

Mardi 10 Mai 1983

Les Allergies

par le Professeur Bernard David

PRESENTATION.-

Le mot "allergie" est, aujourd'hui, d'un usage courant.

Il correspond à des troubles de régulation créés par l'hypersensibilité à divers facteurs soit d'origine endogène, soit d'origine exogène.

Le professeur Bernard DAVID, docteur en médecine, chef de l'unité immuno-allergie de l'Institut Pasteur, dans une brillante conférence, a présenté tous les aspects du problème : biochimique, pharmacologique, physiologique et thérapeutique.

Une discipline spéciale de la médecine, l'allergologie, s'est constituée pour étudier et pour traiter les malades atteints d'hypersensibilité. Mais, alors que les manifestations de celle-ci sont épisodiques, souvent circonstancielles, la véritable raison du trouble est beaucoup plus profonde et, probablement, sous dépendance génétique.

LA CONFERENCE.-

Le problème de l'allergie est très complexe pour deux raisons :

- Il a été vulgarisé et simplifié par les media,
- Des découvertes récentes ont montré que son mécanisme était particulièrement compliqué.

Pendant longtemps on a abusé du terme "allergie".

Le Professeur Jean Bernard, lors d'un discours à l'Institut Pasteur, a dit : "L'allergie c'est la médecine de salon" !

A l'heure actuelle si l'on veut que l'allergologie devienne une pathologie médicale vraie, il faut étudier ses véritables mécanismes.

- Clémens Von Pirquet (1874-1929), pédiatre viennois, a été l'un des premiers à établir et ce, de manières différentes que les anticorps pouvaient avoir un effet maléfique*.

Ce fut d'abord la mise en évidence de la maladie du sérum, puis en 1905-1906, la définition de l'allergie. Von Pirquet avait entrepris dès 1903, l'étude comparative de la vaccination et de la revaccination antivariolique. Les lésions de réinoculation sont différentes de celles de la primo-inoculation et témoignent d'un état de réactivité différente de l'organisme primo-inoculé par rapport à celui d'un animal normal. Pour définir cet effet, Von Pirquet a créé le mot allergie (1907) qui signifie réaction autre (étymologiquement "réaction altérée"), réaction différente.

L'allergie est donc une autre façon de réagir d'un individu sensibilisé par une substance lorsque celle-ci est réintroduite dans son organisme.

- A la même époque, deux physiologistes, Charles Richet (1850-1935) et Paul Portier (1866-1962) ont décrit l'anaphylaxie.



← Dr Charles Richet



Dr Paul Portier →

* A cette époque on connaissait le phénomène antigène-anticorps.

Un antigène est une substance étrangère à l'organisme, qui y pénètre et que l'organisme ne reconnaît pas.

Contre l'antigène, l'organisme fabrique des anticorps (Ac).

Si l'antigène (Ag) n'est pas très pathogène, soit il est dégradé soit des anticorps s'établissent ; quand l'antigène y pénétrera à nouveau, l'anticorps formé et spécifique rencontrera l'antigène pour le neutraliser. Si l'on injecte un antigène dans un organisme, qui l'avait déjà reçu et avait fabriqué un anticorps, alors il y a neutralisation de l'antigène. Le sujet est "immunisé".

Le 7 juillet 1901 Portier et Richet remarquent au cours d'une quatorzième croisière océanographique, en direction des Iles du Cap Vert, sur le bateau-laboratoire du prince Albert 1er de Monaco, que des extraits d'orties de mer* sont toxiques pour les animaux auxquels ils sont injectés ; un état d'anesthésie se déclenche chez les animaux de laboratoire.

Revenus à Paris, Portier et Richet essaient d'immuniser le chien contre une substance toxique extraite d'un autre Coelentéré : les actinies ou anémones de mer.

C'est l'effet inverse qu'ils observent, car si les chiens supportent parfaitement bien la première injection intraveineuse du produit, ils présentent lors de la seconde injection pratiquée 21 jours plus tard, des accidents immédiats très rapidement mortels. En cherchant l'immunité, Portier et Richet trouvent l'hypersensibilité, l'anaphylaxie par opposition à la prophylaxie.

Cette découverte valut aux deux physiologistes, en 1913, le prix Nobel de Médecine.

Le Professeur David poursuit sa conférence :

- Allergie = anaphylaxie (hypersensibilité immédiate).
- Maladie allergique = connaissance de ce phénomène.
- Allergène = substance responsable de l'allergie.

Pour l'allergie, il s'agit de la propriété qu'a un organisme de réagir d'une manière différente ou anormale à un contact nouveau avec une substance à laquelle il a été sensibilisé.

Ceci correspond au schéma suivant : il y a donc dans le sérum, des anticorps d'une autre nature que ceux vaccinaux.



(1921). - Une expérience fameuse est celle de Prausnitz et Küstner

C'est un exemple classique de transmission de l'anaphylaxie passive.

Küstner était sensible au poisson (urticaire).

* Il s'agit de Physalie, coelentérés pélagiques.

Prausnitz préleva le sérum de Küstner et se l'injecta.

Deux à trois jours plus tard il s'injecta au même endroit de l'extrait de poisson. Il eut une réaction.

Ils prouvaient donc que l'hypersensibilité immédiate était accrochée à "quelque chose" qui était présent dans le sérum.

Il a fallu attendre plus de 40 ans pour que ce "quelque chose" auquel on a donné le nom de réagine soit identifié simultanément par Johansson en Suède et par Ishizaka aux Etats-Unis. Dans une communication commune faite sous les auspices de l'organisation mondiale de la santé en 1968, ces deux auteurs ont signé ensemble l'acte de naissance des IgE, immunoglobulines présentes en quantité très faible dans le sérum (un litre de sérum contient environ 20 grammes de globulines, dont 200 microgrammes seulement d'IgE). Ces IgE sont détruites par le chauffage à 56°C, elles ont la particularité de se fixer assez lentement (24 à 72 h) mais très durablement sur certaines cellules : cellules du sang (les basophiles), cellules présentes dans les tissus (les mastocytes) (fig. 2).

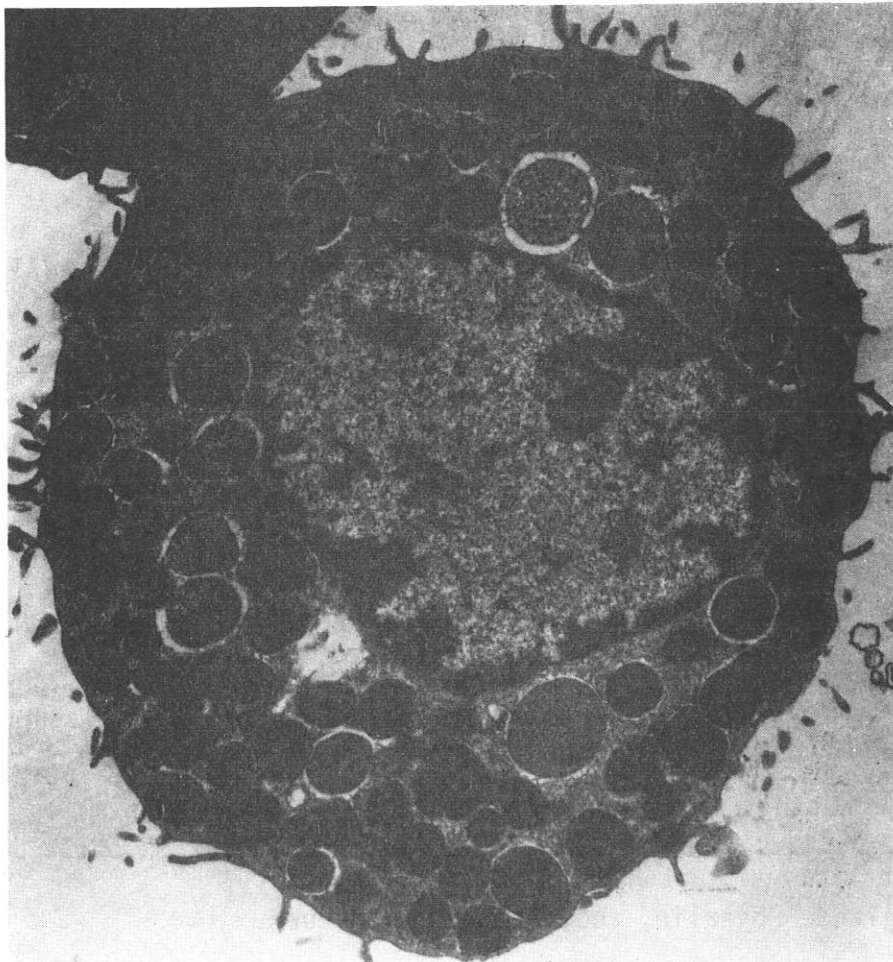


Fig. 2

3. LES MASTOCYTES sont des réservoirs d'histamine et d'autres médiateurs chimiques qui interviennent dans les réponses d'hypersensibilité immédiate. Cette micrographie électronique, prise par Ernesto Hoffmann à l'École de médecine de la Nouvelle-Orléans, est une coupe fine d'un mastocyte de rat grossi 7000 fois. Le mastocyte contient environ 1000 granules denses contenant les médiateurs chimiques. Les personnes allergiques fabriquent des anticorps contre des antigènes (les allergènes); ces anticorps se fixent sur des récepteurs présents à la surface des mastocytes et, lorsque la personne rencontre ultérieurement l'allergène, celui-ci se fixe aux anticorps, ce qui déclenche la libération des médiateurs et la réaction allergique.

Ces IgE sont produites par des plasmocytes, les lymphocytes B.

Les lymphocytes T, informés de la pénétration dans l'organisme d'un antigène, donnent à certaines lignées de lymphocytes B l'ordre de produire des anticorps IgE, spécifiques de cet antigène.

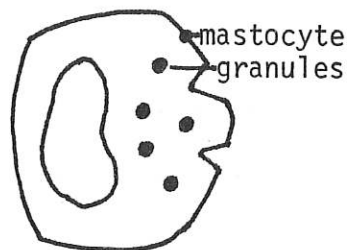
Les IgE, fixées à des milliers d'exemplaires à la surface des basophiles et des mastocytes, sont les agents effecteurs du phénomène allergique. L'antigène reconnu par 2 molécules d'IgE voisines va former un pont entre ces 2 molécules et déclencher ainsi le phénomène de libération des médiateurs et la réaction allergique.

La stimulation des mastocytes et des basophiles par l'intermédiaire des IgE libère des médiateurs stockés ou fabriqués extemporanément par des cellules. Le plus connu et sans doute le plus important de ces médiateurs est l'histamine.

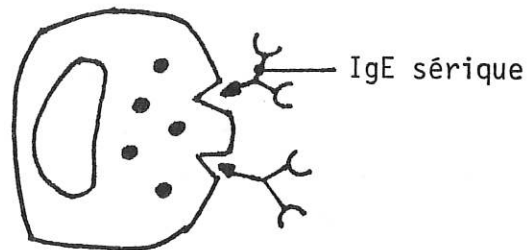
Le sujet génétiquement "doué" pour être allergique possède la double particularité :

- de fabriquer des IgE contre des antigènes banaux qui ne suscitent aucune réaction chez le sujet normal,
- de neutraliser difficilement l'histamine produite par le basophile et le mastocyte.

1. Mastocyte sans IgE



2. Mastocyte portant sur ses récepteurs des molécules d'IgE



3. L'allergène porte deux molécules d'IgE et cette "liaison" active le mastocyte porteur.

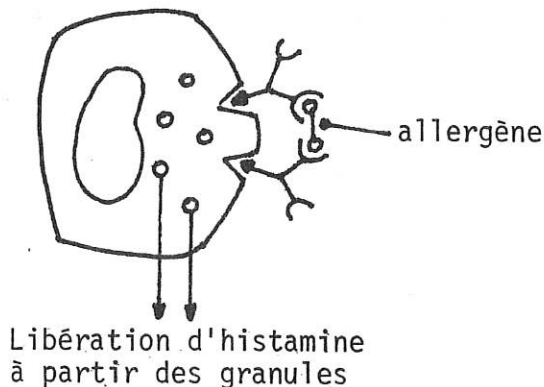
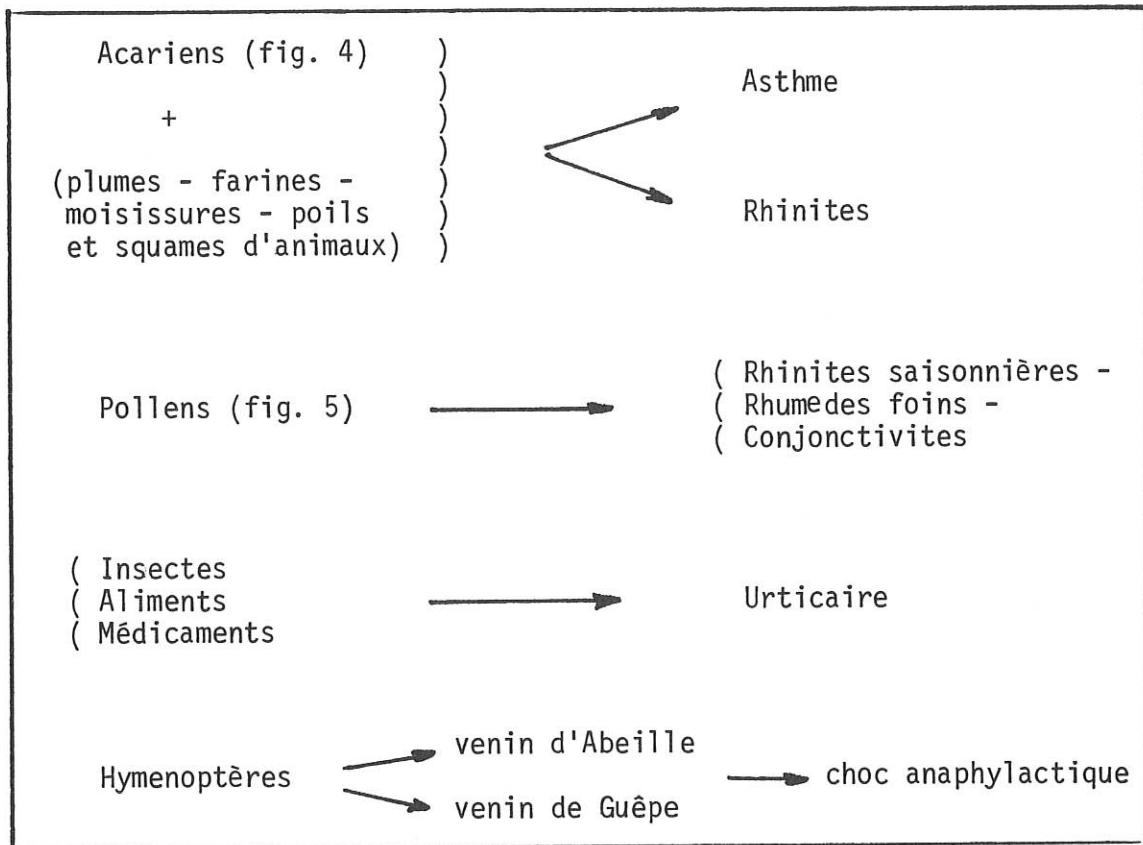


Fig. 3

Donc l'allergène est un antigène qui fabrique des IgE au lieu d'IgG. Cette manifestation va libérer des médiateurs qui, dans ce cas, vont être libérés en excès dans l'organisme.

Les allergies responsables le plus souvent de syndromes sont les suivants :



Il n'y a pas de spécificité clinique en matière d'allergie.

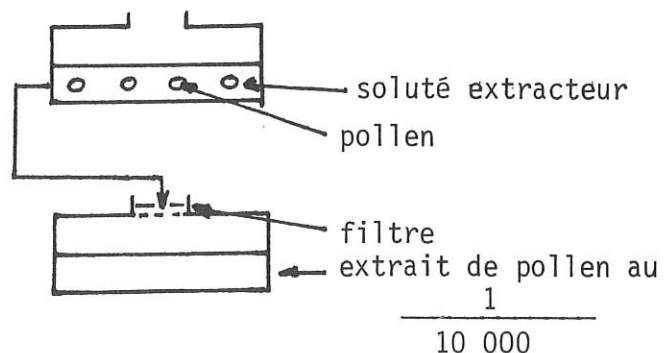
L'allergie aux Acariens par exemple peut provoquer de l'asthme, mais l'asthme peut aussi avoir une autre cause.

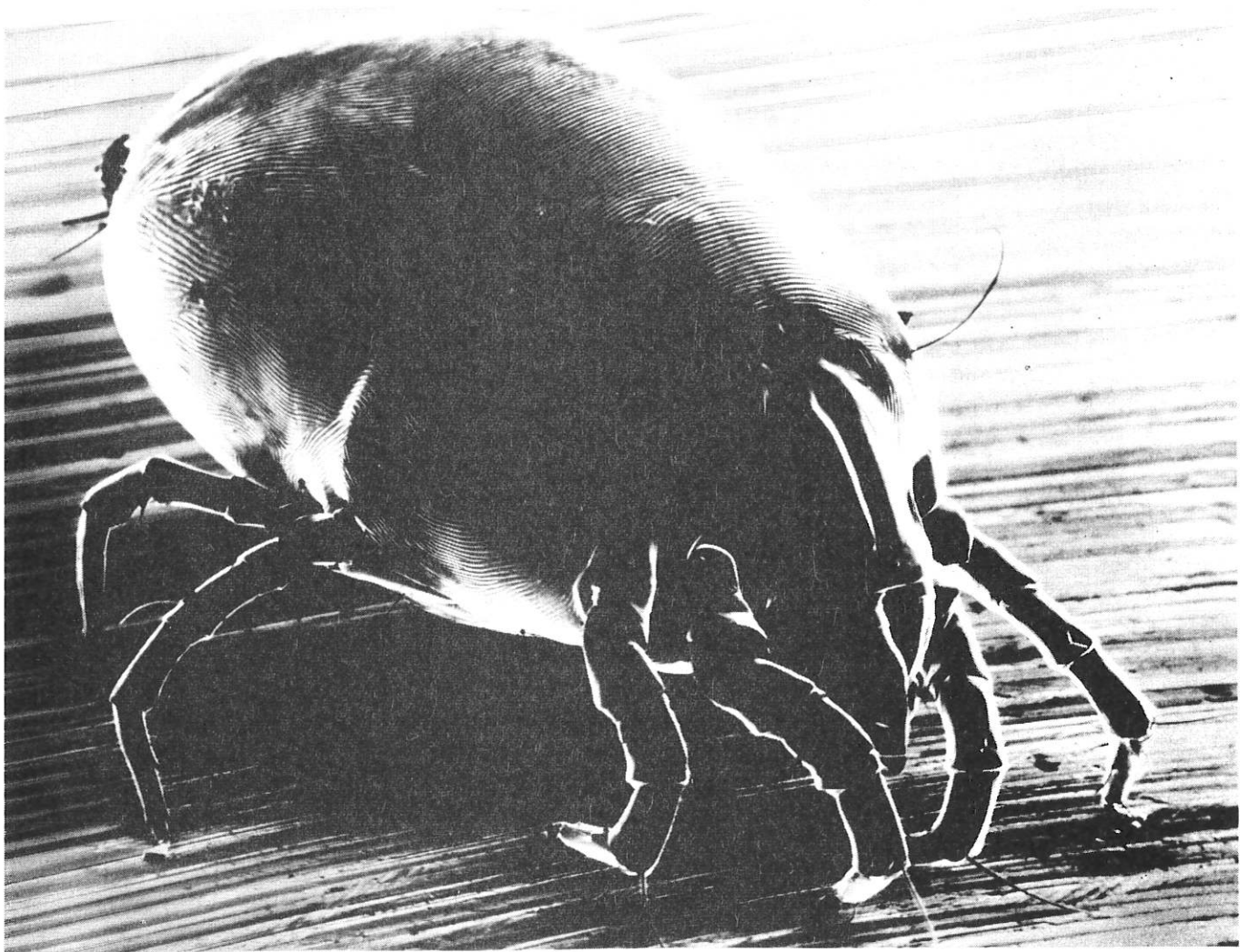
Pour faire la preuve qu'une maladie est une allergie, il faudra procéder à un interrogatoire, rechercher l'allergène responsable, puis essayer de voir s'il y a une réponse de l'organisme à cet allergène. Pour cela on peut :

- faire un extrait d'acarien ou de pollen ... (fig. 6) et faire un test cutané (test in vivo).

Au bout de 10 à 15 minutes, s'il s'agit d'une allergie, il se produit une réaction sur la peau.

Fig. 6

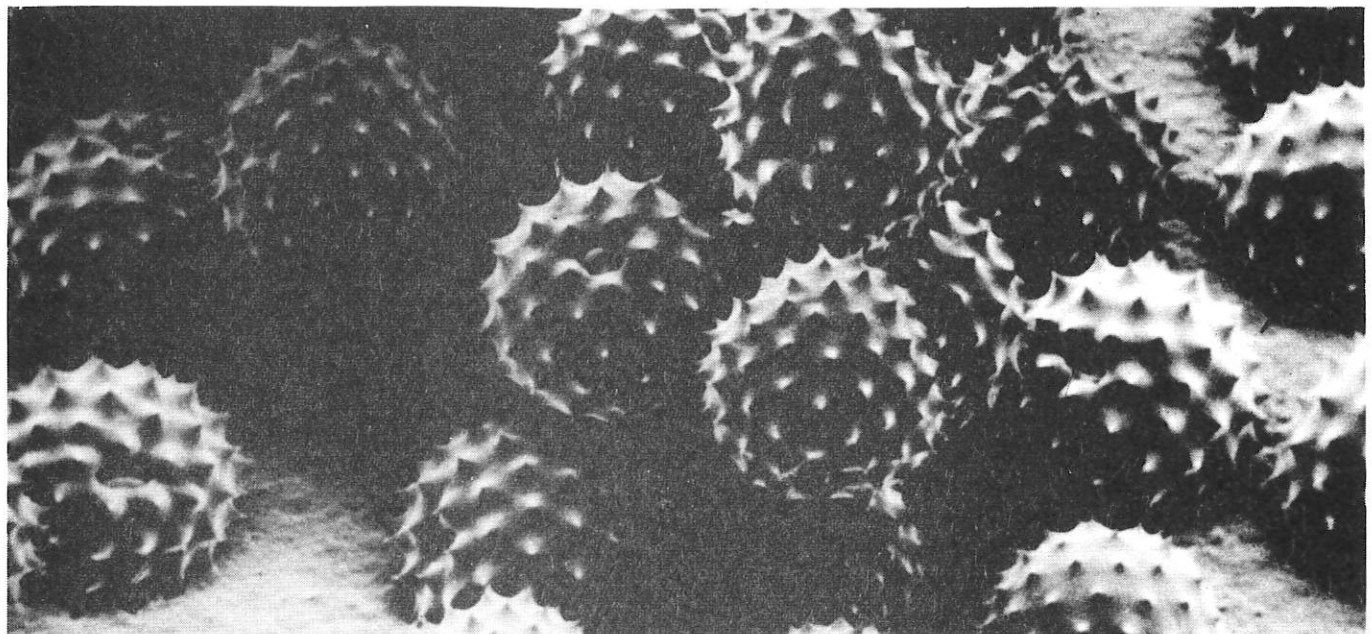




2. L'ACARIEN DE LA POUSSIÈRE est responsable de nombreuses rhinites et de nombreux asthmes allergiques chroniques. Cet acarien vit dans la poussière domestique, et en particulier dans la

poussière des oreillers et des matelas, où se trouvent les déchets de peau humaine dont il se nourrit. Cet acarien, *Dermatophagoides farinae*, est grossi 500 fois sur cette micrographie électronique.

Fig. 4



1. LE POLLEN D'AMBROSIA est un important allergène, c'est-à-dire une substance normalement inoffensive contre laquelle de nombreux individus sensibles développent une réaction allergique anormale. Pour le pollen de l'ambrosia comme pour la plupart des autres substances contenues dans l'air, la réaction allergique est une

réponse d'hypersensibilité immédiate provoquée par des anticorps, les immunoglobulines *E(IgE)* et par des cellules du tissu conjonctif, les mastocytes. Les grains de pollen sont grossis 1850 fois sur cette microphotographie électronique prise par David Lim, de l'École de médecine de l'Ohio.

Fig. 5

- Ou rechercher les anticorps spécifiques non plus sur la peau mais dans le sang du malade (test in vitro).

Ces tests in vitro permettent de répéter des examens, de les faire à distance, d'utiliser sans risque tous les allergènes, même les plus dangereux. Le biologiste recherche dans le sang du malade, soit des anticorps spécifiques circulants (méthode de Rast), soit des basophiles porteurs d'IgE spécifiques (test d'histamine release).

Actuellement des chercheurs travaillent au niveau moléculaire pour comprendre les mécanismes de sensibilisation. Qu'est-ce qui chez un Acarien par exemple est allergisant ?

Les travaux effectués à l'Institut Pasteur sont actuellement orientés sur les Acariens et sur les pollens.

1) - Electrophorèse sur les Acariens.

Les particules chimiques sont chargées (positivement ou négativement). Cette propriété permet de les différencier.

1er temps :

Des extraits d'Acariens sont placés sur de la gélose et traversés par un courant électrique. Les particules chargées positivement sont attirées par le pôle moins tandis que les particules chargées négativement le sont par le pôle plus.

Il y a ainsi une première séparation des substances constituant l'extrait d'Acarien, dans le champ électrique (fig. 6).

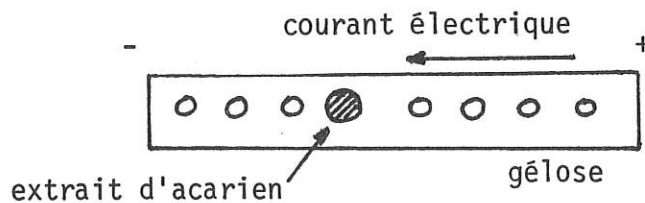
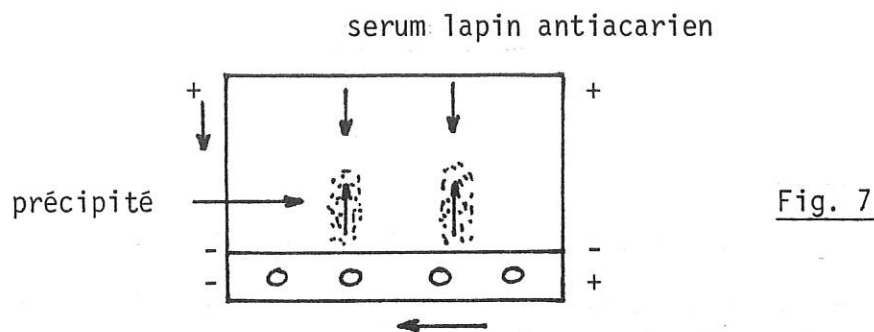


Fig. 6

2ème temps :

Les constituants des extraits d'Acarien séparés sont placés dans un autre champ électrique, mais cette fois vertical avec du sérum de lapin antiacarien. Lors de la séparation des antigènes d'Acarien et leurs rencontres avec des anticorps, il y a formation d'un précipité (fig. 7).



Ainsi on peut classer plusieurs catégories d'antigènes.

3ème temps :

Sur ces différents constituants d'extraits d'Acariens, on place du sérum d'un sujet allergique. Si son sérum renferme des IgE spécifiques, ils vont se combiner à des antigènes.

4ème temps :

On ajoute des anti IgE marqués avec des isotopes radioactifs, et l'on place une plaque photographique.

On peut ainsi tracer des allergogrammes qui permettent de déterminer précisément les allergènes.

2) - Travaux sur les pollens.

Dans chaque pollen, il n'y a pas moins de cinquante à quatre vingt constituants susceptibles de provoquer des anticorps spécifiques. Or on s'est aperçu après des tests que chaque allergique réagit selon ses propres capacités de reconnaissance. Par exemple, Monsieur X va réagir aux constituants 4 et 7 d'un pollen. Alors que Monsieur Y va réagir à 4, 7, 12, 23, 25, etc ...

Intéressante découverte qui permet d'expliquer le fait que la désensibilisation n'a pas la même efficacité chez deux allergiques. D'autre part, cette découverte pourrait conduire à l'avenir à affiner les traitements et à les rendre plus percutants. Pourquoi, en effet, désensibiliser à cinquante constituants d'un pollen quelqu'un qui n'est allergique qu'à deux. De même, la dose d'allergène ne devrait pas être la même pour des "petits" allergiques que pour des "grands".

°
° °

On peut donc pratiquer une désensibilisation spécifique dont, on le comprend, la mise en oeuvre n'est possible que lorsqu'on a pu identifier l'antigène responsable.

Elle est surtout pratiquée aux affections provoquées par des allergies respiratoires : poussières, moisissures, pollens, phanères, laine, farine, etc ...

BIBLIOGRAPHIE

ALLERGENES.-

1.- Pollen à l'origine de phénomènes allergiques.

- PELTRE G., LAPEYRE J., WEYER A. and DAVID B. : The allergens from *Dactylis glomerata* pollen.

XIth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienne, *Allergologia et Immunopathologia*, 8, 1980, 399.

2.- Acarien (Aoutats, Gale, Mite du fromage, petits animaux voisins des Araignées fréquents dans poulaillers et poussières des maisons).

- DAVID B : Activité allergénique des Acariens de la poussière de maison. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1981, 58, 329-344.