



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'
Allergologie

Revue française d'allergologie xxx (2011) xxx-xxx

Revue critique De la dermatite atopique à l'asthme

From atopic dermatitis to asthma

J. Just

Centre de l'asthme et des allergies, hôpital d'Enfants-Armand-Trousseau, groupe hospitalier Trousseau-La-Roche-Guyon,
UPMC université de Paris-06, 26, avenue du Dr.-Arnold-Netter, 75012 Paris cedex 12, France

Reçu le 19 juillet 2011 ; accepté le 19 juillet 2011

Résumé

La marche atopique est un terme adopté pour désigner l'histoire naturelle des manifestations allergiques, caractérisée par une séquence typique de progression de maladies atopiques, dermatite atopique (DA), puis asthme au cours de l'enfance. Définir les facteurs de risque de passage de la DA à l'asthme est essentiel dans une démarche de prévention secondaire de l'asthme chez le nourrisson atopique.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots-clés : Allergie; Asthme; Atopie; Dermatite atopique; Marche atopique

Abstract

The atopic march is a term adopted to designate the natural history of allergic diseases, characterized by a typical sequence of progression of atopic diseases – atopic dermatitis (AD) then asthma – during the course of infancy. Definition of the risk factors for the passage from AD to asthma is essential in the approach to secondary prevention of asthma in the atopic baby.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Atopic march; Infants; Atopic dermatitis; Asthma; Prevention

La marche atopique se définit comme la succession de sensibilisations allergéniques aux trophallergènes, puis aux pneumallergènes. Ces sensibilisations sont associées à des maladies atopiques comme la DA et l'allergie alimentaire, puis la rhinite allergique et l'asthme. Cette succession suggère que la DA serait « le point d'entrée » de la maladie allergique.

1. De la dermatite atopique à l'eczéma : une nouvelle définition

En accord avec la nouvelle nomenclature proposée par l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [1], le terme de syndrome eczéma atopique/dermatite atopique (AEDS) doit être utilisé pour les différents phénotypes de DA. La nouvelle nomenclature définit la DA non pas comme une simple maladie, mais plutôt comme un ensemble de maladies différentes avec des caractéristiques communes. La DA intrinsèque est appelée « AEDS non allergique » (Fig. 1). Ces

patients n'ont pas de maladie respiratoire, comme l'asthme ou la rhinite, ont un taux d'IgE totales normal, des tests cutanés allergologiques négatifs et des IgE spécifiques absentes. Les différences immunologiques entre les AEDS allergiques et non allergiques sont retrouvées dans les cellules et les cytokines du sang périphérique et de la peau, mais aussi dans les phénotypes des cellules dendritiques. Cette classification entre les AEDS allergiques et non allergiques est essentielle à tous les âges de la vie (durant la petite enfance, l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte) pour une prise en charge personnalisée. Le risque évolutif vers une maladie atopique constituée est significativement plus bas chez les enfants ayant un phénotype non lié à l'IgE.

Du fait de l'ambiguïté entre le terme d'atopie (contenu dans le vocable dermatite atopique) et d'allergie IgE médiée non obligatoirement associée à la dermatite atopique, le groupe d'expert du World Allergy Organization (WAO) [2] ont préféré la nomenclature suivante (Fig. 2) où le terme eczéma (atopique ou non) remplace le terme général de DA. Cependant ces définitions plus claires ne font malheureusement pas consensus à l'heure actuelle.

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

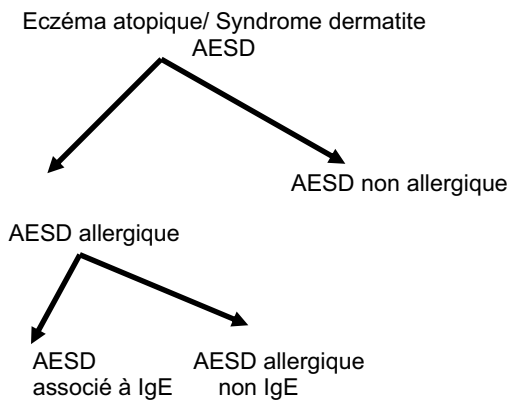


Fig. 1. Le syndrome eczéma atopique/dermatite atopique (AEDS).

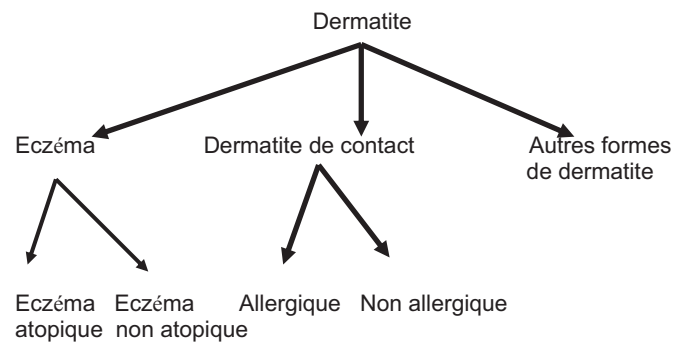


Fig. 2. World Allergy Organization (WAO) expert group 2004.

2. Liens entre l'asthme et la dermatite atopique

Un panel de spécialistes américains [3] en dermatologie, allergie, asthmologie, immunologie et pédiatrie ont revu la littérature concernant l'épidémiologie, la physiopathologie, le traitement de ces deux maladies. Les conclusions de ces auteurs ont été les suivantes : il existe un lien épidémiologique entre l'asthme et la DA. La DA est souvent la première manifestation de l'atopie survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Plus de 60 % des enfants atteints de DA développent une rhinite allergique et un asthme dans l'enfance. L'asthme et la dermatite atopique ont des caractéristiques communes comme :

- la composante familiale de ces maladies ;
- la transmission préférentielle par les mères ;
- l'initiation de la maladie par l'exposition aux allergènes ;
- l'augmentation de prévalence dans les pays industrialisés.

Ces ressemblances cliniques sont sous-tendues par un certain nombre de gènes identifiés comme conditionnant l'asthme et ses phénotypes associés [4]. Ces gènes sont liés :

- à la réponse allergique ;
- à l'inflammation non spécifique ;
- à la capacité de répondre à des allergènes spécifiques ;
- à l'hyper-réactivité bronchique. Plus récemment, ce sont des polymorphismes du gène de la filaggrine (gène majeur dans l'ichtyose vulgaire) qui ont été associés à la DA.

Dans une méta-analyse sur les polymorphismes du gène de la filaggrine et l'asthme et la DA, Rodriguez et al. [4] montrent que l'association entre les polymorphismes de la filaggrine et l'asthme n'est pas retrouvée dans un endo-phénotype associant DA et asthme. Chez les nourrissons souffrant de DA et de sensibilisation aux trophallergènes, les mutations de la filaggrine prédisent l'asthme avec une valeur prédictive positive de 100 % (IC 95 % : 65,5 % à 100 %). Dans un sous-groupe de ces patients, atteint de DA avec une sensibilisation aux trophallergènes et un polymorphisme particulier de la filaggrine, la fonction respiratoire est plus altérée à la puberté [5]. Ce phénotype représente 8,1 % des enfants asthmatiques et 19,1 % des enfants asthmatiques atteints de dermatite atopique durant la petite enfance.

De ces études génétiques découle l'hypothèse séduisante de liaison entre ces deux maladies, secondaire à une atteinte des surfaces épithéliales comme inductrice de l'allergie (Fig. 3).

3. La dermatite atopique prédispose à l'hyper-réactivité bronchique

Salob et al. [7] ont recherché une hyper réactivité bronchique (HRB) par un test à la métacholine chez 43 enfants atteints de DA âgés de 7 à 15 ans en comparaison à 18 enfants témoins (sans DA ni asthme). Les enfants sont divisés en deux groupes selon qu'il existe ou non des symptômes asthmatiques associés. Une HRB est retrouvée chez les 21 enfants atteints d'asthme associé à une DA, mais aussi chez 21 des 22 enfants

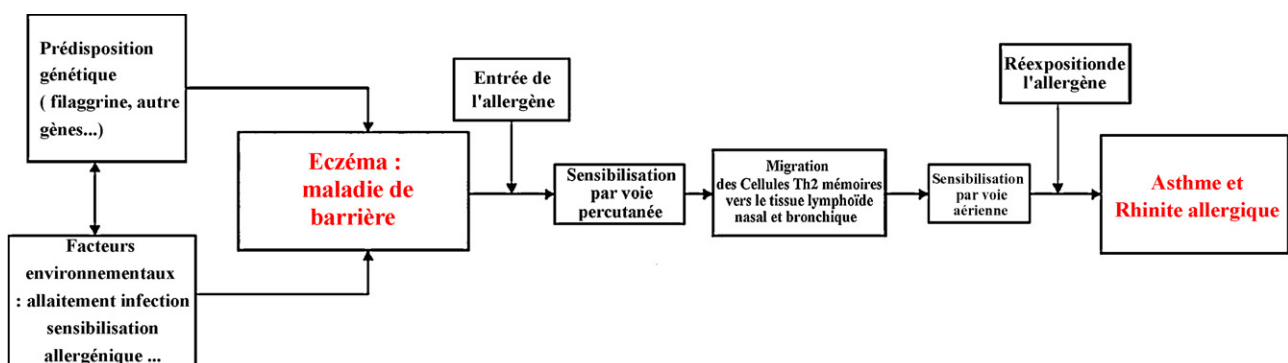


Fig. 3. Figure 2 d'après Burgess et al. [6] (modifié).

atteints de DA sans asthme, et chez seulement trois des 18 enfants témoins. Ce travail confirme l'existence d'une association forte entre la DA et l'HRB, même en l'absence de symptômes asthmatiques.

4. Facteurs à la persistance de la dermatite atopique et au passage à l'asthme

Pajno et al. [8] ont évalué le risque de persistance de la DA chez 71 enfants (âgés de 14 à 158 mois) suivis de façon prospective durant trois années consécutives. À l'âge de trois ans, 38 enfants n'ont plus de DA (DA-) alors que 33 enfants ont une DA persistante (DA+). Dans le groupe DA+, il existe une prévalence élevée de prick et de patch tests positifs aux acariens de la poussière de maison ($p = 0,001$), et une exposition plus importante à ces allergènes ($p = 0,035$). Ainsi la sensibilisation allergénique aux acariens est un facteur de risque de persistance de la DA. Le groupe AD+ développe plus de symptômes respiratoires en comparaison au groupe AD- ($p < 0,001$).

L'étude de cohorte Multicentre Allergy Study (MAS) group [9] a suivi 1314 enfants de la naissance à l'âge de cinq ans. La sensibilisation allergénique a été évaluée tous les ans par les IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes respiratoires (acariens de la poussière de maison, chat, chien, pollens de graminées). Soixante-dix-sept pour cent des enfants, ayant deux parents atopiques et une DA, sont sensibilisés aux aéro-allergènes à l'âge de cinq ans. Ce facteur de risque est associé de façon significative à l'apparition d'un asthme à l'âge de cinq ans avec une valeur prédictive possible de 50 %. Ohshima et al. [10] ont réalisé une étude longitudinale prospective chez 169 enfants atteints de DA et indemnes d'asthme suivis pendant quatre ans. Dans le suivi, 45 % de ces enfants ont des symptômes respiratoires et 35 % un asthme diagnostiqué par un médecin. Les enfants qui vont développer de l'asthme ont une sensibilisation allergénique précoce aux acariens et une sensibilisation allergénique persistante aux aliments. Le sexe masculin, une anamnèse familiale d'allergie sont également des facteurs de risque de passage à l'asthme. Une histoire familiale de DA, l'existence d'animaux domestiques au domicile sont des facteurs de risque de passage à un asthme persistant. Parmi tous ces paramètres, c'est la sensibilisation aux acariens de la poussière de maison qui est le facteur de risque le plus significatif de passage à l'asthme.

Une autre étude longitudinale descriptive a examiné 94 enfants durant huit ans [11]. Durant le suivi, la DA s'améliore dans 87 % des cas, l'asthme se développe dans 43 % des cas et la rhinite dans 45 % des cas. Le risque d'apparition d'un asthme au cours du suivi est supérieur chez les enfants ayant une anamnèse allergique dans la famille. La présence d'un eczéma sévère à l'inclusion est associée à des IgE spécifiques dirigées contre les aliments, et à une urticaire. La sévérité de l'eczéma est un facteur de risque de passage à l'asthme. Soixante-dix pour cent des patients présentant une DA sévère développent un asthme contre 30 % chez ceux qui ont une DA modérée et environ 8 % des individus de la population générale. Les sensibilisations précoces sont associées à des réactions tardives aux aliments, à l'apparition d'une rhinite, d'une urticaire, d'une sensibilisation aux pneumallergènes.

Prolongeant l'étude de la cohorte MAS, Lowe et al. [12] montrent que le phénotype de DA à risque de passage à l'asthme est lié à une forme de DA sévère à début précoce, avant l'âge de six mois. Cette association DA précoce et sévère avec risque de passage à l'asthme n'est retrouvée que chez les garçons. Ce fait laisse supposer aux auteurs que la marche atopique n'existe que chez les garçons.

Dans une étude prospective réalisée dans une population de nourrissons atteints de DA, nous avons mis en évidence un lien significatif entre sensibilisations multiples aux trophallergènes et risque de sensibilisation aux pneumallergènes au cours de l'enfance [13]. L'ensemble de ces études plaident en faveur d'un continuum entre la DA et l'asthme lié à l'allergie IgE dépendante (Fig. 3).

5. Peut-on modifier l'histoire naturelle de la dermatite atopique ?

Les Anti H1 (cetirizine) donnés lors de la DA du nourrisson (*Early Treatment of the Atopic Child* [ETAC] et *The Early Prevention of Asthma in Atopic Children* [EPAAC]) n'ont pas retrouvé d'efficacité sur la prévention de l'asthme [14]. Le contrôle de l'environnement, l'immunothérapie spécifique n'ont pas été évalués dans cette indication de prévention primaire de l'asthme sur une population de nourrissons atteints de DA. Néanmoins, l'efficacité du contrôle de l'environnement allergénique (en l'occurrence éviction des chats) dans la prévention primaire de la DA a été confirmée dans une population de DA associée à des polymorphismes de la filaggrine [15]. Cette étude peut laisser supposer un rôle du contrôle de l'environnement allergénique dans la prévention de la marche allergique.

6. Conclusion

Les nourrissons ayant une DA sévère et précoce, associée à une sensibilisation allergénique multiple, seraient à haut risque de développer un asthme. Dans ce phénotype de DA, des démarches de prévention secondaire (contrôle de l'environnement et peut-être immunothérapie spécifique) devront être évaluées pour tenter de modifier l'histoire naturelle de la maladie allergique.

Déclaration d'intérêts

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- [2] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, 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.

- [3] Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske Jr RF, Sampson HA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003;111:608–16.
- [4] Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1361–70. e7.
- [5] Marenholz I, Bauerfeind A, Esparz a-Gordillo J, Kerscher T, Granell R, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:911–6.
- [6] Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, Varigos G, Abramson MJ, et al. Does eczema lead to asthma? *J Asthma* 2009;46:429–36.
- [7] Salob SP, Lavery A, Atherton DJ. Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1993;91:13–6.
- [8] Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Pietrobelli A, Boner AL. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:292–5.
- [9] Bergmann RL, Edenharter G, Bertmann KE, Forster J, Bauer COP, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998;28:965–70.
- [10] Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, Katamura K, Ito S, 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 follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:265–70.
- [11] Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240–5.
- [12] Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1190–5.
- [13] Just J, Deslandes E, Nemni A, Sahraoui F, Pansé I, et al. Analyse descriptive de l'évolution des sensibilisations allergéniques chez le nourrisson et le jeune enfant atteint de dermatite atopique : cohorte ORLAC. 5^e Congrès français d'allergologie (CFA), Paris 27–30 avril 2010.
- [14] Diepgen TL, Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278–86.
- [15] Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, Bonnelykke K, McLean I, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008;5(6):e131.