

L'allergie, une énigme immunologique

MARC DAËRON

D'APRÈS L'OMS, LA FRÉQUENCE ET LA GRAVITÉ DES ALLERGIES AUGMENTENT DE FAÇON EXPONENTIELLE DEPUIS 50 ANS DANS LES PAYS DÉVELOPPÉS, AU POINT DE CONSTITUER AUJOURD'HUI UN PROBLÈME MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE.

On désigne par le nom d'allergies un ensemble de manifestations pathologiques polymorphes, survenant chez certains individus, mais pas chez d'autres, quelques minutes après un second contact avec une substance de l'environnement sans toxicité propre. Le plus souvent bénignes, les manifestations allergiques peuvent être sévères, voire invalidantes. Elles peuvent même engager le pronostic vital en quelques minutes.

Parce qu'elles sont la conséquence d'une réaction immunitaire dont on ne connaît que l'effet pathogène et parce que cette réaction est dirigée contre des substances de l'environnement aussi inoffensives que du pollen, des poils d'animaux ou même des aliments, les allergies sont une énigme immunologique. Elles apparaissent comme des réponses aberrantes d'un système immunitaire qui rend malade au lieu de protéger. Et parce qu'on n'en comprend pas la cause, on ne dispose que de traitements empiriques ou symptomatiques. Voilà ainsi les immunologistes mis au défi d'élucider une énigme scientifique pour résoudre un problème sanitaire. Une énigme qui les oblige à s'interroger sur leur objet d'étude.

Une « autre réaction »

L'allergie n'est pas nouvelle. Son existence est attestée depuis l'antiquité. Mais c'est avec le XXe siècle, après que Louis Pasteur eut montré qu'on pouvait délibérément induire une immunité, jusqu'alors aléatoire et naturelle, que l'étude des réactions immunitaires, et donc de l'allergie, commence. L'allergie apparaît alors comme une autre réaction. À la fois propre à certains individus et différente des autres réponses immunitaires. L'événement fondateur est la description de l'anaphylaxie en 1902 par Richet et Portier.

Sept ans après les funérailles nationales de Pasteur, ils découvrent en effet qu'immunité n'est pas toujours synonyme de protection. Leurs successeurs rechercheront alors et trouveront des processus singuliers pour expliquer un phénomène unique. Les mécanismes d'une réaction pathogène ne pouvaient être ceux d'une réponse immunitaire protectrice.

Aujourd'hui, les mécanismes capables de rendre compte des symptômes de l'allergie sont assez bien connus. Lors d'un premier contact avec un allergène, celui-ci est capté par des cellules spécialisées, les cellules dendritiques, qui induisent la production d'une quantité infinitésimale d'anticorps particuliers, les IgE. Ceux-ci se fixent à des récepteurs uniques exprimés par des cellules minoritaires, les basophiles et les mastocytes, où ils restent, silencieux, pendant des semaines.

Lorsque réapparaît l'allergène (lors du second contact), il est reconnu par les IgE, fixées sur leurs récepteurs, qui activent les cellules. Celles-ci libèrent alors des produits qui, comme l'histamine, augmentent la perméabilité des vaisseaux, et des enzymes qui digèrent les protéines ; elles synthétisent de puissants médiateurs inflammatoires comme les prostaglandines et les leucotriènes ; elles sécrètent des cytokines, des chimiokines qui attirent et activent d'autres cellules : polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes et lymphocytes.

Celles-ci produisent à leur tour et libèrent des médiateurs. En quelques minutes se constitue une réaction inflammatoire aiguë dont l'expression clinique dépend du lieu où elle se produit et de son extension. Elle peut rester locale comme dans la rhinite ou la conjonctivite, affecter un appareil entier comme dans l'asthme ou se généraliser comme dans le choc anaphylactique.

Le plus souvent, cette réaction est résolutive en quelques heures. Si elle se prolonge, d'aiguë elle devient chronique. Elle induit des processus de réparation tissulaire, parfois au prix de déficits fonctionnels. Elle finit par engendrer des lésions irréversibles.

La forêt que cachait l'arbre

Si l'on commence à bien comprendre les mécanismes responsables des symptômes de l'allergie, les causes de la maladie restent un mystère. Tout un chacun possède en effet tout ce qu'il faut pour être allergique et est exposé aux allergènes de l'environnement comme les allergiques. Pourtant, la majorité d'entre nous ne sommes pas allergiques. Et l'on ignore ce qui distingue un allergique d'un individu normal. Des gènes ont été identifiés, mais aucun n'exerce un effet dominant qui suffirait à expliquer que l'allergie est en effet une maladie familiale.

Des travaux de plus en plus nombreux montrent cependant que les mécanismes mis en jeu dans les réactions allergiques ne leur sont pas propres. Ainsi, nous avons démontré que des anticorps un million de fois plus abondants que les IgE peuvent rendre compte de l'anaphylaxie en activant des cellules cent fois plus nombreuses que les basophiles ou les mastocytes. Peut-être l'arbre cachait-il la forêt. Mais si l'allergie et l'immunité relèvent des mêmes mécanismes, il nous faut maintenant comprendre ce qui fait que l'une est pathogène quand l'autre est protectrice. La réponse est peut-être dans les raisons qui expliquent l'augmentation de la fréquence et de la gravité des allergies à laquelle nous assistons.

Une épidémie moderne

C'est en effet une véritable épidémie d'allergies qui est apparue dans la seconde moitié du XXe siècle, et qui n'est pas éteinte. La fréquence des allergies a doublé au cours des 20 dernières années. Celles-

ci touchent aujourd'hui près d'un tiers de la population des pays développés. La répartition des allergies et son évolution dans des pays où, comme en Allemagne, des bouleversements politiques ont profondément modifié la société en quelques années ont montré que les allergies sont associées au mode de vie occidental. Parmi les facteurs qui participent de ce mode de vie, l'exposition aux microorganismes semble déterminante. L'état sanitaire des aliments est mieux contrôlé, la consommation de lait cru se raréfie.

Le développement de l'hygiène, la généralisation des vaccinations et un usage généreux des antibiotiques ont fait disparaître ou diminué la fréquence des maladies infectieuses qui écourtait l'espérance de vie au XIXe siècle. Dans le même temps, la fréquence des allergies, mais également celle de maladies auto-immunes, comme le diabète insulino-dépendant ou la maladie de Crohn, et de maladies dites de société comme l'obésité et les maladies cardiovasculaires, a augmenté de façon exponentielle. Sur ces observations repose l'hypothèse de l'hygiène selon laquelle une moindre exposition aux microorganismes pathogènes serait responsable. Une épidémie ? Oui, mais par défaut de microbes !

Nous avons longtemps cru que les microorganismes avec lesquels nous sommes en contact étaient contrôlés par le système immunitaire. Nous comprenons maintenant que le système immunitaire est également contrôlé par les microorganismes. Plus qu'un conflit, c'est un dialogue qui, en réalité, s'établit entre le système immunitaire et les microbes. Nous comprenons que nous sommes un écosystème, les microorganismes et nous, que nous avons co-évolué sous l'effet de pressions sélectives mutuelles.

Nous hébergeons 10 à 50 fois plus de bactéries que nous n'avons de cellules : nous sommes des symbiotes. On comprend alors que des changements de mode de vie qui modifient les commensaux avec lesquels nous commerçons puissent modifier notre système immunitaire et la façon dont il réagit aux stimulations de l'environnement. L'épidémie d'allergies et d'autres maladies immunitaires pourrait alors être le prix payé pour nous affranchir des maladies infectieuses. Et le système immunitaire autre chose que ce que nous croyions.

Par **Dr Marc Daéron**, directeur de recherche émérite à l'Inserm, Institut Pasteur (Paris), Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (Marseille) et Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques (Paris).

Synthèse de la conférence organisée par l'association « Chercheurs Toujours », en mars 2015.