



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Peut-on modifier la marche atopique ?

Atopic march: Is it possible to change it?

A. Deschildre^{a,*}, C. Delvart^a, B. Catteau^b, C. Thumerelle^a, C. Santos^a

^a Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, clinique de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU, avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille cedex, France

^b Unité de dermatologie pédiatrique, clinique de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU, 59037 Lille cedex, France

Résumé

La marche atopique fait référence à l'histoire naturelle des maladies allergiques, et plus particulièrement aux liens entre dermatite atopique, rhinite et asthme. Cette notion est corroborée par les données d'études longitudinales de cohorte et soutenue par les données fondamentales comme celles concernant la filagrine. La marche atopique n'est pas inéluctable mais touche certaines populations. Il paraît donc important de définir des phénotypes à risque. Différentes interventions visant à modifier la marche atopique ont été évaluées. Seule l'immunothérapie spécifique dans la rhinite allergique a jusqu'alors montré des résultats intéressants sur la survenue d'un asthme.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Marche atopique ; Allergie ; Asthme ; Eczéma ; Rhinite ; Prévention ; Enfant

Abstract

Atopic march describes the progression of atopic disorders and the link between eczema, allergic rhinitis and asthma. Longitudinal studies as well as physiopathologic data (filagrin mutation for example) support this theory. However, atopic march is observed in certain children. Identifying these children and defining "at risk" phenotype is a matter of debate. Intervention studies for interrupting the atopic march generally have not reported any long-term benefit. Encouraging results on the risk of developing asthma in children with hay fever treated with immunotherapy are reported.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Atopic march; Allergy; Asthma; Eczema; Rhinitis; Allergy; Prevention; Child

Le clinicien observe régulièrement le passage d'une maladie allergique à l'autre, par exemple, de l'eczéma ou de la rhinite à l'asthme. On parle de marche atopique (MA), notion étayée par les données des cohortes. Cette MA, est-elle inéluctable et peut-on la modifier ? Après avoir revu les données récentes concernant la MA, nous verrons quelles mesures ou traitements ont été proposés pour la modifier et leur efficacité.

1. Les preuves de la marche atopique par les études épidémiologiques

Différents travaux réalisés sur des cohortes ont permis d'évaluer la marche allergique, de l'exposition à la sensibilisa-

tion puis à l'allergie, et le passage d'une maladie à l'autre. Ainsi, à partir de la cohorte allemande MAS (1314 nouveaux-nés, dont 499 ayant un terrain familial ou personnel d'atopie), Lau et al. confirmaient le rôle du niveau d'exposition aux acariens dans les premiers mois de vie sur la survenue d'une sensibilisation [1]. Dans la même étude, les auteurs montraient que le risque d'asthme était lié à l'acquisition d'une sensibilisation, sans toutefois de lien entre ce risque et le niveau d'exposition aux acariens. Illi et al., à partir de la même cohorte, montraient toutefois l'impact de la charge allergénique (acariens, chat, chien), faible ou forte, sur la fonction respiratoire à sept ans [2]. Ainsi, le VEMS et les débits distaux étaient significativement plus bas chez les enfants sensibilisés avant l'âge de trois ans et fortement exposés. Lodrup Carlsen et al., à partir de la cohorte norvégienne ECA (410 enfants de deux ans, en population générale) ont aussi montré que « la force » de la sensibilisation était importante,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : adeschildre@chru-lille.fr (A. Deschildre).

notamment chez les garçons, mais aussi la sévérité des manifestations de la petite enfance dans le risque de développer un asthme à dix ans [3].

Pour le clinicien, la MA est caractérisée par le passage d'une maladie allergique à l'autre. Cela a été observé pour la dermatite atopique (DA). Sur une cohorte australienne (8583 enfants de sept ans évalués régulièrement depuis 1968), Burgess et al. ont rapporté que la DA de l'enfant constituait un facteur de risque d'asthme, y compris à l'âge adulte [4] ! Ce constat est partagé par la méta-analyse de Van der Hulst qui rappelle toutefois que la DA est suivie d'un asthme dans un cas sur trois seulement (OR : 2,14 ; 1,67–2,75) [5]. D'autres études ont montré le passage de la rhinite à l'asthme. C'est le cas dans la cohorte MAS. Rochat et al. ont observé que la rhinite, à condition d'être allergique, diagnostiquée avant cinq ans (25 % des 699 enfants évalués jusqu'à 13 ans) était un facteur de risque de développer un asthme entre cinq et 13 ans (OR : 3,82–41,5 % des nouveaux cas d'asthme observés chez les enfants ayant cet antécédent) [6].

Il faut nuancer ces résultats, car le lien entre exposition et sensibilisation n'a pas été confirmé par toutes les études de cohorte [7]. En outre, d'autres facteurs interviennent dans la MA comme le profil persistant et la nature des sensibilisations, ou les antécédents familiaux d'asthme et de maladie allergique [8]. À partir des données de la cohorte de Tucson, Castro-Rodriguez et al. ont développé, pour les nourrissons siffleurs, un index prédictif d'évolution vers un authentique asthme allergique. À côté de la sensibilisation aux aéroallergènes, ils considéraient comme critères majeurs les antécédents d'asthme chez les parents et un diagnostic médical de DA [9]. On pressent donc la notion de phénotype dans l'histoire naturelle des maladies allergiques. La MA n'est pas inéluctable. Il importe maintenant de mieux déterminer ces populations à risque pour cibler les mesures préventives.

2. En faveur de la marche atopique : la filagrine

La filagrine est une protéine de la barrière cutanée qui joue un rôle essentiel dans la formation du stratum cornéum. Une altération de la barrière cutanée liée à certaines mutations pourrait favoriser la pénétration cutanée des allergènes et l'interaction avec les cellules présentatrices, et donc participer au développement des maladies allergiques. Ainsi, Palmer et al., à partir de la cohorte Breathe, ont montré que les patients porteurs de la mutation nulle R501X et développant une DA, étaient à risque d'asthme, dont la sévérité était de surcroît plus importante [10]. Le même constat est réalisé par Marenholz et al. à partir de la cohorte MAS [11]. Les auteurs ont montré, chez les enfants présentant une DA avant trois ans, que l'association d'une mutation nulle pour la filagrine et d'une sensibilisation alimentaire (< trois ans) était associée à un risque d'asthme de 100 %, plus sévère (VEMS/CV à 13 ans significativement abaissé). Cette population, engagée dans la MA, pourrait donc potentiellement bénéficier de mesures préventives.

3. Les données contradictoires et les facteurs modificateurs

Les données contradictoires viennent de l'observation d'une MA « désordonnée », ne respectant pas le cheminement habituel, DA puis expression respiratoire, comme l'ont montré Barberio et al. [12]. D'autres auteurs évoquent plutôt une évolution parallèle de l'allergie et de l'asthme, avec une phase « silencieuse » sur le plan respiratoire mais déjà des anomalies fonctionnelles (hyperréactivité bronchique, obstruction) alors que l'eczéma est déjà diagnostiqué [13].

Des travaux illustrent l'importance des interactions entre le terrain génétique et l'environnement. Ainsi, Celedón et al. ont évalué le risque de maladie respiratoire allergique en regard de l'exposition aux acariens et aux endotoxines (premier trimestre de vie) [14]. Si l'exposition à des concentrations élevées d'acariens augmente le risque d'asthme, de façon significative, les auteurs ont montré que la charge en endotoxines agissait comme facteur protecteur, rejoignant la théorie hygiéniste.

4. Peut-on modifier la marche atopique ?

Il faut d'abord rappeler les résultats négatifs des études qui se sont intéressées aux modifications de l'environnement ou de l'alimentation comme l'introduction des pré- ou probiotiques [15]. Les modalités de la diversification alimentaire sur le risque allergique sont aujourd'hui discutées. G. Lack et al. ont lancé en Grande-Bretagne la LEAP *study* [16]. Leur objectif est d'analyser, chez des enfants sensibilisés à l'œuf et/ou atteint d'une DA sévère, l'impact du moment de l'introduction dans l'alimentation de l'arachide sur le risque de développer une allergie à cet aliment et/ou une maladie allergique (640 enfants âgés en moyenne de 7,8 mois). Les inclusions se sont terminées en 2009 et les premiers résultats attendus en 2013...

Les études d'intervention thérapeutique ont d'abord concerné les antihistaminiques [17,18]. Un traitement prolongé par cétirizine (18 mois) ne permet pas de réduire l'incidence de l'asthme chez les enfants atopiques (antécédents familiaux et DA), sensibilisés et asymptomatiques sur le plan respiratoire (étude ETAC, puis EPAAC). La première étude ETAC avait laissé supposer un effet de la cétirizine en prévention du développement de l'asthme dans un sous-groupe de nourrissons atteints de DA et sensibilisés aux aéroallergènes (acariens et surtout pollens de graminées) [17]. Ce résultat n'a pas été confirmé par EPAAC [18]. L'impact des corticoïdes inhalés sur l'histoire naturelle de l'asthme a fait l'objet de divers travaux (PAC, PEAK, IFWIN) [19–21]. Si les critères d'inclusion, les modalités de traitement et le moment de l'évaluation sont différents et peuvent prêter à discussion, les conclusions, négatives, convergent.

En revanche, des études sur la désensibilisation ont montré des résultats intéressants [22]. Ainsi, dans l'étude allemande PAT, 205 enfants présentant une rhinite pollinique ont bénéficié d'une désensibilisation injectable (ITSC) pendant trois saisons polliniques successives et ont été suivis pendant dix ans [23]. Les auteurs ont montré que ce traitement protégeait significativement de l'acquisition d'un asthme (OR : 2,5 ; 1,1–5,9).

Novembre et al. ont observé le même résultat avec la voie sublinguale (ITSL) chez 45 enfants âgés de cinq à 14 ans, présentant une rhinoconjonctivite et monosensibilisés aux graminées (OR : 3,8 ; 1,5–10) [24]. D'autres études ont montré que la désensibilisation protégeait de l'acquisition de nouvelles sensibilisations aux aéroallergènes. Ainsi, Des Roches et al. observaient ce résultat dans une population de 44 enfants traités ou non par ITSC [25]. Plus récemment, Marogna et al., chez 511 adolescents et adultes présentant une rhinite allergique (acariens, pollens), n'observaient de nouvelles sensibilisations que chez 5,9 % des patients traités par ITSL contre 38 % dans le groupe témoin [26]. Une étude européenne est en cours avec la forme « comprimé », évaluant ces différents points chez des enfants âgés de cinq à 12 ans, présentant une rhinite pollinique (graminées), sans asthme (GAP study) [27].

D'autres auteurs se sont intéressés à la prévention de l'asthme et de l'allergie chez des nourrissons atteints de DA. Ainsi, dans l'étude SAM, il s'agit d'évaluer chez 1091 nourrissons (âge moyen : 7,8 mois) atteints de DA légère à modérée évoluant depuis moins de trois mois l'impact d'un traitement par pimecrolimus crème versus dermocorticoïdes sur le risque d'asthme à l'âge de six ans [28]. L'étude GPAC s'adresse, quant à elle, aux nourrissons (18 à 30 mois) présentant une DA et une allergie alimentaire, dans un contexte d'atopie familiale, sans asthme ni sensibilisation aux aéroallergènes. L'objectif est d'évaluer l'impact d'un traitement par voie sublinguale d'un mélange d'allergènes (acariens, chat, graminées), délivré pendant un an, sur l'acquisition de sensibilisations et/ou d'un asthme dans les trois années qui suivent [29].

5. Conclusion

Si la MA existe, elle est complexe et influencée par différents facteurs. Il paraît important d'avancer dans la connaissance des critères identifiant les enfants s'engageant dans une authentique MA. Mieux identifier les caractéristiques phénotypiques associées à une progression des manifestations allergiques est une priorité afin de cibler les populations susceptibles de bénéficier d'une prévention et/ou d'un traitement précoce.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392–7.
- [2] Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–70.
- [3] Lødrup Carlsen KC, Söderström L, Mowinckel P, Håland G, Pettersen M, et al. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy* 2010;65:1134–40.

- [4] Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008;22:280–5.
- [5] van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:565–9.
- [6] Rochat MK, Illi S, Ege MJ, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1170–5.
- [7] Torrent M, Sunyer J, Garcia R, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:446–53.
- [8] Illi S, von Mutius E, Lau 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.
- [9] Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403–6.
- [10] Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:64–8.
- [11] Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, 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.
- [12] Barberio G, Pajno GB, Vita D, et al. Does a “reverse” atopic march exist? *Allergy* 2008;63:1630–2.
- [13] Tepper RS, Llapur CJ, Jones MH, et al. Expired nitric oxide and airway reactivity in infants at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:760–5.
- [14] Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144–9.
- [15] Ozdemir O. Any benefits of probiotics in allergic disorders? *Allergy Asthma Proc* 2010;31:103–11.
- [16] Du Toit G, Roberts G, Sayre P, et al. Induction of tolerance through early introduction of peanut in high-risk children, the Leap study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl. 1):AB22.
- [17] Warner JO, ETAC Study Group. Early treatment of the atopic child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929–37.
- [18] Wahn U, Warner J, Simons FE, et al. E antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:332–6.
- [19] Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A, IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754–62.
- [20] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985–97.
- [21] Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998–2005.
- [22] Halken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(Suppl. 19):60–70.
- [23] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943–8 [M].
- [24] Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–7.
- [25] Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450–3.

- [26] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205–10.
- [27] Grasax Asthma Prevention (GAP) study. Clinicaltrials.gov. Identifier: NCT01061203.
- [28] Boguniewicz, Schneider L, Leung D, Hultsch T, Spergel J. The allergic profile of infants in the SAM Study: a large longitudinal study of development of asthma and allergies in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:S209.
- [29] Global Prevention of asthma in Children (GPAC) study. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00346398.