

Comprendre la marche atopique pour mieux intervenir



J.-D. Bouaziz

Service de Dermatologie (AP-HP) et INSERM 1342
Hôpital Saint-Louis, PARIS

RÉSUMÉ : La marche atopique décrit la succession au cours de la vie de maladies atopiques dont l'ordre chronologique le plus classique est l'allergie alimentaire puis la dermatite atopique (DA), puis l'asthme et enfin la rhinite allergique.

L'hyperperméabilité des barrières épithéliales et l'hyperimmunité de type 2 sont des composantes communes à ces maladies. L'exposition aux microbes, un allaitement au cours des premiers mois, l'utilisation d'émollients et une diversification alimentaire précoce sont des éléments "naturels" qui pourraient prévenir ces maladies.

Le traitement précoce de la DA par des systémiques efficaces et tolérogènes pourrait guérir la DA et prévenir d'autres maladies atopiques : on parle alors de médicaments "modificateurs de maladies".

POINTS FORTS

- La marche atopique, c'est l'allergie alimentaire puis la dermatite atopique (DA), puis l'asthme et enfin la rhinite allergique.
- Une DA sévère avant un an augmente le risque de développer d'autres comorbidités atopiques.
- Certains systémiques donnés tôt pour traiter les DA modérées à sévères (anti-Th2, anti-JAK, anti-OX40/OX40L) pourraient prévenir l'apparition d'autres comorbidités atopiques.



©chansitr@Stock

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



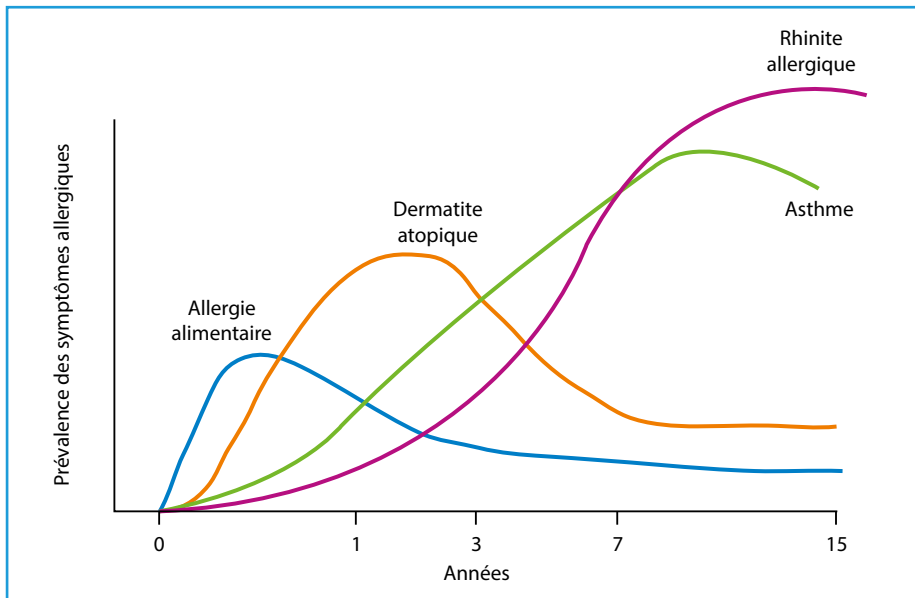


Fig. 1 : Interconnection des diverses maladies atopiques tout au long de la vie d'un patient

La marche atopique représente un phénomène épidémiologique qui décrit comment diverses maladies atopiques s'interconnectent tout au long de la vie d'un patient. Ces affections comprennent l'asthme, la dermatite atopique (DA), la rhinite allergique et les allergies alimentaires, qui suivent généralement un schéma évolutif prévisible. La séquence la plus courante commence par une DA dans la petite enfance, évolue vers l'asthme, puis la rhinite allergique (**fig. 1**).

Cependant, cette progression n'est pas absolue. Des variations dans la séquence peuvent survenir en fonction des facteurs individuels du patient et des influences environnementales. Comprendre cette progression prélude à l'adoption de stratégies de prévention et d'intervention précoce susceptibles d'arrêter ou de modifier la trajectoire de la maladie.

■ Principes physiopathologiques

La marche atopique commence par une étape cruciale : l'exposition à un allergène ou le premier épisode de sensibilisation dans la vie d'un patient. Cette exposition déclenche une cascade d'événements immunologiques qui constituent le fondement de toutes les

manifestations atopiques ultérieures. Le processus commence par l'activation de déclencheurs des cellules épithéliales, entraînant la libération de lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) et de facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Ces molécules agissent comme de puissants facteurs chimiotactiques pour les cellules dendritiques, qui induisent ensuite l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium. Cette activation immunitaire initiale prépare le terrain pour l'interaction complexe entre divers types de cellules et médiateurs moléculaires qui caractérisent la progression de la marche atopique.

Les cellules dendritiques internalisent les allergènes par le biais de leurs récepteurs IgE à haute affinité (Fc ϵ RI). Elles migrent vers les ganglions lymphatiques. Là, elles interviennent dans l'activation des lymphocytes T naïfs. Ce processus entraîne la différenciation des lymphocytes T en deux voies distinctes. Les cellules Th1 libèrent de l'IL2 et de l'interféron gamma (IFN- γ). Les cellules Th2 libèrent de l'IL4, déclenchant des réponses allergiques.

Une diminution de la réponse Th1 et une augmentation de la réponse Th2 avec libération d'IL5 et d'IL13 résultent du dysfonctionnement de la barrière cutanée

(en particulier lié à des mutations de la filaggrine). Cela déclenche une infiltration éosinophile accrue avec hyperproduction d'IgE, créant un cycle d'inflammation qui s'autopérpétue.

La filaggrine est l'une des protéines les plus importantes dans la pathogenèse de la marche atopique. Produite dans la couche cornée de l'épiderme, cette protéine joue un rôle essentiel dans la formation de la barrière protectrice de la peau. Elle empêche la perte d'eau et bloque l'entrée des microbes dans les couches profondes de la peau. Des découvertes récentes indiquent que le maintien et la réparation de la barrière épidermique chez les nourrissons atteints de DA pourraient prévenir le développement ultérieur de l'asthme, soulignant l'importance cruciale de la protection précoce de la barrière cutanée.

La TSLP fonctionne comme une interleukine de type IL7 produite dans plusieurs tissus, notamment la peau, l'intestin, les poumons et le thymus. Cette molécule joue un rôle crucial dans l'orchestration de l'inflammation allergique par le biais de plusieurs mécanismes clés. La TSLP contribue à l'activation des cellules dendritiques sans nécessiter de molécules allergènes, favorise la différenciation Th2 et régule à la hausse les réponses allergiques par l'activation des mastocytes dans l'épithélium nasal. Cela conduit directement au développement d'une rhinite allergique et perpétue la progression de la marche atopique [1].

■ Considérations cliniques

Plusieurs phases sont décrites au cours de la DA... De la naissance à 2 ans : papules et vésicules érythémateuses apparaissant sur le visage, accompagnées d'un prurit intense, d'un œdème, d'un suintement et de croûtes. De 2 ans à la puberté : papules et plaques lichénifiées représentant une maladie chronique. De la puberté à l'âge adulte : atteinte des plis de flexion, du visage, du cou, du haut des bras, du dos et des extrémités. **La progression à travers ces phases démontre la nature évolutive de la DA**, chaque stade présentant

des caractéristiques cliniques distinctes mais parfois intriquées.

Le développement de l'asthme dans le cadre de la marche atopique implique une interaction complexe entre des facteurs de risque et des facteurs de protection, notamment l'hygiène, les infections, la pollution atmosphérique, l'exposition aux allergènes, les pratiques d'allaitement, les facteurs génétiques, la nutrition et l'obésité. Ces facteurs façonnent collectivement les tendances mondiales en matière d'allergies respiratoires. L'asthme se caractérise par plusieurs signes :

- Une hyperréactivité des voies respiratoires, un essoufflement, une respiration sifflante entraînant une limitation chronique du débit d'air, une diminution de la fonction pulmonaire.
- Un faible volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), une augmentation de l'infiltration d'éosinophiles et de Th2 dans le tissu bronchique.
- Une fraction élevée d'oxyde nitrique expiré (FeNO) est un marqueur de l'inflammation des voies respiratoires inférieures prédisant l'apparition de l'asthme.

La rhinite allergique se manifeste par une rhinorrhée aqueuse, une obstruction nasale, des démangeaisons nasales et des éternuements. Comme l'asthme, la rhinite allergique peut être classée en différentes catégories selon la gravité des symptômes et leur impact sur la qualité de vie. Cela va de légère, ou modérée, à sévère. Une prise en charge optimale réclame des thérapeutiques adaptées.

L'allergie alimentaire représente une composante cruciale de la marche atopique, avec une incidence maximale à l'âge de 2 ans. L'allergie au lait de vache constitue un facteur de risque particulièrement important pour le développement de l'asthme, de la rhinoconjonctivite et de l'eczéma chez les enfants prédisposés. Les manifestations cliniques apparaissent généralement dans les deux heures suivant l'ingestion des aliments et comprennent l'urticaire, l'œdème de Quincke, les vomissements ou l'anaphylaxie. Les aliments déclencheurs courants sont les

arachides, le lait de vache et les œufs, bien que la sensibilité individuelle varie considérablement.

D'autres symptômes peuvent inclure un prurit pharyngé, de l'urticaire généralisée, un œdème du visage, des symptômes gastro-intestinaux, une congestion nasale et une détresse respiratoire. L'allaitement maternel à long terme, associé à l'introduction précoce de blé, de seigle, d'avoine, de céréales d'orge, de poisson et d'œufs à un moment précis, protège contre le développement de l'asthme et de la rhinite allergique de la naissance à l'âge de cinq ans [2].

Histoire naturelle de la marche atopique

Il en existe plusieurs voies.

- Voie classique : la DA évolue vers l'asthme et la rhinite allergique.
- Voie inverse : l'asthme se développe d'abord, puis la DA apparaît.
- Voie directe : l'asthme évolue vers la rhinite sans présence de DA.

L'allergie alimentaire est un facteur de risque associé dans les trois voies et peut être présente à n'importe quelle phase de la marche atopique. **La prévalence de la DA varie de 7 à 30 % chez les enfants et de 2 à 10 % chez les adultes.** La DA et les allergies alimentaires atteignent leur incidence maximale au cours des deux premières années de vie, tandis que la sensibilisation aux allergènes inhalés reste rare pendant cette période.

À la fin de l'enfance, la prévalence de la DA et des allergies alimentaires diminue, tandis que celle de l'asthme et de la rhinite allergique augmente. La présence d'une DA précoce (< 1 an) est un facteur de développement d'autres maladies atopiques. La marche atopique présente une forte concentration familiale avec des schémas héréditaires distincts pour différents composants. Les parents asthmatiques donnent naissance à des enfants quatre fois plus susceptibles de développer une allergie alimentaire, ce

qui illustre la forte composante génétique des maladies atopiques. L'allergie alimentaire elle-même est associée à un risque six fois plus élevé de développer de l'asthme par rapport aux patients ne souffrant d'aucune allergie alimentaire.

Ce schéma de risque interconnecté souligne la nature systémique des maladies atopiques et l'importance des antécédents familiaux dans l'évaluation des risques. Les pays développés semblent avoir atteint un plateau en matière d'incidence de l'asthme, tandis que les pays en développement continuent d'enregistrer des taux croissants de maladies atopiques. Cette disparité reflète les différences entre les régions en termes d'urbanisation, d'industrialisation, de mode de vie, de latitude et de gravité des maladies [3].

Existe-t-il des pistes pour prévenir la marche atopique ?

Une méta-analyse a révélé que la supplémentation en probiotiques avait un effet protecteur contre la DA, mais que seule la supplémentation prénatale et postnatale combinée entraînait une réduction significative. La plupart des experts ne recommandent actuellement pas la supplémentation en probiotiques en raison de preuves contradictoires.

Compte tenu de l'importance du dysfonctionnement de la barrière cutanée dans la DA et les allergies alimentaires, plusieurs études ont exploré le renforcement de la barrière cutanée par des émollients comme prévention primaire. Les premiers essais ont montré des résultats prometteurs **avec un traitement quotidien par émollients chez les nouveau-nés à haut risque, entraînant une réduction de 50 % du risque relatif d'incidence de la DA.**

L'allaitement maternel pourrait théoriquement prévenir la DA et les allergies alimentaires grâce à plusieurs mécanismes : réduction de l'exposition aux protéines alimentaires allergènes, prévention des infections susceptibles de déclencher une maladie atopique et développement du système immunitaire grâce

à des facteurs immunomodulateurs. L'allaitement maternel pendant trois ou quatre mois peut réduire l'incidence de la DA chez les enfants de moins de 2 ans. Cependant, des périodes d'allaitement plus longues n'apportent pas d'avantages supplémentaires. De même, les preuves d'effets directs sur les allergies alimentaires restent insuffisantes.

L'hypothèse hygiéniste suggère qu'une exposition réduite aux microbes pendant la petite enfance contribue au développement des maladies atopiques. Des études ont montré que l'augmentation de la taille de la famille, l'exposition aux endotoxines domestiques et la présence d'animaux domestiques sont associées à une réduction de l'incidence de la DA.

Plusieurs études ont mis en évidence des associations entre la carence en vitamine D et les maladies allergiques. La prévalence des maladies allergiques est plus élevée dans les régions où l'exposition au soleil est réduite, et les personnes nées en automne ou en hiver présentent des taux plus élevés d'allergies alimentaires et de DA. La vitamine D joue un rôle important dans la fonction de barrière épithéliale, la cicatrisation des plaies et la modulation du système immunitaire. Cependant, des revues récentes concluent que les preuves de l'efficacité de la vitamine D dans la prévention des maladies allergiques sont "très peu fiables".

De vastes études écologiques ont montré que la dureté de l'eau est associée à une augmentation de la prévalence de l'eczéma. L'eau dure contient des niveaux élevés de minéraux tels que le calcium et le magnésium, qui peuvent interagir avec les savons pour former des tensioactifs qui se lient à la peau et provoquent une perturbation de la barrière cutanée.

L'immunothérapie allergénique consiste à administrer des allergènes pendant plusieurs années afin d'induire une tolérance immunitaire. Bien qu'elle soit efficace pour traiter les maladies allergiques établies, son rôle dans la prévention primaire reste limité et n'est en fait pas recommandé.

Un traitement systémique précoce peut intervenir dans la "marche atopique" composite qui entraîne la progression de la DA. Cela inclut les traitements systémiques actuels (anticorps monoclonaux IL13, IL4/IL13, inhibiteurs de JAK) et futurs (bloqueurs de la voie OX40/ligand OX40). Une telle stratégie thérapeutique pourrait moduler l'évolution naturelle, en ciblant le dérèglement immunitaire et, en fin de compte, l'inflammation qui caractérise la maladie, même à un stade précoce. Néanmoins, des essais plus approfondis et à plus long terme, couvrant différentes cohortes d'âge et différents degrés de gravité de la maladie, sont nécessaires pour valider cet effet et confirmer si les produits biologiques

peuvent corriger de manière cohérente et durable le déséquilibre immunitaire inhérent à l'inflammation de type 2 [4, 5].

Bibliographie

1. PALLER AS, SPERGEL JM, MINA-OSORIO P *et al.* The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:46-55.
2. HILL DA, SPERGEL JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018;120:131-137.
3. CHOI UE, DENG J, PARTHASARATHY V *et al.* Risk factors and temporal associations of progression of the atopic march in children with early-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:732-740.
4. BAWANY F, BECK LA, JÄRVINEN KM. Halting the march: primary prevention of atopic dermatitis and food allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:860-875.
5. VAKIRLIS E, GREGORIOU S, BAKIRTZI K *et al.* Insights into early systemic treatment in atopic dermatitis: scientific facts and practical considerations. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024;14:563-568.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.