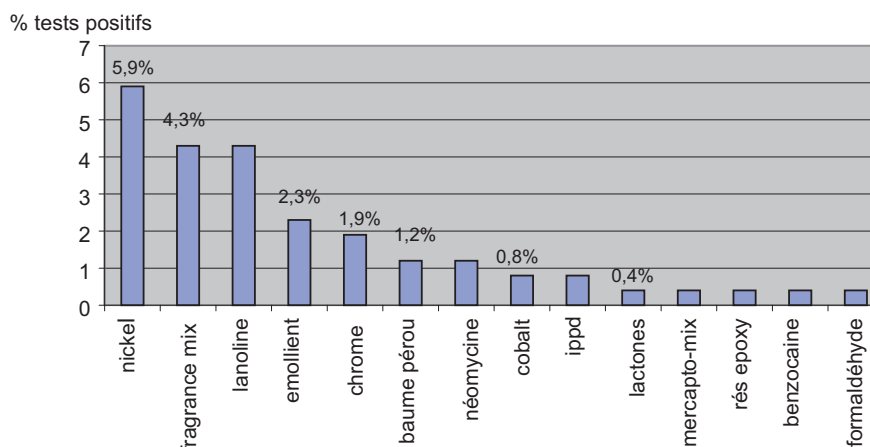


Fig. 1. Fréquence de positivité des patch-tests pertinents à propos de 284 cas de dermatite atopique de l'enfant [5].

Tableau 1

Prévalence des patch-tests positifs aux traitements topiques dans une population de 641 dermatites atopiques pédiatriques [11].

	N	n	% population étudiée	% des tests positifs
Emollient utilisé	641	19	3	47,5
Chlorhexidine	641	17	2,6	42,5
Hexamidine	641	3	0,5	7,5
Bufexamac	641	1	0,2	2,5
Pivalate de Tixocortol	641	1	0,2	2,5
Budesonide	641	0	0	0
Fusidate de sodium	641	0	0	0

parfums dans deux cas et celle d'un dérivé de la lanoline (lanolin alcohol and paraffinum liquidum ou amerchol L 101[®]) dans 1 cas, mais aussi de nouveaux haptènes qui n'auraient pas pu être mis en évidence par cette batterie standard dans six cas : les extraits de protéines (avoine et blé). Depuis quelques années des publications apparaissent à ce sujet et il semble que les protéines hydrolysées ne se soient pas responsables uniquement de réactions d'hypersensibilité immédiate mais aussi de véritables réactions retardées de type eczéma [14,15].

Les immunomodulateurs topiques n'ont pas été testés dans notre étude mais l'analyse de la littérature montre qu'ils sont très rarement sensibilisants. Le tacrolimus (Protopic[®]) qui est le seul topique de cette classe commercialisé en France, n'a été rapporté qu'une fois à l'origine de réaction allergique chez un enfant de neuf ans ayant une DA [16]. Cet enfant a développé six ans plus tard un ECA lors de l'utilisation d'Elidel[®] dont le principe actif est le pimécrolimus [17]. Dans les deux cas, c'était le principe actif : tacrolimus, puis pimécrolimus, qui était responsable en raison de la parenté chimique des deux molécules. Par ailleurs, il est intéressant de noter que le véhicule du tacrolimus dans le Protopic[®] est relativement « hypoallergénique » et qu'aucun cas d'ECA n'a jamais été rapporté contrairement à celui de l'Elidel[®], qui comprend des allergènes potentiels (propylène glycol, alcool stéarique, alcool cétylique, alcool benzylique et alcool oléique). Une publication a d'ailleurs déjà décrit une sensibilisation de contact à l'Elidel[®] en rapport avec un ECA à un de ses excipients : l'alcool oléique [18].

Enfin, l'analyse statistique multivariée permettait au final de retenir trois facteurs de risque associés de façon indépendante d'avoir un eczéma de contact à un traitement topique de la DA. Il s'agissait de sa sévérité, un SCORAD supérieur ou égal à 25 représentant une risque 3,3 fois plus élevé (OR 3,3, $p = 0,002$) ; de l'âge de début précoce de la DA avant six mois (OR 2,7, $p = 0,018$) et de l'existence d'une sensibilisation IgE médiée (OR 2,5, $p = 0,038$).

4. Exploration pratique d'un eczéma de contact au cours de la dermatite atopique de l'enfant

4.1. Quand rechercher un eczéma de contact allergique au cours de la dermatite atopique de l'enfant ?

Suite à la conférence de consensus sur la prise en charge de la DA de l'enfant [4], les signes évocateurs d'une allergie de contact qui justifient des tests épicutanés sont l'eczéma localisé dans des zones inhabituelles (siège, paumes et plantes) et les

DA qui ne répondent pas au traitement habituel ou s'aggravent sous traitement.

Par ailleurs, il existe des facteurs de risque statistiquement significatifs d'avoir un ECA associé à la DA : formes modérées à sévères, de début précoce, enfant d'âge supérieur à cinq ans au moment des tests et sensibilisation IgE associée [5,11].

4.2. Comment tester les eczemas de contact allergique au cours de la dermatite atopique de l'enfant ?

Il n'y a pas de limite d'âge inférieure pour effectuer des tests épicutanés chez l'enfant car les sensibilisations de contact sont possibles dès le plus jeune âge [15].

Les recommandations concernant la pratique des patch-tests chez l'enfant ne sont plus controversées : les enfants peuvent être testés avec les mêmes concentrations que celles de l'adulte. En effet, les études réalisées chez les enfants utilisent les mêmes concentrations d'allergènes que chez les adultes, or le grand nombre de patch-tests négatifs suggère que les enfants tolèrent des concentrations et des véhicules d'allergènes identiques à celles des adultes. Aussi, tous les auteurs s'accordent à dire qu'il n'est pas nécessaire de les modifier pour effectuer des patch-tests chez l'enfant [11,19,20].

Les méthodes standards de lecture de tests peuvent être appliquées chez les malades avec une DA même s'il existe des différences mineures avec les réactions observées chez les non atopiques. C'est ce qu'a démontré récemment une étude contrôlée rétrospective [21] ayant évalué une population très importante de DA de l'adulte (2322 malades) en comparaison avec une population témoin. Les différences observées (plus de réactions douteuses ou irritatives précoces, et des réactions positives plus fortes à j3) sont non significatives et ne remettent pas en cause les critères de lecture des tests épicutanés. Chez l'enfant cependant en pratique, il existe d'authentiques réactions positives aux métaux en particulier au nickel mais qui ne semblent pas pertinentes. Ainsi, en analysant l'ensemble des résultats des tests épicutanés positifs (pertinents et non pertinents), et ceux des tests positifs et pertinents dans notre étude [7] il apparaît que le nickel et à un moindre degré le chrome, posent le plus de problème dans leur interprétation. Pour certains auteurs [21], il semblerait même que chez le jeune enfant (moins de 18 mois) l'interprétation d'un test positif au nickel doit être faite avec précaution et qu'elle soit dans la plupart des cas de nature non spécifique ou irritante, ou bien que l'existence d'une sensibilisation infra-clinique au nickel puisse représenter un risque ultérieur de présenter une authentique

dermite de contact clinique au nickel. Il faudra donc être vigilant dans cette population pédiatrique de DA sur l'interprétation des résultats des tests épicutanés en fonction de leur pertinence en particulier au nickel.

La question soulevée est toujours celle du risque de sensibilisation active par les tests épicutanés. En pratique, la concentration et le véhicule des patch-tests commerciaux sont étudiés pour éviter ce risque. Par ailleurs, aucune des études pédiatriques ne signale de complication de ce type. Dans notre expérience personnelle [5–7], nous avons eu l'occasion de suivre et d'analyser une large cohorte d'enfants ayant un eczéma atopique et testés à au moins deux reprises avec à minima une batterie standard avec des lectures retardées et un revu à deux mois systématiques et n'avons jamais constaté de cas de sensibilisation active.

4.3. Que tester à la recherche d'un eczéma de contact allergique au cours de la dermatite atopique de l'enfant ?

Il nous semble indiqué de tester la batterie standard européenne (la primine étant testée facultativement seulement en cas d'interrogatoire évocateur) associée systématiquement à l'émollient et au dermocorticoïde utilisés par l'enfant ainsi qu'à la chlorexidine. Ces tests pourront être complétés éventuellement par d'autres produits utilisés, en particulier ceux qui ont été mal supportés. Outre les haptènes, il est souvent d'usage de tester les aéroallergènes en patch-test.

À l'heure actuelle, il n'y a pas d'argument pour proposer des batteries « simplifiées » chez l'enfant comme le confirme la revue de la littérature à ce sujet [1]. En effet, la batterie standard européenne comprend tous les haptènes responsables des plus forts taux de sensibilisation chez l'enfant atopique à savoir le nickel, les parfums et le baume du Pérou, la lanoline et la néomycine. Mais elle comprend aussi la paraphénylènediamine responsable de plus en plus d'ECA infantiles par le biais des tatouages « noirs » aux hennés [22], les caoutchoucs et la résine paratertiary butylphenolformaldéhyde de plus en plus impliqués dans les ECA des pieds chez les enfants [23], le méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone allergène émergent dans les cosmétiques y compris chez les enfants et ce même chez les tout petits [2], etc.

5. Conclusion

À l'heure actuelle, le risque qu'un enfant atteint d'une DA acquière un ECA, y compris au traitement local de sa maladie, a été démontré. La pratique des tests épicutanés fait partie des explorations allergologiques de la DA de l'enfant lorsqu'elles sont indiquées. La mise en évidence des facteurs de contact aggravants permet d'améliorer la DA et la connaissance des allergènes de contact responsables doit faire mettre en place des mesures de prévention primaire pour exclure du contact cutané les haptènes les plus fréquemment responsables et ce, dès le plus jeune âge.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Simonsen AB, Deleuran M, Duus Johansen J, et al. Contact allergy and allergic contact dermatitis in children – a review of current data. *Contact Dermat* 2011;65:254–65.
- [2] Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A, et al. Contact sensitization in very young children. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:772–9.
- [3] Barbarot S, Beauchet A, Zaid S, et al. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant par les dermatologues, pédiatres, médecins généralistes et allergologues : enquête nationale de pratique. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:1S283–95S.
- [4] Conférence de consensus. Texte long. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann Dermatol Venerol* 2005;32:1S19–33S.
- [5] Giordano-Labadie F, Rancé F, Pellegrin F, et al. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermat* 1999;40:192–5.
- [6] Rancé F, Giordano-Labadie F, Garat H, et al. A 2 years prospective follow-up study of 284 children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:S76–7.
- [7] Giordano-Labadie F, Rancé F, Garat H, et al. Allergological Exploration of atopic dermatitis in children: why, who, how? *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:1S410.
- [8] Pons-Guiraud A. Intérêt de la batterie standard chez l'atopique. 17^e cours du GERDA. Progrès en Dermato-allergologie, Tome II. Bâle: Édition John Libbey Eurotext; 1996. p. 43–53.
- [9] Guillet MH, Guillet G. Enquête allergologique chez 251 patients atteints de dermatite atopique modérée ou sévère. *Ann Dermatol Venerol* 1996;123:157–64.
- [10] Schena D, Papagrigoriaki A, Tessari G, et al. Allergic contact dermatitis in children with and without atopic dermatitis. *Dermatitis* 2012;23:275–80.
- [11] Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rancé F, Paul C, Giordano-Labadie F. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy* 2009;64:801–6.
- [12] Tada YT, Arata J. Atopic dermatitis with severe facial lesions exacerbated by contact dermatitis from topical medicaments. *Contact Dermat* 1994;123:261–3.
- [13] Heine G, Schnuch A, Uter W, et al. Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 et 2002: results from the Information network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermat* 2004;51:111–7.
- [14] Livideanu C, Giordano-Labadie F, Paul C. Contact dermatitis to hydrolyzed wheat protein. *Contact Dermat* 2007;57:283–4.
- [15] Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy* 2007;62:1251–6.
- [16] Shaw D, Eichenfield L, Shainhouse T, Maibach H. Allergic contact dermatitis from tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:962–5.
- [17] Shaw D, Maibach H, Eichenfield L. Allergic contact dermatitis from pimecrolimus in a patient with tacrolimus allergy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:342–5.
- [18] Andersen K, Broesby-Olsen S. Allergic contact dermatitis from oleyl alcohol in Elidel[®] cream. *Contact Dermat* 2006;55:354–6.
- [19] Seidenari S, Giusti F, Pepe P, et al. Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period. *Br J Dermatol* 2006;154:114–7.
- [20] Zug KA, McGinley-Smith D, Warshaw EM, et al. Contact allergy in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group data, 2001–2004. *Arch Dermatol* 2008;144:1329–36.
- [21] Johnke H, Norberg LA, Vach W, et al. Reactivity to patch tests with nickel sulfate and fragrance mix in infants. *Contact Dermat* 2004;51:141–7.
- [22] Spornraft-Ragaller P, Schnuch A, Uter W. Extreme patch test reactivity to p-phenylenediamine but not to other allergens in children. *Contact Dermat* 2011;65:220–6.
- [23] Herro E, Jacob SE. p-tert-butylphenol formaldehyde resin and its impact on children. *Dermatitis* 2012;23:86–8.