

Histoire naturelle de la dermatite atopique : expérience des cohortes néonatales

Natural history of atopic dermatitis: Studies of neonatal cohorts

J. Just

Centre de l'asthme et des allergies, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, groupe hospitalier Trousseau–La Roche-Guyon,
UPMC université Paris-06, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

Disponible sur Internet le 10 février 2012

Résumé

La dermatite atopique est une maladie hétérogène associée à une inflammation chronique de la peau qui affecte 15 à 30 % des enfants. Les études de cohorte néonatales ont contribué à faire progresser notre connaissance sur la dermatite atopique et à faire découvrir les facteurs génétiques et environnementaux qui favorisent son développement. Actuellement, deux groupes distincts de gènes sont impliqués dans la dermatite atopique. Il s'agit notamment, de gènes qui contribuent à l'intégrité de la barrière cutanée et de gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative. Une sensibilisation précoce à travers la peau serait la première étape de la marche atopique, responsable de l'allergie alimentaire associée à la dermatite atopique dans la petite enfance puis la rhinite allergique et l'asthme de l'enfance à l'adolescence.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Dermatite atopique ; Filaggrine ; Immunité ; Marche atopique

Abstract

Atopic dermatitis, a heterogeneous disease characterized by chronic inflammation of the skin, affects 15 to 30% of children. Studies of neonatal cohorts have contributed significant advances to our understanding of atopic dermatitis, allowing us to discover genetic and environmental factors, which favor its development. Currently, two distinct groups of genes are implicated in atopic dermatitis, in particular, genes involved in the integrity of the cutaneous barrier and genes involved in innate and adaptive immunity. Precocious sensitivity through the skin could be the first step in the atopic march, being responsible for food allergy associated with atopic dermatitis in young infants, which then progresses to allergic rhinitis and asthma in childhood and into adolescence.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Atopic dermatitis; Filaggrin; Immunity; Atopic march

1. Introduction

Les résultats récents d'études de cohorte néonatales ont permis de découvrir de nouvelles informations inédites sur les facteurs génétiques et environnementaux qui favorisent le développement de la dermatite atopique. Ces études prospectives et longitudinales à partir de la période néonatale, représentent une méthodologie optimale pour élucider l'impact des expositions environnementales sur la santé à la naissance et au cours de l'enfance.

2. Définition prévalence et épidémiologie et Clinique de la dermatite atopique,

La dermatite atopique est une maladie multifactorielle inflammatoire de la peau, résultant de l'interaction entre des prédispositions génétiques et des expositions environnementales. Cette affection cutanée chronique est souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que la rhinite allergique et l'asthme [1,2]. La dermatite atopique désigne une inflammation de la peau associée à des démangeaisons et des éruptions cutanées, souvent associée à un dysfonctionnement immunitaire (Ig) E-médiée vis-à-vis d'allergènes de l'environnement [3].

Adresse e-mail : jocelyne.just@trs.aphp.fr.

La prévalence de la dermatite atopique diffère entre pays en voie de développement et pays industrialisés [4]. Dans les trois dernières décennies, la prévalence dans les pays industrialisés a augmenté pour atteindre 15 % à 30 % des enfants et de 2 % à 10 % des adultes [5]. Dans le cadre d'une étude internationale, sur l'asthme et les allergies des enfants (ISAAC), les données sur la prévalence d'eczéma ont été recueillies lors de la phase 1 (1994–1995) et la phase 3 (cinq à dix ans après la phase 1) dans 56 pays [5]. Ces données ont révélé que bien que 58 % des centres participants ont rapporté une augmentation de la prévalence de la dermatite atopique chez les enfants les plus âgés (de 13–14 ans). Une stagnation voire une diminution de la prévalence est notée dans les pays à niveau de vie les plus élevés, comme l'Europe de Ouest et du Nord et la Nouvelle-Zélande [5,6], alors qu'une forte augmentation de prévalence est observée dans les pays émergent comme le Mexique, le Chili, le Kenya et l'Asie du Sud [5]. Pour les jeunes enfants (six à sept ans), 84 % des centres participants ont constaté une augmentation de prévalence notamment en Europe occidentale, au Canada, en Amérique du Sud et en Australie [5]. Ces différences de prévalence sont en faveur du rôle de facteurs environnementaux sur le développement de la dermatite atopique dans le monde [5].

Soixante pour cent de tous les cas de dermatite atopique apparaissent pendant la première année de vie [1]. Durant l'enfance, l'eczéma survient généralement entre quatre et dix ans [7]. Enfin l'eczéma peut apparaître à la puberté et se poursuivre durant la vie à l'âge adulte [8]. Le risque d'eczéma infantile est deux à trois fois plus élevé chez les enfants ayant des antécédents maternels ou paternels, indépendamment du sexe parent ou d'une région du corps touchée [9]. Dans Le groupe ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) [9], une étude de cohorte réalisée chez 14 541 mères incluses dans leur huitième semaine de grossesse (dans le comté d'Avon aux Royaume-Uni, entre 1991 et 1992), les auteurs ont constaté une forte association entre la dermatite atopique de l'enfant et des parents, quelque soit le parent atteint de la dermatite atopique, alors qu'il n'y avait aucune association de la dermatite atopique infantile et l'asthme ou le rhume des foies des parents.

3. Importance de la barrière cutanée

3.1. Le rôle central de la flaggrine (FLG)

La couche supérieure épidermique (ou couche cornée) de la peau humaine fonctionne comme une barrière physique et chimique. Il y a un grand nombre de preuves dans la littérature qui soutiennent que le dysfonctionnement de la barrière cutanée est une base physiopathologique de la dermatite atopique [10]. Ainsi, les altérations de la FLG (qui contribue à l'assemblage de la couche cornée) sont associées au développement de l'eczéma.

L'évaluation de la perte insensible en eau (EPIE) est une méthode qui a été utilisée pour quantifier la fonction barrière de la peau. Les changements dans les lipides épidermiques provoqués par la perte d'eau permettent de développer des

fissures dans la couche cornée, permettant la pénétration des antigènes externes, des irritants, et les pathogènes microbiens qui peuvent déclencher l'inflammation [11,12].

Dans une étude récente réalisée chez une cohorte d'enfants âgés de cinq à 18 ans atteints de dermatite atopique, les mesures de l'EPIE sur de peau non lésionnelle des joues, des avant-bras, et des jambes [13] étaient significativement plus élevées dans la dermatite atopique par rapport aux témoins non « eczémateux » allergiques ou non allergiques.

Une étude de 2009, a évalué la EPIE chez 24 adultes. Les auteurs ont observé des corrélations significatives entre la sévérité de la dermatite atopique (évaluée avec le score SCORAD) et les mesures de EPIE dans l'eczéma associé à des mutations de la FLG, mais pas dans l'eczéma sans mutation de la FLG, ce qui sous entend un rôle majeur de la FLG dans la fonction barrière de la peau et la sévérité de la dermatite atopique [14].

Chez les sujets ayant un eczéma à début précoce, la sensibilisation IgE se produit souvent dans les semaines ou mois après que les lésions eczémateuses apparaissent, suggérant que la peau est le siège initial de l'introduction de l'allergène. La peau lésée pourrait ainsi permettre aux allergènes de pollens mais aussi aux allergènes alimentaires de pénétrer dans l'enveloppe cornée, d'interagir avec les cellules présentatrices d'antigène, puis de conduire à l'initiation d'une réponse Th2 par les cellules dendritiques selon des propriétés intrinsèques de l'hôte [15]. Une fois cette cascade lancée, la réponse est durable et peut entraîner lors des expositions ultérieures des symptômes de la rhinite allergique et asthme [15] (Fig. 1).

Le dysfonctionnement de la barrière chez les sujets atteints d'eczéma compromet également la fonction de barrière antimicrobienne, conduisant à un risque accru d'infections cutanées [16].

3.2. La génétique du dysfonctionnement de barrière

Des recherches récentes ont souligné l'importance de la barrière cutanée et les gènes liés à un dysfonctionnement de barrière dans la pathogénie de la dermatite atopique (Fig. 2) [18].

Le gène le plus répliqué dans les études eczéma est le gène de la FLG, qui été rapporté dans 21 études indépendantes [19]. Smith et al. sont le premier groupe à avoir identifié deux mutations dans FLG (R501X et 2282del4) chez les patients avec ichtyose vulgaris [20]. Les allèles nulles de la FLG ont été retrouvées comme prédisposant à la dermatite atopique [21]. Il a été estimé que 50 % des cas d'eczéma peuvent être expliqués par la présence d'un allèle nul de FLG18. L'étude ALSPAC a également confirmé l'importance des mutations flaggrine dans le développement de la dermatite atopique associée à l'asthme [22].

Chez les personnes souffrant d'eczéma, des études suggèrent que les allèles nulles de la FLG prédisposent à l'asthme et à la rhinite allergique, et la sensibilisation allergénique [23]. Ainsi, les allèles nulles de la FLG peuvent prédisposer à l'apparition séquentielle de la rhinite allergique et l'asthme dans le cadre de la marche atopique (Fig. 3).

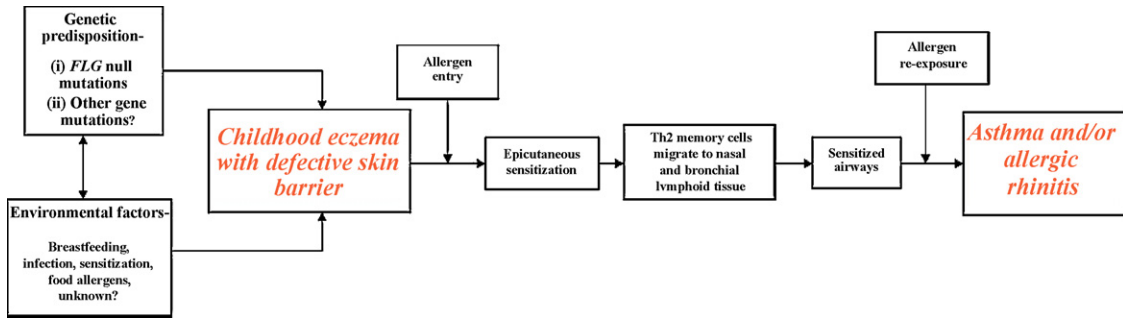


Fig. 1. Hypothèse sur la physiopathologie de la marche atopique. D'après Burgess et al. [17]

L'inflammation de la peau associée à la dermatite atopique s'accompagne d'une expression accrue de cytokines, principalement l'interleukine (IL)-4 et (IL)-13, ce qui peut être entraîné une expression et une fonction réduite de la FLG [24]. Pendant la formation de l'enveloppe cellulaire cornée, la profilaggrine est déphosphorylée et clivée par des sérine-protéases pour libérer la FLG fonctionnelle [25].

4. Dysfonctionnement immunitaire dans la dermatite atopique

Une dysrégulation immunitaire est associée à l'eczéma avec :

- une augmentation des IgE sériques et de la sensibilisation allergénique ;
- une augmentation des cellules T helper 2 (Th2) ;
- une augmentation des récepteurs Fc expression 1 sur les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques ;
- une capacité réduite à synthétiser des peptides antimicrobiens par les kératinocytes qui contribue à une susceptibilité accrue aux infections bactériennes et virales infection [26,27].

Les gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative sont souvent associés à l'eczéma comme l'IL-4, IL-4 récepteurs (IL-4R α) alpha, IL-13, des chymases 1 mastocytaire (CMA1), et le CD14 [28].

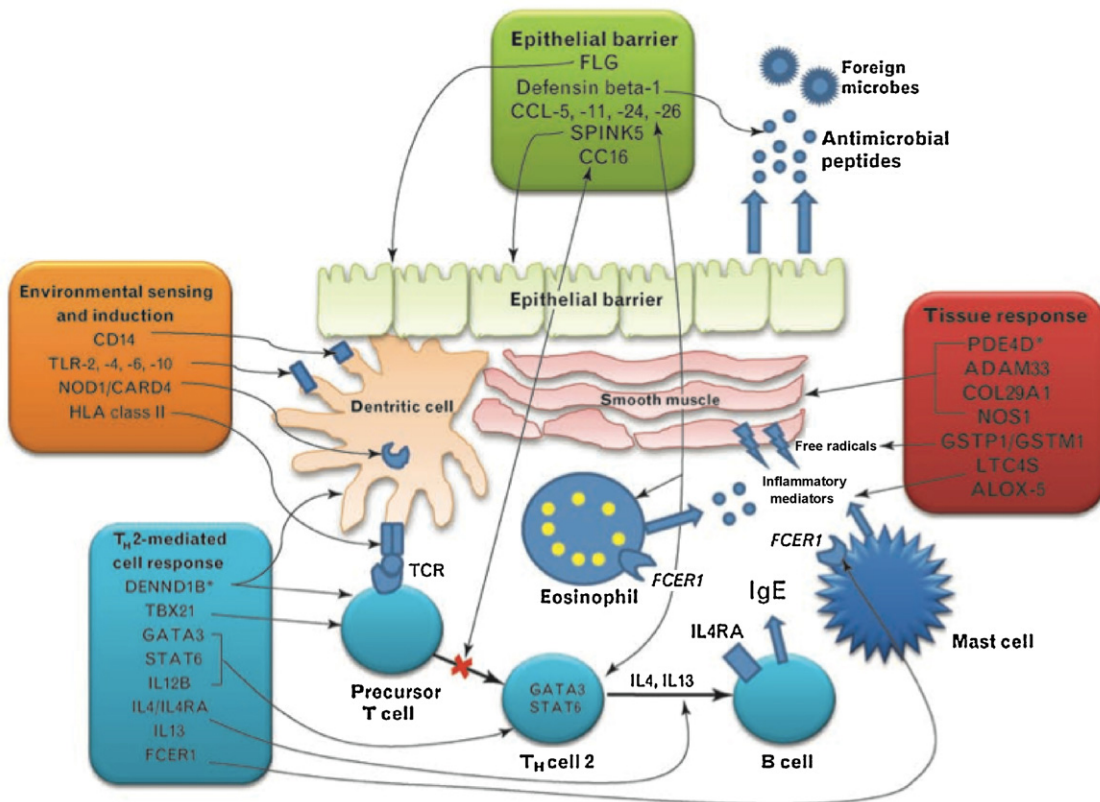


Fig. 2. Génétique de la dermatite atopique. D'après D.T. Swarr et H. Hakonarson [18].

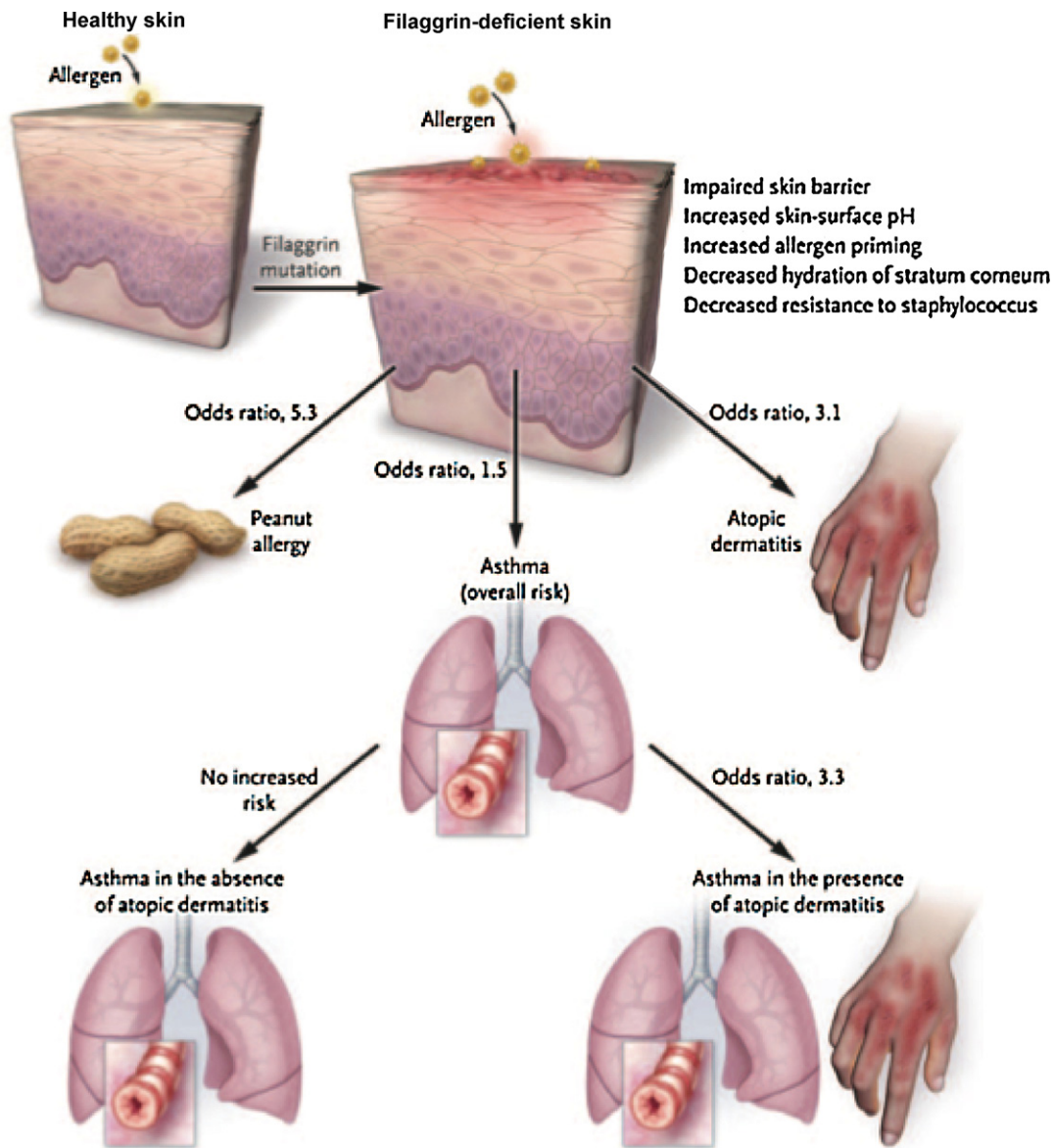


Fig. 3. Filaggrine haplo- insuffisance et risque de comorbidités atopiques.
D'après Alan D. Irvine et W.H. Irwin McLean.

IL-4 dérivée des Th2, au cours de l'inflammation d'origine allergique, diminue l'expression de gènes qui physiologiquement participent à la fonction de barrière et de défense immunitaire innée [29,30]. L'IL-13, qui favorise l'inflammation des tissus, est up-régulée dans les lésions de la peau eczémateuse [22].

La Chymase des mastocytes a de nombreuses activités qui contribuent à l'inflammation comme l'activation d'une collagénase interstitielle [31] qui participe à la transformation du pro-collagène en collagène et à la libération de facteur de croissance comme le TGF- β 1 [32].

Le CD14 est une protéine de surface exprimée préférentiellement sur les monocytes et les macrophages [33], il se lie au lipo polysaccharide (LPS) qui active ces cellules pour produire des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-1, l'IL-6 [34].

5. Interaction gènes environnement

5.1. Sensibilisation allergique et risque de dermatite atopique

Dans l'étude multicentrique allemande allergie MAS (German Multicenter Allergy Study) qui a été développée en 1990 chez 1314 enfants, 499 sont considérés comme étant à haut risque allergique (deux atopique parents au premier degré et/ou des IgE au sang du cordon plus de 0,9 kU [35]). L'étude MAS montre une association entre la sensibilisation atopique et la dermatite atopique précoce (début dans les deux premières années) surtout lorsque le début de la sensibilisation débute avant l'âge d'un an [36].

La cohorte néonatale d'enfants à risque de développer une allergie, CCAAPS (Cincinnati Childhood Allergy and Air

Pollution Study) [37], a pour but d'étudier la relation entre la pollution atmosphérique et les allergies chez 762 enfants à haut risque (nouveau-nés ayant au moins un parent avec des symptômes d'allergie et des tests cutanés allergologiques). Les enfants ayant des tests cutanés allergologiques positifs pour le lait ou l'œuf à l'âge de trois ans sont significativement plus susceptibles de développer une dermatite atopique à l'âge de deux et trois ans [38].

5.2. Théorie hygiéniste

Les maladies allergiques, y compris la dermatite atopique, sont plus importantes chez les personnes vivant dans l'Ouest dans les pays industrialisés [39]. La dermatite atopique est également plus fréquente en milieu urbain qu'en milieu rural et tend à cibler les enfants qui grandissent dans des familles plus petites de statut socioéconomique plus élevé. L'hypothèse de l'hygiène, conçu en 1989 par Strachan et Cook, [40] théorise que la taille plus grande de la famille et une exposition accrue aux infections en début de la vie conduisent à une diminution du risque de développement d'une maladie allergique.

Des études ont montré une diminution du risque chez les enfants ayant un nombre plus élevé de frères et sœurs et un chien au domicile.

Dans l'étude CCAAPS, le rôle de CD14 et l'exposition de chien (comme un producteur de LPS), a été évalué dans l'eczéma au cours des trois premières années de life. L'eczéma se développe plus souvent chez les enfants porteurs du génotype CC du SNP CD14-159 C/T, notamment chez ceux qui n'ont pas un chien de compagnie.

Soutenant également l'hypothèse hygiéniste, le groupe ALSPAC a également observé une association entre le gène du IL-4R avec la dermatite atopique chez les enfants ayant eu des infections récidivantes [41].

Les études sur les différences dans la flore intestinale chez les enfants avec et sans allergie sont encore peu nombreuses, même si des différences ont été observées. Wang et al. ont trouvé une réduction de la diversité du microbiote fécale chez des nourrissons âgés de 18 mois souffrant d'eczéma comparé à témoins [42]. Les enfants chez lesquels les allergies ne se développent pas au cours des deux premières années de vie sont plus susceptibles d'être colonisés par les entérocoques et les bifidobactéries [43], à l'inverse la colonisation par *Clostridium* est associée au développement d'allergies [44]. Ces résultats appuient l'hypothèse de l'hygiène et suggèrent que la diversité du microbiote pourrait être important dans le développement des allergies et pour leur prévention.

6. Alimentation précoce et développement de la dermatite atopique

Dans la cohorte néonatale PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy) (aux Pays-Bas ($n = 3291$)) il existe un risque accru de développer un eczéma quand les enfants ont un poids de naissance plus élevé, à l'inverse l'élevage en garderie et l'allaitement exclusif pendant au moins trois mois sont protecteurs de ce risque [45].

L'étude GINI (étude allemande d'intervention nutritionnelle) ($n = 3739$) a signalé une augmentation du risque d'eczéma à l'âge de quatre ans en relation avec une éviction prolongée de l'œuf dans la première année de life [46]. De la même façon, une étude de cohorte sur 642 enfants suivis de façon longitudinale pendant les cinq premiers années de vie [47] montre que l'introduction des céréales de riz à un âge médian de trois mois, le lait à six mois, et l'œuf à l'âge de huit mois n'a eu aucun effet protecteur sur la prévalence de l'asthme, l'atopie, ou dermatite atopique.

Cependant, une cohorte de 4753 enfants du Programme d'intervention en nutrition infantile allemande [48], aucune association n'a été trouvée entre le développement de l'eczéma et la date d'introduction des aliments solides et cela indépendamment de l'histoire familiale des allergies.

Il existe des résultats discordants quant au rôle des acides gras polyinsaturés et du poisson dans la prévention primaire des maladies allergiques. Dans une étude prospective de cohorte de naissance dans les soins de santé primaires à Trondheim, en Norvège, 3086 enfants ont été suivis de façon prospective dans les premières années de vie. L'âge moyen d'introduction de poisson dans l'alimentation était de 9,1 mois [49]. Il existe une réduction du risque de développer un eczéma chez les enfants (1) qui mangeaient du poisson une fois par semaine ou plus, OR 0,62 (IC 95 % 0,42 à 0,91) $p = 0,02$, (2) ou des poissons gras OR 0,21 (IC 95 % 0,05 à 0,86) $p = 0,03$ et (3) mais aussi des poissons maigres OR 0,67 (IC 95 % 0,41 à 1,08) $p = 0,1$. La consommation de poisson dans l'enfance a été plus importante que la consommation de poisson pendant la grossesse dans la prévention de l'eczéma.

Une méta-analyse [50] de 14 études d'essais contrôlés randomisés, dont l'objectif est de déterminer si l'utilisation de probiotiques pendant la grossesse et au début de la vie diminue l'incidence de la dermatite atopique et la dermatite associée à des sensibilisations allergéniques IgE médiée chez les nourrissons et jeunes enfants, a été récemment réalisée. Le résultat cumulatif démontre que l'utilisation de probiotiques réduit l'incidence de la dermatite atopique (RR = 0,80, IC 95 %, de 0,71 à 0,89). Ces études sont assez homogènes ($I^2 = 29,0$ %, $p = 0,16$). Le risque relatif pour la dermatite associée à des sensibilisations allergéniques IgE médiée était de 0,80 (IC 95 %, de 0,66 à 0,96). L'effet favorable a été similaire quelque soit le temps d'utilisation des probiotiques pendant la grossesse ou au début de la vie.

Une autre étude méta-analyse [51], de sept études randomisées, en double insu, contrôlées versus placebo, publiées entre 2001 et 2009, sélectionnées à partir des bases de données PubMed et Ovid a été réalisée pour évaluer l'impact de l'apport des probiotiques pendant la grossesse sur le développement de l'eczéma chez les enfants. Cette méta-analyse montre une réduction significative du risque d'eczéma atopique chez les enfants âgés de 2-7 ans par l'administration de probiotiques pendant la grossesse (réduction de 5,7 %, $p = 0,022$). Cependant, cet effet a été significatif que pour les lactobacillus (réduction de 10,6 %, $p = 0,045$), mais pas pour un mélange de différentes souches bactériennes probiotiques (différence de 3,06 %, $p = 0,204$).

L'étude de cohorte néonatale Lifestyle-related Factors in the Immune System/Development of Allergies (LISA) montre une augmentation du développement de la dermatite atopique avec la consommation de la margarine et des événements stressants précoces comme le divorce des parents [52,53].

Dans la cohorte néonatale Study of Eczema/Asthma to Observe Influence on Nutrition (SEATON), la dermatite atopique et les sifflements en dehors des rhumes, étaient plus fréquents dans les deux premières années de la vie chez les enfants nés de mères atopiques qui consommaient des quantités plus élevées de vitamine E pendant la grossesse [54]. Cela en adéquation avec l'hypothèse que le que l'apport en antioxydants pendant la grossesse peut moduler la susceptibilité aux maladies allergiques [55].

7. Pollution atmosphérique

Les facteurs environnementaux ont été impliqués dans les maladies allergiques, notamment dans la dermatite atopique. Le rôle de l'exposition à la fumée de tabac (ETS) dans les maladies allergiques est un domaine d'étude approfondie. Il y a un lien évident entre la maladie des voies respiratoires inférieures et l'ETS [56]. Une étude de 2008 de 261 couples mère du nourrisson a évalué l'association de la dermatite atopique à l'âge de deux ans avec le taux de cotinine sérique au sang du cordon [57]. Les auteurs ont observé que le risque d'eczéma accru chez les enfants des mères avec un taux élevé de cotinine au sang du cordon de manière dose-dépendante. D'autres études n'ont rapporté aucune association entre l'ETS et la dermatite atopique [58,59]. L'exposition à la ETS pourrait avoir un rôle dans la rupture de la barrière cutanée qui est associée au développement d'eczéma [60].

En 2008, Morgenstern et al. ont évalué l'exposition de la pollution atmosphérique et le développement des maladies allergiques chez les enfants âgés de quatre et six ans participant soit à la cohorte German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) ou l'étude de cohorte en Allemande sur les facteurs liés au mode de vie pour le développement d'allergies (LISA) ($n = 3097$) [61]. Les auteurs ont constaté une association positive entre la distance la plus proche route principale et la bronchite asthmatique, le rhume des foies, la dermatite atopique et la sensibilisation allergénique, pour les enfants vivant à 50 mètres d'une rue à fort trafic. Une association a également été observée entre la dermatite atopique et les niveaux de dioxyde d'azote évalués par des modèles de régression de la pollution de l'air [62] autour du domicile.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483–94.
- [2] Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction

- in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:3–21.
- [3] 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.
- [4] Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:209–13.
- [5] Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2005;121:947–54.
- [6] Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161–76.
- [7] Williams HC. Atopic dermatitis—the epidemiology, causes and prevention of atopic eczema. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- [8] Shelov SP, Hannrman R, editors. Caring for your baby and young child: birth to age 5. The complete and authoritative guide. . 4th, New York: Bantam Books; 2004.
- [9] Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Arch Dis Child* 2004;89:917–21.
- [10] Sugarman JL. The epidermal barrier in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:108–14.
- [11] Cork M. The importance of skin barrier function. *J Dermatol Treatment* 1997;8:S7–13.
- [12] Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:384–9.
- [13] Gupta J, Grube E, Erickson MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:725–30.
- [14] Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH, Shimizu H. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol* 2009;129:682–9.
- [15] Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 2006;38:399–400.
- [16] McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:202–8.
- [17] Burgess JA, et al. Does eczema lead to asthma? *J Asthma* 2009;46:429–36.
- [18] Swarr DT, Hakonarson H. Unravelling the complex genetic underpinnings of asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:434–42.
- [19] Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:89–93.
- [20] Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38:337–42.
- [21] Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441–6.
- [22] Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:872–7.
- [23] Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365(14):1315–27.
- [24] Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150–5.
- [25] O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3 Suppl. 2):R2–6.
- [26] Brown S, Reynolds NJ. Atopic and non-atopic eczema. *BMJ* 2006;332:584–8.

- [27] Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151–60.
- [28] He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun* 2003;4:385–9.
- [29] Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, Jones JF, Wong C, Streib JE, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 2006;24:341–8.
- [30] Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol* 2008;126:332–7.
- [31] Saarinen J, Kalkkinen N, Welgus HG, Kovanen PT. Activation of human interstitial procollagenase through direct cleavage of the Leu83-Thr84 bond by mast cell chymase. *J Biol Chem* 1994;269:18134–40.
- [32] Taipale J, Lohi J, Saarinen J, Kovanen PT, Keski-Oja J. Human mast cell chymase and leukocyte elastase release latent transforming growth factor-beta 1 from the extracellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. *J Biol Chem* 1995;270:4689–96.
- [33] Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249:1431–3.
- [34] Biagini JM, Myers N, Wang GK, Lemasters DI, Bernstein TG, Epstein M, et al. Genetic and environmental risk factors for childhood eczema development and allergic sensitization in the CCAAPS cohort. *J Invest Dermatol* 2010;130:430–7.
- [35] Nickel R, Lau S, Niggemann B, Gruber C, von Mutius E, Illi S, et al. Messages from the German multicentre allergy study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(15):7–10.
- [36] 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.
- [37] LeMasters GK, Wilson K, Levin L, Biagini J, Ryan P, Lockey JE, et al. High prevalence of aeroallergen sensitization among infants of atopic parents. *J Pediatr* 2006;149:505–11.
- [38] Biagini Myers JM, Wang N, Lemasters GK, Bernstein DI, Epstein TG, Lindsey MA, et al. Genetic and environmental risk factors for childhood eczema development and allergic sensitization in the CCAAPS cohort. *J Invest Dermatol* 2010;130:430–7.
- [39] Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the “hygiene hypothesis”: too clean to be true? *Br J Dermatol* 2005;152:202–16.
- [40] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259–60.
- [41] Callard RE, Hamvas R, Chatterton C, Blanco C, Pembrey M, Jones R, et al. An interaction between the IL-4R alpha gene and infection is associated with atopic eczema in young children. *Clin Exp Allergy* 2002;32:990–3.
- [42] Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:129–34.
- [43] Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516–20.
- [44] Penders C, Thijs PA, van den Brandt I, Kummeling B, Snijders F, Stelma, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661–7.
- [45] Kerkhof M, Koopman LP, van Strien RT, Wijga A, Smit HA, Aalberse RC, et al. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1336–41.
- [46] Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, von Berg A, Brockow I, Grubl A, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352–8.
- [47] Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004;89:303–8.
- [48] Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, von Berg A, Brockow I, Grubl A, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352–8.
- [49] Torbjørn Øien, Ola Storrø, Roar Johnsen. Do early intake of fish and fish oil protect against eczema and doctor-diagnosed asthma at 2 years of age? A cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:124–9.
- [50] Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach J, et al. Probiotics supplementation during pregnancy and/or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012; 107(1):1–6.
- [51] Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu Eulenburg C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood - a meta-analysis. *Br J Nutr* 2011; 26:1–6.
- [52] Sausenthaler S, Kompauer I, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg A, et al. Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:85–93.
- [53] Bockelbrink A, Heinrich J, Schafer I, Zutavern A, Borte M, Herbarth O, et al. Atopic eczema in children: another harmful sequel of divorce. *Allergy* 2006;61:1397–402.
- [54] Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:121–8.
- [55] Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49:171–4.
- [56] Wahn U. The allergic march. Berlin, Germany: World Allergy Organization; 2007.
- [57] Wang IJ, Hsieh WS, Wu KY, Guo YL, Hwang YH, Jee SH, et al. Effect of gestational smoke exposure on atopic dermatitis in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:580–6.
- [58] Magnusson LL, Olesen AB, Wennborg H, Olsen J. Wheezing, asthma, hayfever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1550–6.
- [59] Noakes, Taylor A, Hale J, Breckler L, Richmond P, Devadason SG, et al. The effects of maternal smoking on early mucosal immunity and sensitization at 12 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:118–27.
- [60] Muizzuddin N, Marenus K, Vallon P, Maes D. Effect of cigarette smoke on skin. *J Soc Cosmet Chem* 1997;48:235–42.
- [61] Heinrich J, Bolte G, Holscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, et al. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J* 2002;20:617–23.
- [62] Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Kramer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1331–7.