

FROM ATOPIC DERMATITIS TO ASTHMA: THE ALLERGIC MARCH ENVIRONMENTAL RISK FACTORS

DE LA DERMATITE ATOPIQUE À L'ASTHME DÉVELOPPEMENT DE L'ATOPIE : FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX

D.-A. Moneret-Vautrin (1)

La dermatite atopique, l'asthme, la rhinite allergique, l'allergie alimentaire de l'enfant, sont les maladies atopiques reposant sur un terrain identique. Ce terrain est caractérisé par une prédisposition à synthétiser des IgE spécifiques contre les allergènes naturels de l'environnement, à la suite de l'exposition des muqueuses respiratoires et digestives, ou de la peau, à ces allergènes.

Déjà Coca et Cooke avaient remarqué que ces affections surviennent fréquemment soit en association, soit successivement chez un même individu. L'ordre d'apparition est communément une dermatite atopique (DA) survenant chez le nourrisson, associée à une allergie alimentaire, puis succède ou s'associe un asthme du jeune enfant, puis une rhinite allergique saisonnière ou perannuelle, souvent présente dès le jeune âge, peut s'accroître dans les années succédant à l'installation de l'asthme (1-3). Le jeune enfant présente ainsi fréquemment un syndrome dermo-respiratoire. Chez une part des patients, la DA régresse, laissant en place une maladie asthmatique. A son tour, celle-ci peut régresser à la puberté, mais une rhinite pollinique peut apparaître. Quant à l'allergie alimentaire du nourrisson, elle peut régresser en quelques années, ou changer de masque clinique après la régression de la DA, s'exprimant par des troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation opiniâtre...), ou par de l'asthme, ou par des symptômes immédiats comme urticaire ou angio-œdème ou choc anaphylactique. Il a été établi également une association significative de la dermatite atopique avec une fragilité aux infections des voies aériennes, indépendamment de l'asthme (4).

C'est pour résumer cette évolution bien connue des cliniciens qu'a été créé le terme de "the allergic March" où l'accent est mis, dans cette histoire naturelle de l'atopie clinique, sur le concept d'évolutivité et de progression (1, 2). Les auteurs se sont intéressés à tenter de préciser, par des notions chiffrées, les interrelations de ces affections : il existe un parallélisme évident entre l'âge d'apparition de la dermatite atopique dans les six premiers mois du nourrisson, et une ou plusieurs allergies alimentaires. La méta-analyse réalisée par Cantani révèle que la première année de la vie voit s'installer une DA chez 80% des bébés de parents atopiques, alors que 72% d'entre eux ont une allergie au lait, 72% à l'œuf. La coexistence de l'asthme caractérise 42% des enfants, et 50% le déclarent dans la deuxième année. A 8 ans, 92% des enfants sont asthmatiques. La rhinite allergique est observée chez le tiers des nourrissons de moins d'un an ; sa fréquence doublerait dans les quatre ans suivants (5).

On s'attache à cerner des caractéristiques qui pourraient prédire l'évolution, dans le but de la mise au point de stratégies préventives et d'une meilleure prise en charge thérapeutique d'affections, d'origine génétique certes, mais reconnaissant l'implication de facteurs environnementaux multiples. La préoccupation majeure est certes l'asthme, mais on comprend désormais que la prévention de l'asthme passe en priorité par la connaissance des facteurs qui enclenchent la progression de l'atopie, de la polarisation physiologique Th2 à la naissance vers les premières sensibilisations, puis vers l'allergie alimentaire et son expression par une DA généralisée du nourrisson, puis vers la sensibilisation aux inhalants, préludant à l'apparition de l'asthme, puis les facteurs de sa persistance. Cette revue fondée sur des études randomisées ou des études de cohortes exposera dans cet ordre les facteurs reconnus, ainsi

(1) Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie - Hôpital Central - 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 Nancy Cedex.

que les résultats de certaines actions préventives, avant de s'interroger sur les directions de recherche qui permettraient les progrès nécessaires...

FACTEURS PRÉNATAUX PRÉDISPOSANT À UNE ACCENTUATION DE LA RÉPONSE TH2

Il est connu que la vie fœtale se caractérise par une polarisation physiologique Th2 (6, 7). La recherche de facteurs contemporains de la grossesse, aggravant cette polarisation a fait l'objet de quelques études attirant l'attention sur le risque d'inhalation par la mère de diverses substances, comme les composés organiques volatiles libérés par les matériaux du bâtiment, dont le taux atmosphérique paraît accentuer cette polarisation chez le fœtus (8). La tabagie maternelle pourrait également accentuer la réponse Th2 des lymphocytes du cordon, à l'acarien comme à l'ovalbumine (9).

FACTEURS DE RISQUE DE SENSIBILISATION AUX ALLERGÈNES

La prédisposition génétique se manifeste dès la naissance. L'étude récente de Neaville montre que les enfants dont les lymphocytes du cordon sécrètent un taux bas d'IL-10 s'orientent vers une sensibilisation à l'œuf dans les mois suivants (10). Les apports nutritionnels dépendant du lait maternel sont à prendre en compte : le risque de sensibilisations augmente parallèlement au taux bas d'acides gras polyinsaturés du lait maternel (11). La consommation par la mère d'acides gras saturés est corrélée avec la plus grande fréquence de sensibilisations chez l'enfant, avec un OR de 1.16 (12).

La tabagie maternelle, ainsi que l'exposition du nourrisson au tabac, doublent le risque de sensibilisation alimentaire évaluée à l'âge de 2 ans (13). Toutefois, cet effet paraît temporaire et n'est mis en évidence que pendant les trois premières années (14).

L'existence d'IgE spécifiques à l'œuf à l'âge d'un an est un facteur prédictif de sensibilisation aux allergènes atmosphériques ou de l'habitat à l'âge de trois ans (15). La sensibilisation aux acariens, epithelia de chat et au pollen d'armoise est également augmentée, dans des proportions non négligeables, avec des OR de 3.7, 3.1 et 2.8, par une exposition aux moisissures de l'habitat (16). Une explication avancée est qu'un constituant de paroi des moisissures pourrait inhiber la liaison des endotoxines

avec les récepteurs CD 14. Ceci empêcherait l'effet favorable de stimulation des Th1 (17).

Chez l'adulte asthmatique, on constate que la sensibilisation est plus fréquente lorsque le taux sérique de vitamine E est bas (étude sur 2 633 adultes) (18). L'exposition respiratoire à certains agents chimiques pourrait induire un accroissement des sensibilisations aux pneumallergènes (19).

FACTEURS DE RISQUE DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

L'allergie alimentaire, si elle présuppose une sensibilisation, n'en découle pas obligatoirement. Ainsi, l'étude des cytokines lymphocytaires de la naissance à un an, montre une relation entre un taux bas d'IL-10 des lymphocytes du cordon avec une sensibilisation à l'œuf, mais non avec l'allergie à l'œuf (10).

Plusieurs facteurs de risque de l'allergie alimentaire ont été mis en évidence : ils concernent les modalités de la naissance, l'alimentation du premier âge, les produits choisis pour les soins de peau.

Chez les mères atopiques, la césarienne induit un fort risque d'allergie à l'œuf (OR de 4) et de réactions alimentaires présumées allergiques (OR de 7) (20). Ceci serait en relation avec la différence de la flore intestinale de ces enfants avec celle de ceux qui sont nés par les voies naturelles. Cette différence met en cause une moins bonne stimulation des T régulateurs par cette flore modifiée.

Chez les nourrissons à haut risque d'atopie, l'utilisation d'hydrolysats partiels est un facteur de risque d'allergie au lait (APLV), alors que l'allaitement ou les hydrolysats extensifs exercent un rôle protecteur (21). Cependant, chez certains enfants atopiques, l'allaitement maternel peut induire une APLV et d'autres allergies alimentaires s'associent en cas de continuation de l'allaitement (22).

Le risque d'allergie à l'arachide est significativement lié à l'application, dans le jeune âge, de topiques contenant de l'huile d'arachide, avec un OR de 6.8 (23).

FACTEURS DE RISQUE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

En dehors du facteur génétique bien connu (atopie parentale) (24), on confirme le rôle protecteur de l'allaitement, avec un OR de 0.6 (25). Cependant, un

allaitement trop prolongé augmente l'incidence de la DA (26). Certains facteurs de la composition du lait maternel, comme le taux de récepteurs CD 14, paraissent corrélés avec la DA (27). L'incidence de la DA du nourrisson est significativement augmentée en cas de diversification précoce de l'alimentation (28).

La sévérité de la DA est corrélée à l'intensité de la sensibilisation aux acariens et *epithelia* de chat (29).

FACTEURS DE RISQUE D'ÉVOLUTION VERS L'ASTHME

Les complications de la grossesse ne seraient pas sans incidence sur l'apparition ultérieure de l'asthme, dans l'étude portant sur l'ensemble des enfants norvégiens nés entre 1967 et 1993, avec un OR de 1.8 (30).

De façon générale, la dermatite atopique prélude à l'asthme : le tiers des enfants avec DA constituera un asthme dans les quatre ans suivants (31, 32).

Le groupe allemand MAS a montré que, chez des enfants de famille atopique, une sensibilisation aux allergènes alimentaires persistant à l'âge de 2 ans est un élément prédictif d'asthme, car ce dernier surviendra dans les années suivantes dans 67% des cas (33). Le fait est confirmé bien au-delà, puisque l'asthme survenant à l'âge adulte est corrélé à l'existence d'une sensibilisation à des allergènes alimentaires observée dans la première année, avec un OR de 10, dans une étude de cohorte surveillée pendant 22 ans (34).

La sensibilisation précoce aux acariens ou aux *epithelia* animaux (entre 15 et 18 mois) est un bon prédicteur d'asthme à 3-4 ans, qu'il s'agisse d'enfants avec DA (35, 36) ou bien présentant avant l'âge de 2 ans une bronchite avec wheezing, avec un OR de 9.5 dans ce dernier cas (31, 37).

L'étude de la cohorte allemande montre en fait que les enfants atopiques asthmatiques à l'âge de 7 ans conjuguent non seulement une sensibilisation précoce et en particulier aux acariens, mais également des antécédents familiaux d'asthme, l'asthme maternel jouant un rôle prédominant dans le facteur de risque d'asthme à 7 ans (32).

Le régime alimentaire pourrait jouer un rôle : l'introduction précoce de céréales, vers l'âge de 4 mois, est un facteur de risque d'asthme pollinique ultérieur, avec un OR de 5.9 (38). Un régime alimentaire pauvre en anti-oxydants et en vitamine E favoriserait l'asthme caractérisé par des crises subites (39).

La recherche de facteurs de persistance de l'asthme dans l'âge adulte a été envisagée dans le suivi pendant plus de 20 ans d'une cohorte en Nouvelle-Zélande : l'âge précoce d'installation de l'asthme, aussi bien que l'existence d'une altération de la fonction respiratoire dès la première évaluation à l'âge de 9 ans, sont ces facteurs, montrant que l'évolution de la maladie est déterminée dans la petite enfance (40).

INTERVENTIONS PRÉVENTIVES ET THÉRAPEUTIQUES AYANT UNE ACTION RECONNUE SUR LE DÉVELOPPEMENT DE L'ATOPIE

Celles-ci seront envisagées chronologiquement.

PEUT-ON ÊTRE PRÉVENTIFS PENDANT LA GROSSESSE ?

Le fait que l'atopie maternelle est significativement plus importante que l'atopie paternelle indique probablement que l'environnement utérin, cytokinique, comme l'alimentation maternelle, ont de l'importance (41). Outre les caractéristiques nutritionnelles du régime maternel, certainement insuffisamment étudiées, l'apport d'allergènes alimentaires puissants pourrait favoriser la sensibilisation in utero. Une étude indique que la consommation courante d'arachide pendant la grossesse pourrait accroître l'allergie chez le nourrisson, avec un OR de 3.9 (42). Une autre étude infirme ce risque (23). Le ministère de la Santé du Royaume-Uni a recommandé l'éviction des arachides pendant la grossesse...

PEUT-ON FAVORISER LA MATURATION TH1 ET L'ACTIVITÉ DE LYMPHOCYTES T RÉGULATEURS CHEZ LE NOURRISSON ?

Une méta-analyse sur les études comparant les laits maternisés et le lait maternel établit avec certitude que l'allaitement exclusif, pendant quatre mois, des enfants à risque atopique diminue sensiblement le risque d'apparition de dermatite atopique, avec un OR de 0.68 (43). Outre l'apport de TGF bêta et d'IgAs spécifiques anti-aliments, le lait maternel contient des acides nucléiques qui pourraient apporter des séquences immunostimulantes stimulant une réponse Th1.

Les flores intestinales diffèrent entre enfants atopiques et non-atopiques (44, 45). La supplémentation par *Lactobacillus rhamnosus* du régime de la femme en fin de grossesse puis du lait chez le nourrisson jusqu'à 4 mois entraîne une réduction significative de l'incidence de la dermatite atopique évaluée à l'âge de 2 ans (46, 47).

Le fait que les enfants atopiques ont significativement plus d'infections récidivantes (48) pourrait indiquer l'utilité de vaccin de type polysaccharides de pneumocoques. Toutefois l'effet stimulant Th1, qui est recherché, n'est pas établi... L'effet protecteur de l'exposition précoce aux endotoxines, stimulant l'activité Th1, a été montré, mais il n'y a pas d'application évidente de cette démonstration d'effet protecteur... (49).

PEUT-ON FREINER L'EXTENSION DES SENSIBILISATIONS ?

La diminution de l'exposition aux allergènes de l'habitat est partie intégrante de la prévention secondaire, mais il paraît net que cette exposition n'est pas déterminante pour l'apparition de l'asthme de l'enfant (14). Elle est inopérante sur le freinage des sensibilisations nouvelles.

Il semble qu'une immunothérapie précoce puisse inhiber le développement des polysensibilisations (50). Ceci serait un argument à des immunothérapies plus précoces, d'autant plus que la forme sublinguale en facilite la prescription chez l'enfant.

PEUT-ON FREINER L'APPARITION DE L'ASTHME ?

Le choix de l'alimentation du premier âge jouerait un rôle chez les enfants à haut risque d'atopie. La revue extensive de la littérature à ce sujet, par méta-analyse sur plusieurs études randomisées, indique que le risque d'asthme ou de wheezing de la première année est significativement amoindri, avec un OR de 0.6, si un hydrolysât est prescrit plutôt que le lait entier ou du lait de soja (51). Cet effet bénéfique est cependant temporaire.

L'étude ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) a porté sur 817 enfants avec DA et de parents atopiques, traités pendant 18 mois par cétirizine ou par placebo. Chez les enfants sensibilisés, la cétirizine a significativement diminué de moitié l'incidence de l'asthme (35).

RÉFLEXIONS PORTANT SUR LES FUTURES STRATÉGIES DE PRÉVENTION

La conception classique de l'atopie repose sur une activité incontrôlée des Th2. L'état actuel des connaissances souligne les facteurs génétiques, avec polyfactorialité des gènes de l'atopie, de l'asthme et de la dermatite atopique (52). C'est pourquoi il est hautement probable

qu'il existe non pas un mais de nombreux phénotypes de l'atopie (10). Certes, les six premiers mois de vie sont, pour tous les nourrissons, la "fenêtre d'opportunité" des sensibilisations, en raison de la persistance de la polarisation Th2 à la naissance qui ne s'efface normalement qu'à six mois (53). Toutefois, le déséquilibre perdu chez l'enfant atopique. L'interaction de facteurs environnementaux avec des gènes de l'asthme, et/ou de l'atopie, interaction dans la petite enfance, paraît le facteur crucial (54). On doit constater que l'on ne s'oppose pas à l'acquisition des sensibilisations par une prévention primaire des expositions... A toute sensibilisation ne correspond pas une expression clinique. Une meilleure connaissance des facteurs exogènes permettant le passage des sensibilisations aux maladies atopiques permettrait d'agir à ce niveau.

Il ne semble pas, d'autre part, qu'une prévention qui serait axée sur la diminution de l'exposition aux pneumallergènes comme au tabac soit suffisante pour endiguer la prévalence croissante de l'asthme de la rhinite, pas plus que l'on ne peut prévenir totalement l'allergie alimentaire au lait, à l'œuf, à l'arachide. Très exactement, une prévention visant à diminuer exclusivement l'activité Th2 paraît promise à l'échec (55).

L'étude écossaise montrant que l'expression de maladies de type Th2 sont plus fréquentes chez les patients atteints de maladies auto-immunes Th1-dépendantes, et qu'inversement les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez des sujets atopiques, montre que l'environnement modifié des sociétés développées induit une anormale activation du système immunitaire dans ses composantes Th1 comme Th2 (56). Mieux comprendre les facteurs influant sur la régulation d'activité des Th1 et Th2 pourrait améliorer les stratégies de prévention primaire des maladies atopiques, allergie alimentaire puis asthme en premier lieu. Une vision élargie à la dysrégulation des Th1 comme des Th2, à de vraisemblables altérations fonctionnelles des T régulateurs, devrait susciter de nouvelles stratégies...

BIBLIOGRAPHIE

1. Wahn U. - What drives the allergic march? *Allergy* 2000;55:591-9.
2. Lauener R., Eigenmann P. - The course of allergy: principles for early diagnosis, prevention and early therapy of allergic diseases. *Ther Umsch* 2001;58:262-5.
3. Eichenfield L.-F. et al. - Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003;111:608-16.
4. Böhme M. et al. - Atopic dermatitis and concomitant disease patterns in children up to two years of age. *Acta Derm Venereol* 2002;82:98-102.
5. Cantani A. - The growing genetic links and the early onset of atopic diseases in children stress the unique role of the atopic march: a meta-analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:314-20.
6. Dealtry G.-B., O'Farrell M.-K., Fernandez N. - The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:107-19.

7. Prescott S.-L. *et al.* - Development of allergen-specific T cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196-200.
8. Lehmann I. *et al.* - T cell reactivity in neonates from an East and a West German city- results of the USA study. *Allergy* 2002;57:129-36.
9. Noakes P.-S., Holt P.-G., Prescott S.-L. - Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003;58:1053-8.
10. Neaville W.-A. *et al.* - Developmental cytokine response profiles and the clinical and immunologic expression of atopy during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:740-6.
11. Duchon K., Casas R. *et al.* - Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:29-39.
12. Hoppu U., Kalliomaki M. *et al.* - Maternal diet rich in saturated fat during breastfeeding is associated with atopic sensitization of the infant. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:702-5.
13. Kulig M., Luck W. *et al.* - Effect of pre and post-natal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first three years of life. *Allergy* 1999;54:220-8.
14. Lau S. *et al.* - The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002;3:265-72.
15. Nickel R. *et al.* - Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-7.
16. Schafer T. *et al.* - What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:23-7.
17. Rylander R. - Endotoxin in the environment-exposure and effects. *J Endotoxin Res* 2002;8:241-52.
18. Fogarty A., Lewis S. *et al.* - Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000;356:1573-4.
19. Preller L. *et al.* - Disinfectant use as a risk factor for atopic sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiological study. *Eur Respir J* 1996;9:1407-13.
20. Eggesbo M., Botten G. *et al.* - Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:420-6.
21. Halken S. *et al.* - Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:149-61.
22. de Boissieu D., Matarazzo P. *et al.* - Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1997;86:1042-6.
23. Lack G. *et al.* - Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *New Engl J Med* 2003;348:977-85.
24. Bohme M. *et al.* - Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1226-31.
25. Kerkhof M. *et al.* - Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1336-41.
26. Bergmann R.-L., Diepgen T.-L. *et al.* - Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002;32:205-9.
27. Jones C.-A. *et al.* - Reduced soluble CD 14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema or both. *J All Clin Immunol* 2002;109:858-66.
28. Fergusson D.-M., Horwood J. *et al.* - Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86:541-6.
29. Schafer T. *et al.* - Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1280-4.
30. Nafstad P. *et al.* - Pregnancy complications and the risk of asthma among Norwegians born between 1967 and 1993. *Eur J Epidemiol* 2003;18:755-61.
31. Ohshima Y. *et al.* - Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:265-70.
32. Illi S. *et al.* - The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:709-14.
33. Kulig M., Bergmann R.-L. *et al.* - Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway diseases. The MAS group. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:61-7.
34. Rhodes H.-L., Sporik R. *et al.* - Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
35. ETAC study group. - Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo- controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-24.
36. Reijonen T.-M. *et al.* - Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106:1406-12.
37. Kotaniemi-Syrjanen A. *et al.* - Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003;111:255-61.
38. Armentia A. *et al.* - Early introduction of cereals into children's diets as a risk-factor for grass pollen asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1250-5.
39. Baker J.-C. *et al.* - Dietary antioxidants and magnesium in type 1 brittle asthma: a case control study. *Thorax* 1999;54:115-8.
40. Sears M.-R. *et al.* - A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
41. Devereux G., Barker R.-N., Seaton A. - Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy* 2002;32:43-50.
42. Frank L. *et al.* - Exposure to peanuts in utero and in infancy and the development of sensitization to peanut allergens in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(1):p. 27-32.
43. Gdalevich M. *et al.* - Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-7.
44. Björkstén B. *et al.* - The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
45. Kalliomaki M., Kirjavainen P. *et al.* - Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
46. Isolauri E., Arvola T. *et al.* - Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.
47. Rautava S., Kalliomaki M. *et al.* - Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119-21.
48. Böhme M., Lannerö E. *et al.* - Atopic dermatitis and concomitant disease patterns in children up to two years of age. *Acta Derm Venereol* 2002;82:98-102.
49. Braun-Fahrlander C. *et al.* - Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
50. Purello-D'Ambrosio F., Gangemi S. *et al.* - Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-302.
51. Ram F.-S. *et al.* - Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
52. Nickel R. *et al.* - Messages from the German Multicentre Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:7-10.
53. Prescott S.-L. *et al.* - Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196-200.
54. Martinez F.-D. - Toward asthma prevention- Does all that really matters happen before we learn to read? *N Engl J Med* 2003;349:1473-5.
55. Lewis D.-B. - Allergy immunotherapy and inhibition of Th2 immune responses: a sufficient strategy? *Curr Opin Immunol* 2002;14:644-51.
56. Simpson C.-R., Anderson W.-J. *et al.* - Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy* 2002;32:37-42.