

## Mises au point interactives – Dermatologie pédiatrique



**F. BORALEVI**  
Unité de Dermatologie  
Pédiatrique,  
Hôpital Pellegrin-Enfants,  
CHU, BORDEAUX.

La dermatite atopique (DA) est chronologiquement la première marche des manifestations atopiques, comprenant l'asthme, la rhino-conjonctivite allergique et les allergies alimentaires. La prévalence des allergies alimentaires est élevée chez l'atopique. Pour autant, le lien entre ces deux entités demeure peu clair, notamment par manque de données de qualité sur un éventuel lien de causalité, ce qui laisse libre cours à des débats parfois enflammés et à des prises en charge très variées. L'objectif de cette mise au point sur l'allergie alimentaire au cours de la DA est de souligner ce qui est clairement établi, de discuter ce qui est encore à démontrer et d'éclairer ce nouveau paradigme où la DA apparaît comme un véritable facteur favorisant les allergies alimentaires.

### Un lien épidémiologique

De nombreuses études se sont intéressées à la prévalence des allergies alimentaires chez les patients atteints de DA. Toutes ces études ont montré que la prévalence des allergies alimentaires est nettement plus élevée chez les patients atteints de DA que dans la population générale. Prenons l'exemple en France du travail réalisé par Fabienne Rancé (publié par son équipe en 2014), montrant, dans une cohorte de 386 enfants atteints de DA, une prévalence des allergies alimentaires de 17,8 %, prévalence évaluée par la même équipe à 4,7 % en population générale pédiatrique [1, 2]. Dans cette étude, les principales allergies identifiées étaient, par fréquence décroissante, l'œuf, l'arachide, le lait de vache, la noisette et la moutarde. Les facteurs de risque de déve-

## Dermatite et allergie alimentaire, quel est le véritable lien ?

opper une allergie alimentaire étaient le début précoce de la DA et sa gravité. En effet, la prévalence des allergies alimentaires était de 13 % dans les formes mineures de DA, de 27 % dans les formes modérées et de 43 % dans les formes sévères [1]. Il n'y avait, en revanche, aucun lien avec l'allaitement maternel ou artificiel ni avec l'âge de diversification. Ces données ont été largement confirmées dans d'autres séries, comme l'a montré la revue systématique publiée récemment par l'équipe de Carsten Flohr à Londres. À partir de 66 études sélectionnées, ce travail a montré qu'**à l'âge de 3 mois, le risque d'avoir une allergie alimentaire est en moyenne 6 fois plus élevé chez les enfants atteints de DA** [3].

La distinction entre allergie (signes cliniques déclenchés par l'ingestion d'aliments) et sensibilisation aux aliments (tests cutanés et/ou RASTs positifs, indépendamment de la symptomatologie clinique) est importante à considérer, tant pour la lecture de ces études que dans la pratique quotidienne. Chez les patients atteints de DA, un peu plus de 15 % ont une allergie à au moins 1 aliment, et plus de 50 % sont sensibilisés à au moins 1 aliment. Et lorsque l'on interroge les patients sur les allergies qu'ils pensent avoir (avant tout test ou anamnèse médicale précise), ces chiffres sont encore bien plus élevés et les allergènes suspectés par les patients eux-mêmes (lait, gluten, chocolat...) sont bien différents de ceux que l'on retrouve lors d'explorations bien menées [4].

Le lien épidémiologique entre DA et allergie alimentaire est indiscutable, mais y-a-t-il un lien de causalité ? Et dans quel sens s'établit ce lien ? En d'autres termes, les allergies alimentaires favorisent-elles la DA ou est-ce la DA qui favorise les allergies alimentaires ?

### Les allergies alimentaires favorisent les poussées de DA

C'est une hypothèse très répandue. Les patients sont nombreux à espérer que de simples manipulations diététiques pourraient réduire leur eczéma ou même le faire disparaître (ils sont poussés en ce sens par les avis de la famille ou du voisinage, plus largement aujourd'hui par les blogs où l'on généralise à propos d'un cas). Pourtant, les études allant dans ce sens sont peu nombreuses et ont un faible niveau de preuve. Parmi elles, citons ce travail (un peu ancien), mené en double aveugle et en *cross over* et évaluant l'impact de l'éviction de l'œuf et du lait de vache : moins de 20 % des patients avaient eu une amélioration clinique de leur eczéma (résultat non significatif statistiquement compte tenu du faible effectif) [5]. La revue systématique, menée par l'équipe de HC Williams il y a quelques années, avait pu identifier 9 études randomisées évaluant l'effet d'une éviction alimentaire (principalement lait et/ou œuf) sur les signes de DA [6]. Seule une étude était "positive", montrant une réduction de l'étendue (de 19,6 à 10,9 %) et de la sévérité des lésions dans le groupe ayant mené une éviction de l'œuf durant 4 semaines [7]. Les effectifs étaient, là-encore, faibles et les biais nombreux.

Il est néanmoins très probable que la consommation de certains aliments puisse, du moins de façon marginale chez quelques patients, contribuer à une exacerbation ou à un entretien des lésions. C'est dans notre expérience ce que nous avons pu observer chez près de 10 % des enfants allergiques à un aliment et surveillés en hospitalisation pour un test de provocation orale (données non publiées). Des études de qualité sur cette question seraient utiles.

## La dermatite atopique favorise les allergies alimentaires

Cette hypothèse est désormais étayée de travaux de qualité démontrant le lien causal entre la DA (notamment la perméabilité de barrière épidermique qui caractérise la DA) et le développement des allergies alimentaires.

Le phénomène a d'abord été considéré comme anecdotique, survenant pour des protéines alimentaires appliquées de façon inappropriée sur la peau, comme l'arachide ou l'avoine.

Concernant l'arachide, l'équipe de *Gideon Lack* à Londres avait en effet montré un risque significatif de devenir allergique à l'arachide chez les enfants ayant appliqué sur la peau une préparation émoullissante contenant de l'huile d'arachide, avec un impressionnant risque relatif de 6,8 (IC 95 % : 1,4-32,9). [8].

Quelques années plus tard, notre équipe montrait des résultats comparables chez les enfants ayant appliqué des émoullissants contenant des protéines intactes d'avoine [9]. Ces émoullissants contenant des protéines alimentaires intactes n'existent plus aujourd'hui.

Dans ces 2 exemples, si la voie de sensibilisation était cutanée, les conséquences d'une ingestion chez les enfants exposés oralement étaient plus générales, avec un risque d'anaphylaxie.

Ce concept de sensibilisation percutanée à des aliments a également été confirmé par des études menées chez la souris, montrant qu'il est possible d'induire la production d'IgE spécifiques anti-ovalbumine lorsqu'on applique de l'ovalbumine sur leur peau lésée [10].

Plus récemment, à partir de travaux épidémiologiques de grande qualité, a émergé l'idée que ce phénomène de sensibilisation percutanée pourrait être le principal mécanisme de survenue

des allergies alimentaires chez l'enfant. La démonstration tient aujourd'hui en 3 étapes :

### 1. Les sensibilisations alimentaires sont plus fréquentes si la barrière cutanée est altérée

On doit cette première étape à une étude britannique menée par *Carsten Flohr* à partir d'une cohorte de 619 nourrissons recevant un allaitement maternel [11]. Près de 25 % de ces nourrissons développaient une DA et 5,5 % une allergie alimentaire. La perméabilité de la barrière était évaluée par la mesure de la perte insensible en eau (PIE) à l'âge de 3 mois. La prévalence des sensibilisations alimentaires était évaluée par la pratique de *prick-tests* cutanés pour un panel d'aliments (lait, œuf, poisson, blé, arachide, sésame). L'analyse des données révélait une association significative entre PIE élevée à 3 mois et *prick-tests* alimentaires positifs, avec un odds ratio de 3,26 (IC 95 % : 1,61-6,62 ; p = 0,001). Cette association était encore plus nette en cas de DA associée, et ce d'autant plus que la DA était plus sévère.

### 2. L'altération précoce (néonatale) de la barrière détermine le risque de développer une allergie alimentaire

Cette seconde étape vient d'une autre équipe britannique, cette fois-ci irlandaise et écossaise, qui a suivi pendant 2 ans une cohorte de 1903 nouveau-nés [12]. L'originalité de cette étude est d'avoir pu évaluer la qualité de la barrière épidermique en période néonatale par la mesure de la PIE au 2<sup>e</sup> jour de vie. L'autre qualité de ce travail est d'avoir pu étudier non seulement la sensibilisation alimentaire par la réalisation de *prick-tests* cutanés (lait, œuf, arachide, morue, blé, soja), mais également la prévalence des allergies alimentaires par la pratique de tests de provocation orale.

Le principal résultat de cette étude est que la PIE élevée au 2<sup>e</sup> jour de vie est un puissant facteur prédictif d'allergie ali-

mentaire durant la période nourrisson-âge de 2 ans, avec un odds Ratio de 4,1 (IC 95 % : 1,5-4,8).

À ces travaux démontrant que les allergies alimentaires surviennent préférentiellement chez l'enfant dont la barrière est primitivement altérée, il faut associer les études montrant que la peau des enfants est quotidiennement et durablement exposée à des poussières d'aliments variés (retrouvés jusque dans les literies), ce qui pourrait contribuer au développement de sensibilisation percutanée, notamment pour les aliments courants, avant même l'âge de la diversification [13].

### 3. La prédisposition génétique aux allergies alimentaires implique surtout des gènes de la barrière épidermique

Nouvelle étape dans la démonstration d'un lien de causalité entre DA (ou anomalie de barrière) et allergies alimentaires, une étude d'association génétique pangénomique (*genome-wide association study*) a été menée afin d'identifier des facteurs génétiques de susceptibilité aux allergies alimentaires [14].

Un séquençage à haut-débit a ainsi été réalisé chez 497 patients identifiés comme allergiques à au moins un aliment (confirmé par un test de provocation orale), et chez 2 387 témoins non allergiques.

Au total, 4 principales régions géniques ont été identifiées comme associées à la survenue d'allergies alimentaires, le gène de la filaggrine, le *cluster* des protéases à sérine (SERPINB) exprimées dans l'épiderme, un *locus* sur le chromosome 11 déjà signalé comme associé au risque de développer une DA et le *cluster* des cytokines.

Une étape à venir, très attendue, concerne la prévention du développement des allergies alimentaires par la protection de la barrière épidermique par l'application d'émoullissants quotidiens systématiques durant les 6 premiers mois de vie.

## Mises au point interactives – Dermatologie pédiatrique

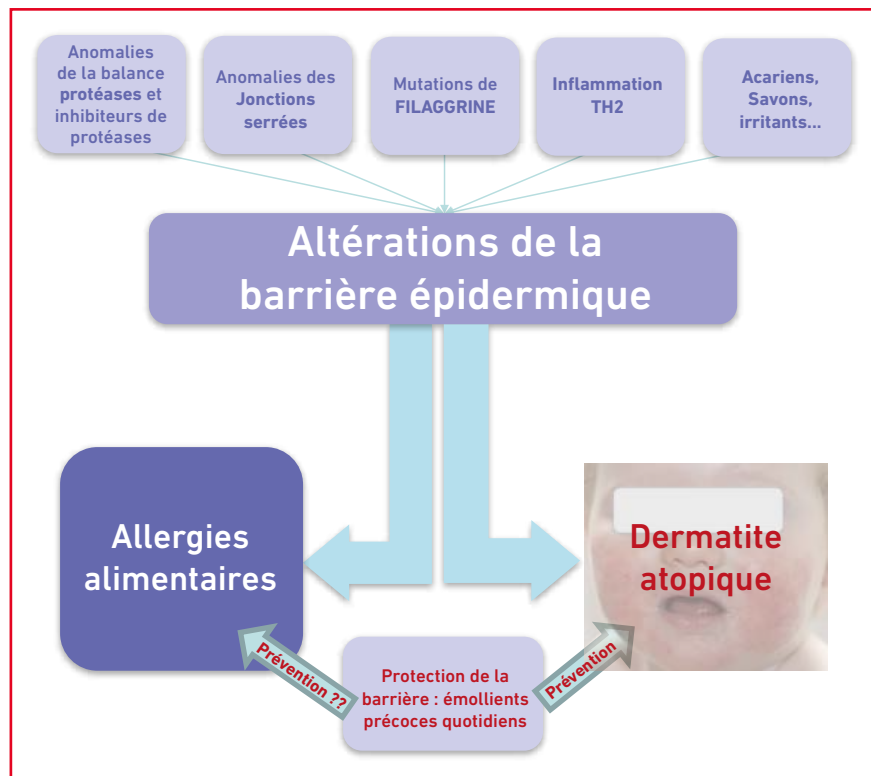


Fig. 1.

De telles études sont en cours et ont montré pour l'instant un effet préventif significatif sur le risque de développer une DA [15]. Attendons de voir si cela fonctionne aussi pour la prévention des allergies alimentaires.

### À l'origine, l'altération de la barrière épidermique

L'altération de la barrière épidermique en cause dans ces phénomènes de sensibilisation percutanée implique des mécanismes multiples de mieux en mieux connus (**fig. 1**) :

- les altérations constitutionnelles de production de filaggrine, par mutation du gène de la filaggrine (porté par le chromosome 1 au sein du *cluster* de différenciation épidermique) ;
- les anomalies constitutionnelles des jonctions serrées (*tight junctions*), avec notamment des mutations identifiées des protéines Claudine 1 ;

- le déséquilibre de la balance protéases/ inhibiteurs de protéases épidermiques, notamment par déficit primitif en inhibiteur (de type LEKTI) ;

- les agressions environnementales, par exemple l'activité protéasique propre des acariens communs, l'augmentation de l'activité protéasique intrinsèque (KLK5 et KLK7) par l'usage de savons et autres produits locaux à pH élevé, le rôle du carbonate de calcium élevé dans certaines eaux de ville ;

- et l'inflammation TH2 caractérisant la DA, capable de réduire significativement la production de filaggrine, indépendamment du génotype sauvage ou muté du gène de la filaggrine.

Ces altérations, isolées ou associées, souvent représentées schématiquement comme un mur de brique altéré, sont à l'origine du concept de dysbiose où la perméabilité accrue de l'épiderme est le facteur inaugural et déterminant dont les conséquences sont le passage facilité des

allergènes et irritants, le développement d'un microbiome spécifique, et l'activation d'une immunité de barrière (TSLP, IL-25, IL-33) et d'une inflammation TH2 impliquant plusieurs types cellulaires.

### En pratique

La pratique systématique de tests allergologiques (cutanés ou sériques) à la recherche d'une allergie alimentaire n'est pas à recommander en l'absence d'éléments anamnestiques évocateurs (urticaire, œdème labial, troubles digestifs... déclenchés par la consommation de certains aliments). Les évictions alimentaires "pour voir" sont aussi à éviter.

Les recommandations, y compris chez l'enfant atopique, sont de permettre une diversification alimentaire dès le 4<sup>e</sup> mois. Ces recommandations tiennent notamment compte d'études de qualité ayant montré une moindre prévalence des allergies alimentaires en cas de diversification précoce [16]. Prônée par certains, l'éviction de certains aliments chez la femme enceinte en prévention des allergies alimentaires chez l'enfant à venir est également inutile.

### BIBLIOGRAPHIE

1. MAILHOL C, GIORDANO-LABADIE F, LAUWERS-CANCES V *et al.* Point prevalence and risk factors for food allergy in a cohort of 386 children with atopic dermatitis attending a multidisciplinary dermatology/paediatric allergy clinic. *Eur J Dermatol*, 2014;24:63-69.
2. RANCÉ F, GRANDMOTTET X, GRANDJEAN H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*, 2005;35:167-172.
3. TSAKOK T, MARRS T, MOHSIN M *et al.* Does atopic dermatitis cause food allergy ? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1071-1078.

4. NOSRATI A, AFIFI L, DANESH MJ *et al.* Dietary modifications in atopic dermatitis: patient-reported outcomes. *J Dermatol Treat*, 2017;28:523-528.
5. NEILD VS, MARSDEN RA, BAILES JA *et al.* Egg and milk exclusion diets in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1986;114:117-123.
6. BATH-HEXTALL F, DELAMERE FM, WILLIAMS HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy*, 2009;64:258-264.
7. LEVER R, MACDONALD C, WAUGH P *et al.* Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol*, 1998;9:13-19.
8. LACK G, FOX D, NORTHSTONE K *et al.* Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*, 2003;348:977-985.
9. BOUSSAULT P, LÉAUTÉ-LABRÈZE C, SAUBUSSE E *et al.* Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*, 2007;62:1251-1256.
10. HSIEH KY, TSAI CC, WU CH *et al.* Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin Exp Allergy*, 2003;33:1067-1075.
11. FLOHR C, PERKIN M, LOGAN K *et al.* Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*, 2014 ;134:345-350.
12. KELLEHER MM, DUNN-GALVIN A, GRAY C *et al.* Skin barrier impairment predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1111-1116.
13. BERTELSEN RJ, FAESTE CK, GRANUM B *et al.* Food allergens in mattress dust in Norwegian homes – a potentially important source of allergen exposure. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:142-149.
14. MARENHOLZ I, GROSCHE S, KALB B *et al.* Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy. *Nat Commun*, 2017;8:1056.
15. SIMPSON EL, CHALMERS JR, HANIFIN JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
16. PERKIN MR, LOGAN K, TSENG A *et al.* Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.

---

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