

Les enfants multi-allergiques : qui sont-ils ?

Multi-allergic children: Who are they?

C. Karila ^{*}, P. Scheinmann, J. de Blic

Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants malades, université Paris-Descartes V, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 22 juin 2015 ; accepté le 6 juillet 2015

Résumé

L'enfant multi-allergique réagit à au moins deux allergies, alimentaires et/ou respiratoires ; c'est souvent un enfant présentant plusieurs comorbidités atopiques (dermatite atopique, rhinite allergique, asthme). D'où vient-il ? L'héritabilité de l'allergie est évidente. Outre les déficits en filaggrine, de très nombreux polymorphismes génétiques sont surreprésentés chez les patients allergiques. Mais la génétique n'explique pas tout ; l'environnement moderne urbanisé, caractérisé par une diminution de l'exposition antigénique aux agents infectieux (quasi-disparition des helminthes) et aux substances biologiques environnementales (aliments, antigènes atmosphériques...), participe de l'allergie. Des modifications épigénétiques, transmissibles de génération en génération, en réponse à ce nouvel environnement, sont également constatées chez les patients allergiques. L'environnement, directement, ou par modifications épigénétiques, peut orienter le système immunitaire du fœtus et du nouveau-né prédisposé génétiquement vers un profil allergique Th2. Qui est-il ? Et que devient-il ? La trajectoire de l'enfant multi-allergique débute souvent avec une dermatite atopique. L'altération de la barrière cutanée facilite la multi-sensibilisation ou allergie précoce et sévère, vis-à-vis d'allergènes alimentaires puis respiratoires. Cet enfant vit dans un environnement intérieur riche en allergènes pro-inflammatoires, et notamment en moisissures. L'asthme sera volontiers précoce et sévère avec exacerbations et altération de la fonction respiratoire, et perdurera chez le grand enfant et l'adulte. Cet enfant multi-allergique s'inscrit dans « la marche atopique » qui va de la dermatite atopique du nourrisson à la rhinite et l'asthme de l'adulte. © 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Enfant ; Multi-allergie ; Multi-sensibilisation ; Asthme

Abstract

The multi-allergic child is a child who presents with two or more allergies; he is often an atopic child, with other atopic comorbidities (atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma). Where does he come from? The heritability of the allergy is obvious; filaggrin mutations are well known, but numerous other genetic polymorphisms may be over-represented in allergic children. Modern urban environments are characterized by the paucity of infectious microorganisms and, particularly, the lack of helminths and low antigenic biodiversity (foods, inhalant antigens...), and these factors can play a key role in the development of allergic diseases. Epigenetic changes which are passed on from generation to generation, when observed in allergic patients, may enable them to adapt to such new environments. Thus, the environment, directly or by epigenetic changes, can program the immune system of fetuses and newborn babies with a particular genetic background towards a Th2 allergic pattern. Who is this child? What is his future? From the start, the multi-allergic child may have an atopic dermatitis and a skin deficiency which can lead to early and severe poly-sensitization or food allergy, and later on to a respiratory allergy. He may live in a pro-inflammatory indoor environment which is full of molds. He may have an early and severe asthma, with exacerbations leading to a decline in lung function, and asthma that continues on into childhood and adulthood. This multi-allergic child is part of “the atopic march”, which begins with an infant's atopic dermatitis and eventually leads to an adult with asthma and rhinitis.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Children; Allergic diseases; Asthma; Poly-sensitization

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : chantal.karila@nck.aphp.fr (C. Karila).

La prévalence de l'allergie et de la multi-allergie est en augmentation, associant fréquemment de nombreuses comorbidités atopiques (dermatite atopique [DA], asthme, rhinite allergique...). Il n'existe pas de définition de l'enfant multi-allergique, mais il est consensuel de définir l'enfant multi-allergique comme un enfant ayant au moins deux allergies respiratoires et/ou alimentaires, par opposition à l'enfant mono-allergique. Cette même définition prévaut pour la multi-sensibilisation, même si récemment en 2015, le consensus européen sur l'allergologie moléculaire définit la multi-sensibilisation comme la sensibilisation à au minimum 3 allergènes [1].

Pour tracer le portrait de cet enfant multi-allergique, il faut se poser successivement 3 questions. D'où vient-il ? Qui est-il ? Et que devient-il ?

1. D'où vient-il ?

Le diagnostic d'allergie est le plus souvent posé chez un enfant né dans une famille (parents, fratrie) d'allergiques. Les études familiales ont confirmé l'héritabilité de l'allergie alimentaire, notamment chez des jumeaux homozygotes [2]. Tsai et al. ont montré que l'allergie alimentaire chez un enfant est un facteur prédictif indépendant d'allergie dans la fratrie, avec un *odd-ratio* de 2,6 [3]. Plusieurs gènes sont candidats. Le plus étudié est le gène codant pour la filaggrine, dont les allèles déficitaires sont associés à un risque significativement accru de comorbidités atopiques, et notamment de dermatite atopique (DA), d'asthme et d'allergie à l'arachide [4]. Plus récemment, de larges études comparant les génomes de sujets allergiques et non allergiques ont identifié de nombreux gènes candidats avec des polymorphismes génétiques surreprésentés chez les allergiques et associés aux pathologies atopiques (DA, sensibilisation allergique, hyper IgE totales, asthme, rhinite allergique...). Cette hétérogénéité génétique explique en partie les nombreux phénotypes allergiques rencontrés [5,6].

La génétique n'explique pas à elle-seule, l'augmentation de la prévalence de l'allergie et de la multi-allergie. Les modifications de l'environnement, en rapport avec l'amélioration de l'hygiène (stérilisation de l'eau, cuisson des aliments, antibiothérapie...), des sociétés occidentales développées y participent certainement. Ainsi progressivement, l'environnement microbien s'est appauvri, les parasites et notamment les helminthes ont disparu ; la diversité des antigènes protidiens environnementaux a également nettement diminué. Cette faible diversité des antigènes auxquels notre organisme humain est exposé va de pair avec la présence relative exagérée de certains antigènes (ex. : les acariens des maisons confinées). Un individu génétiquement prédisposé (profil Th2) exposé à ce nouvel environnement moderne va pouvoir développer des allergies ciblées vis-à-vis de ces quelques antigènes/allergènes surreprésentés [7].

Plus en amont, l'allergie est une maladie inflammatoire, l'augmentation de sa prévalence va de pair avec celle de nombreuses autres maladies inflammatoires et l'on peut s'interroger plus globalement sur les modifications en matière d'environnement, de diététique (acides gras polyinsaturés, phénols, fibres alimentaires), de microbiotes (rural ou urbain), de

polluants, de vitamine D, de pratique physique et sportive. Cet environnement moderne induit-il, chez des sujets prédisposés génétiquement, une inflammation chronique multi-tissulaire responsable de l'apparition d'une maladie inflammatoire, ici de l'allergie [8].

L'épigénétique, ensemble des modifications de l'expression des gènes en réponse à l'environnement antigénique, constitue le lien entre la génétique et l'environnement. Ces modifications portent essentiellement sur la méthylation de l'ADN. L'environnement moderne peut influencer, directement ou via des modifications épigénétiques, sur le système immunitaire du fœtus et du nouveau-né, pour favoriser sa polarisation Th2 [9].

La tolérance dépend de l'équilibre entre les Treg et les Th2 : l'activation maximale des Treg représente l'état normal ; chez l'atopique, le défaut d'activation des Treg favorise l'activation des Th2. Une mère atopique a un déficit quantitatif et qualitatif en Treg ; ce même déficit est retrouvé chez son nouveau-né.

Le système immunitaire du fœtus est physiologiquement de type Th2 (pour éviter le rejet greffon contre hôte). Ce fœtus « Th2 », en fonction de ses antécédents atopiques, de ses gènes et de l'environnement auquel il est exposé va conserver son orientation Th2 ou pas. Ainsi, un environnement rural, riche en bactéries, comme celui des fermes traditionnelles, va augmenter les Treg et diminuer les sensibilisations ou allergies chez le nouveau-né [10]. Peut-on mettre en question la supplémentation de la femme enceinte en folates (aliments riches en donneurs de méthyle) qui favoriseraient les modifications épigénétiques ; il faut souligner le rôle du tabac pendant la grossesse qui est associé à une diminution des Treg du cordon, et l'impact des polluants atmosphériques sur ces Treg. Et encore, la date d'introduction des aliments solides par voie orale chez le nourrisson qui, si elle est précoce, favoriserait la tolérance et, tardive, majorerait l'allergie alimentaire [11].

Quant au taux de vitamine D, influe-t-il sur l'allergie de l'enfant ? Baek et al., chez 226 enfants de 3 à 24 mois (168 avec une DA et 58 avec une allergie alimentaire, sans DA), montrent qu'un déficit en vitamine D multiplie par 5 le risque de sensibilisation alimentaire, et est retrouvé spécifiquement chez les enfants ayant plus de 2 sensibilisations et dont la somme des IgE spécifiques est > 2kU/L [12]. Mais un taux trop élevé en vitamine D est également associé à une augmentation de l'allergie alimentaire à l'âge de 2 ans. Un taux optimal en vitamine D reste donc à définir [13].

Les changements épigénétiques peuvent se transmettre de génération en génération : on assiste ainsi à un phénomène d'amplification. La multi-allergie est-elle le tribut de nos sociétés modernes à une certaine prospérité ?

En conclusion, l'enfant multi-allergique a une prédisposition génétique familiale, grandit dans un environnement moderne urbain, qui directement ou par des modifications épigénétiques, va orienter son système immunitaire vers un profil allergique Th2.

2. Qui est-il ? L'intérêt des phénotypes

L'étude des différents phénotypes de l'enfant asthmatique permet de constater que la multi-allergie sévère et précoce est

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3386025>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3386025>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)