

L'allergie de demain



Professeur Pascal DEMOLY

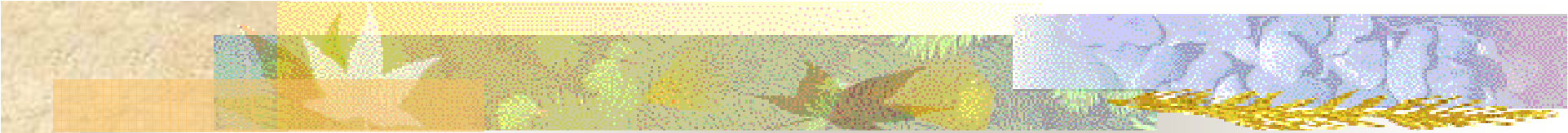
Pneumologue – Allergologue

CHU de Montpellier et Inserm U657

Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine

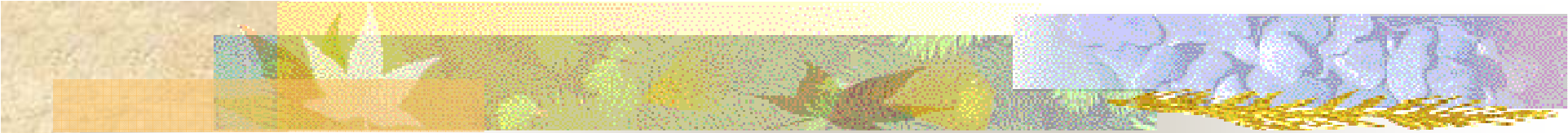
Vice-président de la Société Française d'Allergologie

Samedi 6 Novembre 2009



L'allergie de demain

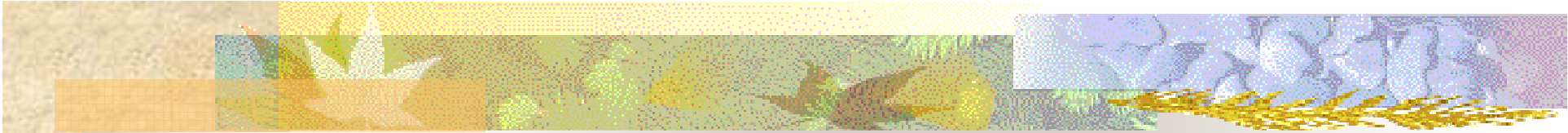
- Les allergies d'hier
- Les allergies d'aujourd'hui
- Les allergies de demain



L'allergie d'hier

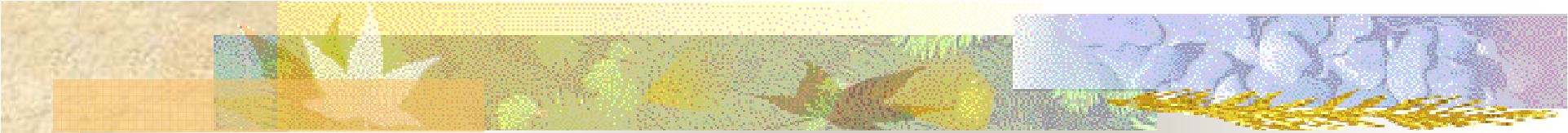
- *Les allergiques célèbres*
- Les cliniciens célèbres
- Les chercheurs célèbres
- Les thérapeutes célèbres

avec l'aide de Paul MOLKHOU et de François-Bernard MICHEL



Les allergiques célèbres

- Le pharaon Ménéès (-3150-3215), choc frelon
- Britannicus (41-55), RA cheval
- Richard III (1452-1485), urticaire fraises
- Marcel Proust (1871-1922), RA-asthme
- Raymond Queneau (1903-1976), asthme
- Che Guevara (1928-1967), asthme

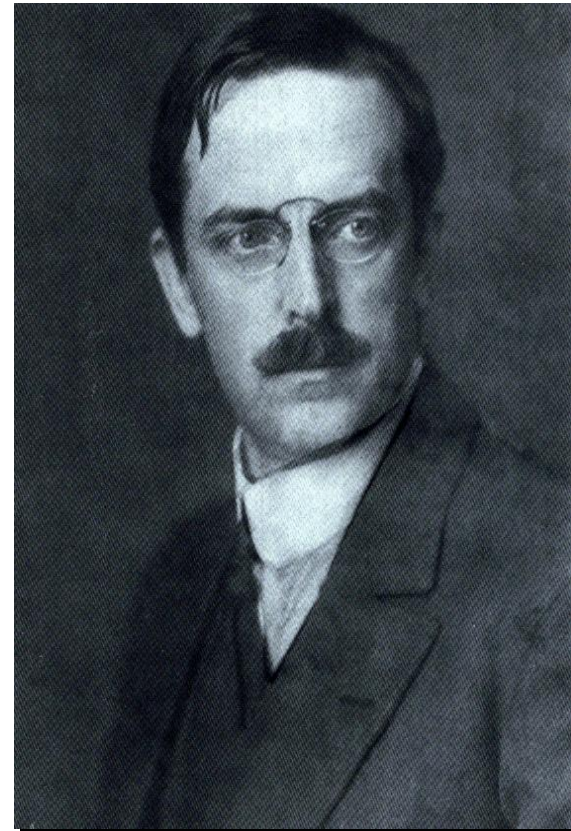


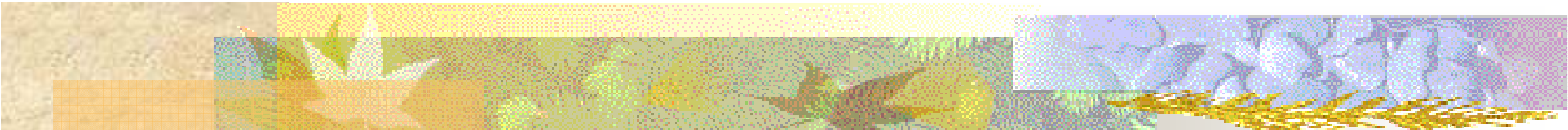
Les cliniciens célèbres

- Von Pirquet, 1903, allergie
- Mantoux, 1908, IDR
- Coca, Cooke et Van der Veer, 1916, atopie
- Prausnitz et Küstner, 1921, PKT
- Lewis et Grant, 1924, prick
- Pepys, 1975, prick

Naissance du mot « allergie »

- Début du XXème siècle à Vienne, le *Prof* Clemens Peter von Pirquet von Cesenatico, pédiatre
- Immunisation passive contre les maladies infectieuses infantiles par du sérum de cheval (*phénomène de Koch*)
--> Asthme et urticaire





Comment dénommer cette « maladie du sérum »?

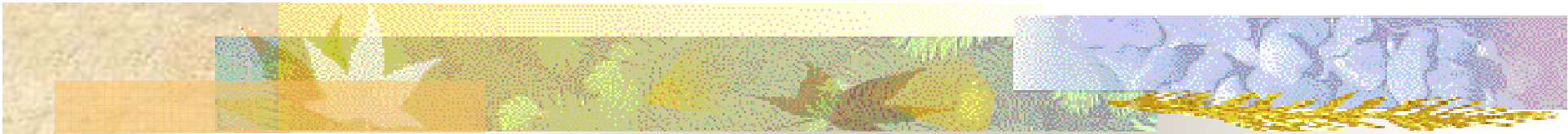
- Une sensibilité acquise à un sérum étranger protège mais cause une réaction différente :
 - *Allos* - *αλλοσ* - autre
 - *Ergon* - *εργον* - réaction

l'allergie
- Von Pirquet aurait préféré qu'on dénomme « allergie » cette réaction naturelle de défense de l'individu sensibilisé plutôt qu'immunité
- Allergie désigne aujourd'hui des hyperergies

Naissance du mot « atopie »

- 1923 à l'Université Cornell de New York, les *Prof* Arthur F. Coca et Robert A. Cooke, immunologistes
- Proposent le mot « atopie », du grec α-τοπία
--> qui est « sans lieu »



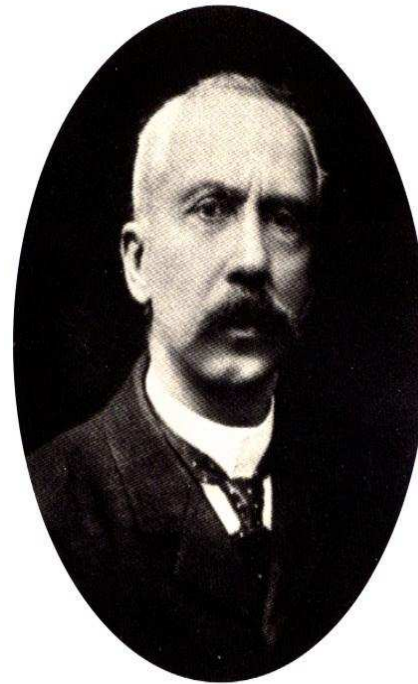


Les chercheurs célèbres

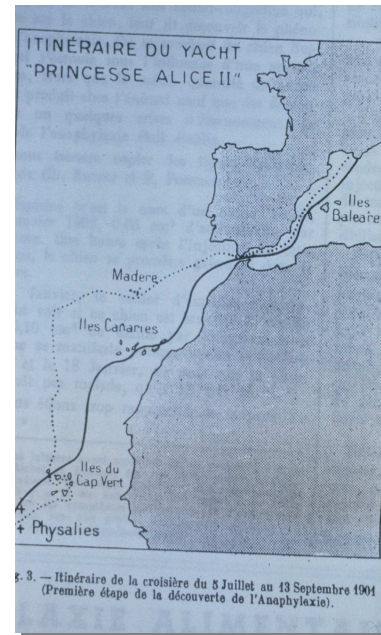
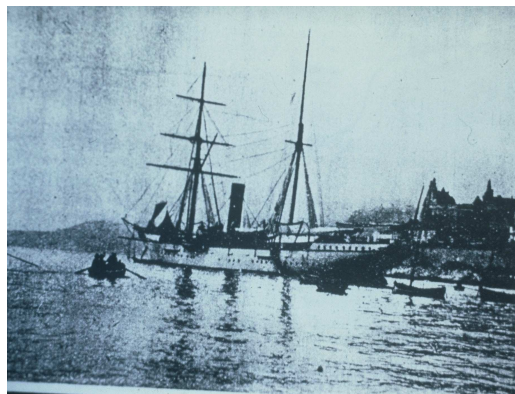
- Paul Ehrlich, 1853, *mastocytes*
1879, *éosinophiles*
- Portier et Richet, 1902, *anaphylaxie*
- Ishizaka, Stanworth, Benich, Johansson, 1967, *IgE*
- Gell et Coombs, 1968, *classification*
- Samuelson, 1982, *leucotriènes*

Naissance du mot « anaphylaxie »

- Charles Richet et Paul Portier à bord du yacht d'Albert I de Monaco au large des Canaries, en 1902
- Tentent d'immuniser des animaux contre le venin de physalies

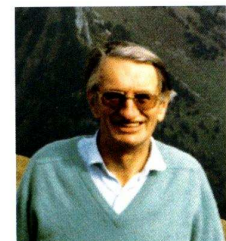
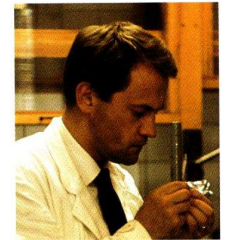


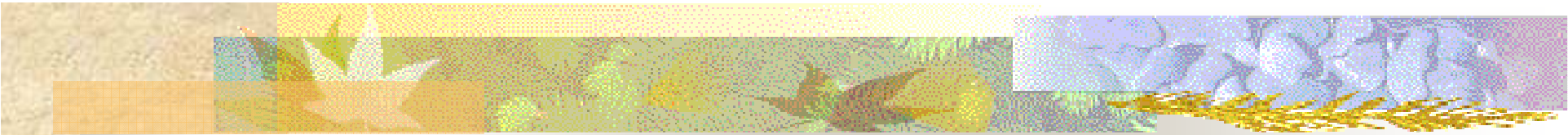
- Le chien Neptune qui a bien toléré les premières injections de venin tombe raide mort après une 3^{ème} injection distante de 21 jours
- Ils ont tué celui qu'ils voulaient protéger :
 - *Ana* - *ανα* - contraire
 - *Phulaxos* - *πηψλαξος* - protection



Mécanismes : une longue attente

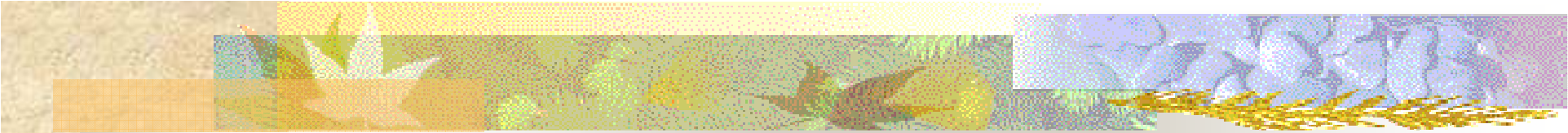
- Si un mécanisme immunologique est d'emblée soupçonné et progressivement argumenté, il faudra 65 ans avant que Teruko et Kimishige Ishizaka et Gunnar Johansson identifient l'anticorps de l'allergie immédiate
- Une **IgE** sérique et tissulaire ontologiquement anti-parasitaire
- Les mécanismes des réactions allergiques sont depuis de mieux en mieux connus, avec un réseau de cellules dont les éosinophiles (Monique et André Capron)





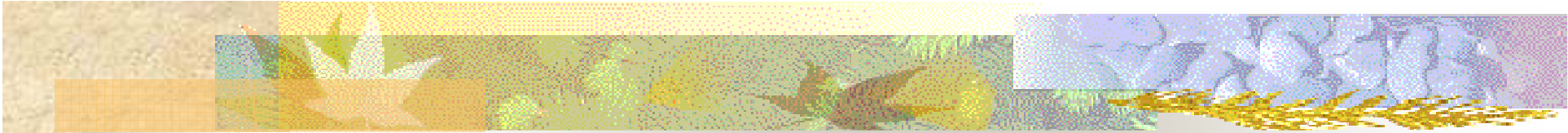
Les thérapeutes célèbres

- Cardan de Pavie, 1552, éviction
- Noon et Freeman, 1911, ITS Europe
Lowdermilk, 1914, ITS USA
- Staub et Bovet, 1937, AH1 animaux
Halpern, 1942, AH1 homme
- Hensch, Kendall, Reichstein, 1949, GC PR
Randolph 1950, GC asthme



L'allergie de demain

- Les allergies d'hier
- Les allergies d'aujourd'hui
- Les allergies de demain



Des symptômes toujours aussi prévalants

- Les symptômes des maladies allergiques sont **multisymptomatiques, multitopiques** :

Peau	Nez	Yeux	Bronches
Tube dig.	Rein	Foie	Poumons

- Les symptômes des maladies allergiques sont **aigus ou chroniques**

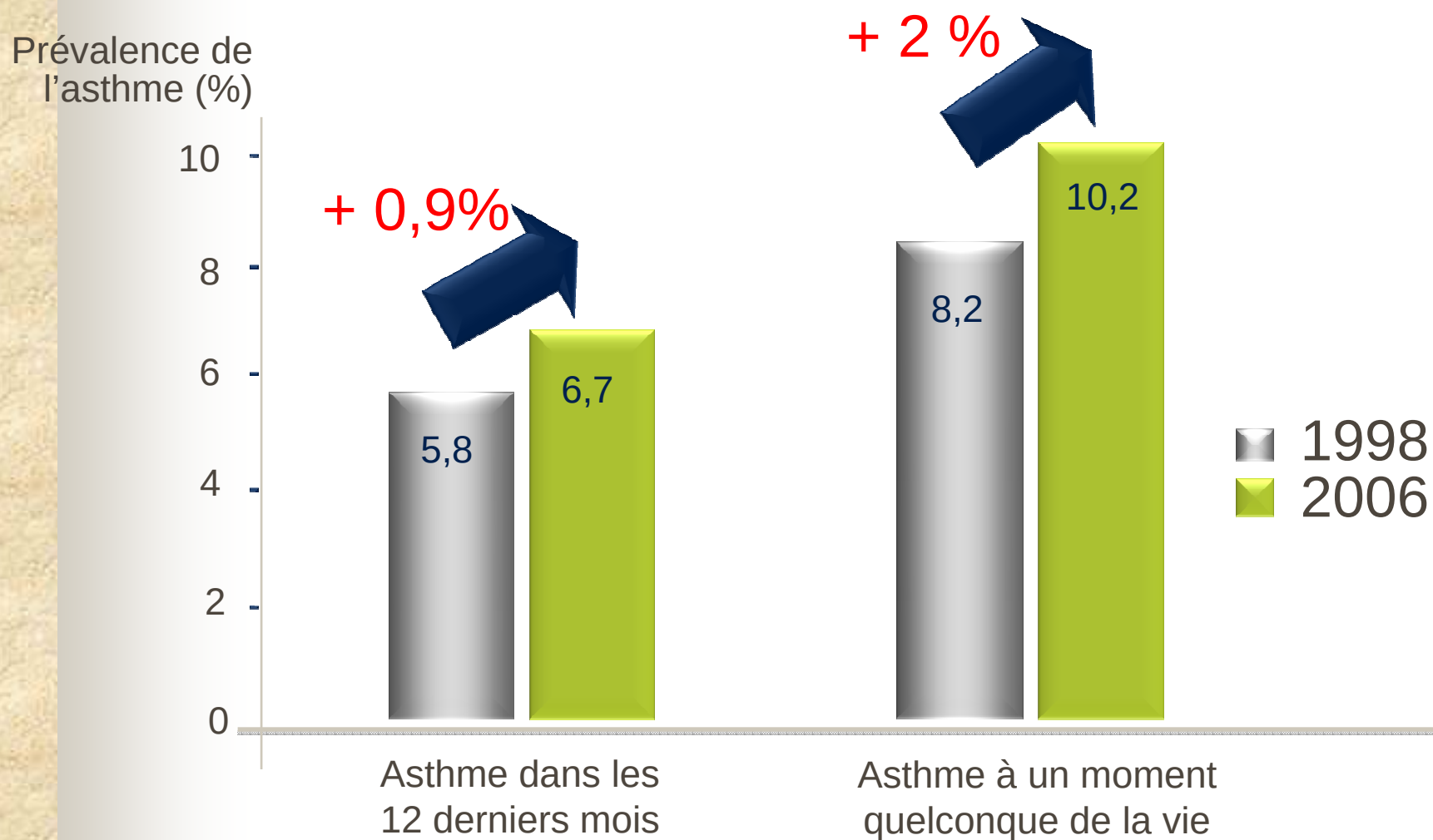
Les allergies respiratoires



- *Rhinite : 6-9% des enfants, 11-27% des adolescents, 25-35% des adultes*
- *Asthme : 6-15% des enfants, 3-18% des adolescents, 3-5% des adultes*



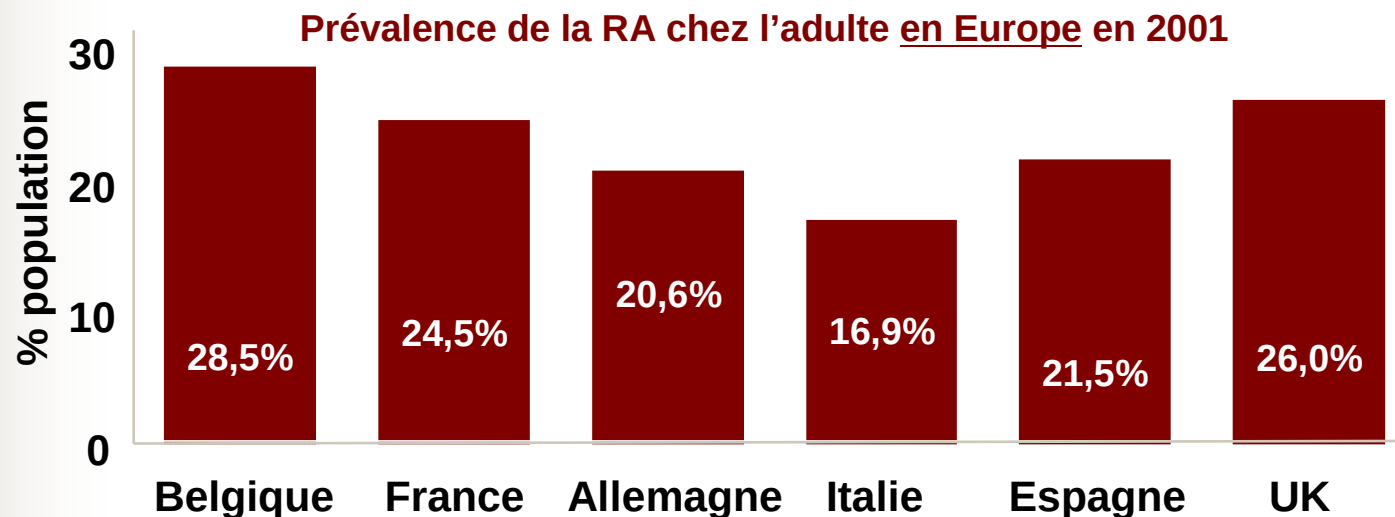
Asthme : prévalence en hausse



IRDES Enquête Santé Protection Sociale 2006 - 4,15M de français souffrent d'asthme

Rhinite : 1/4 de la population!

- RA en Europe atteint 23% de la population générale
- 1 européen sur 7 souffre de “rhume des foins”
- 50% ne sont pas diagnostiqués
 - 83% auraient besoin d'un traitement

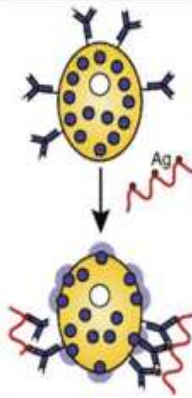
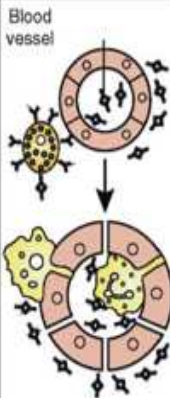
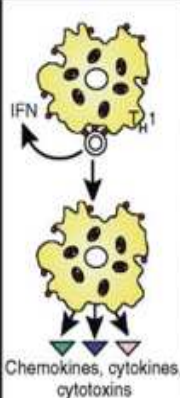
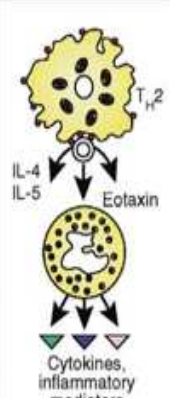
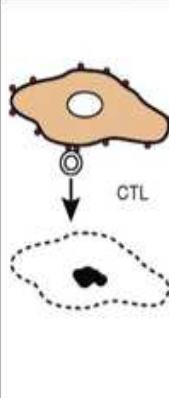
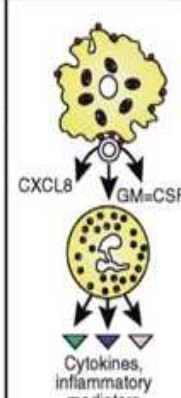


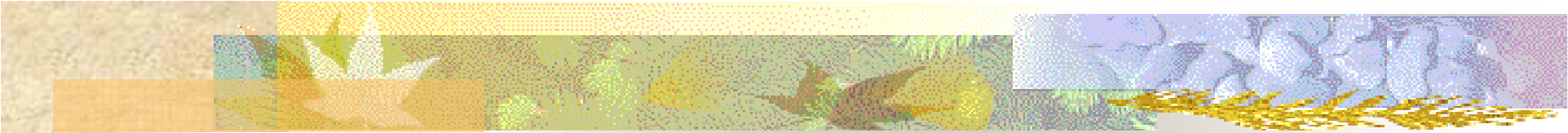
Les allergies cutanées

- Eczéma atopique : 5-16% des enfants
 - Eczéma de contact : au moins 10% des personnes exposées
- *Aliments, médicaments, cosmétiques...*



Des progrès immunologiques importants

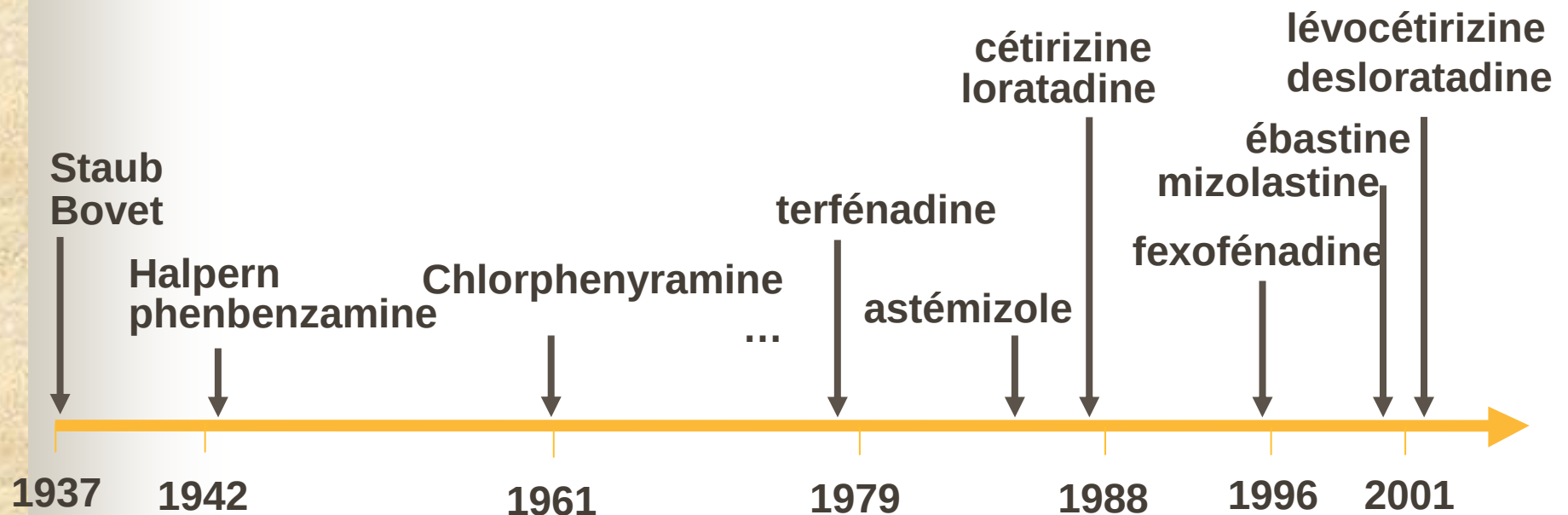
	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8 GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell-or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector cells	Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement Immune complex	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Hemolytic anemia, thrombocytopenia	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, maculopapular and bullous exanthema, hepatitis	AGEP Behçet disease



Nouveaux médicaments

- Autres AH1
- Corticoïdes locaux
- β 2-mimétiques à longue durée d'action
- Antileucotriènes
- Omalizumab
- ITS sublinguale
- Immunosuppresseurs locaux

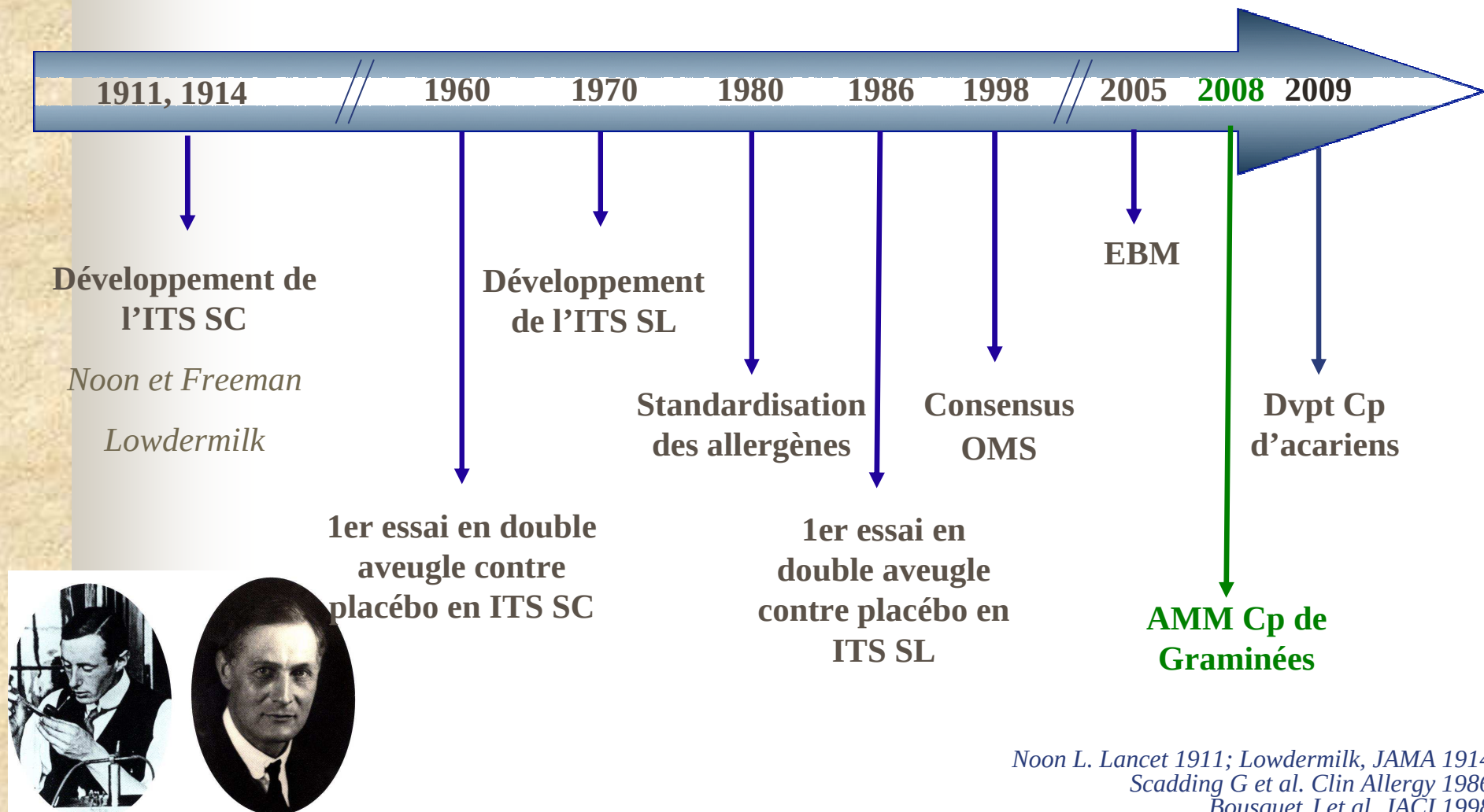
Historique des antihistaminiques



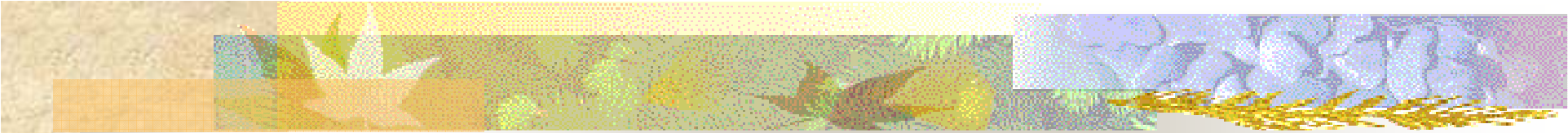
Effet anti-histaminique

Effet sédatif

Historique de l'immunothérapie spécifique



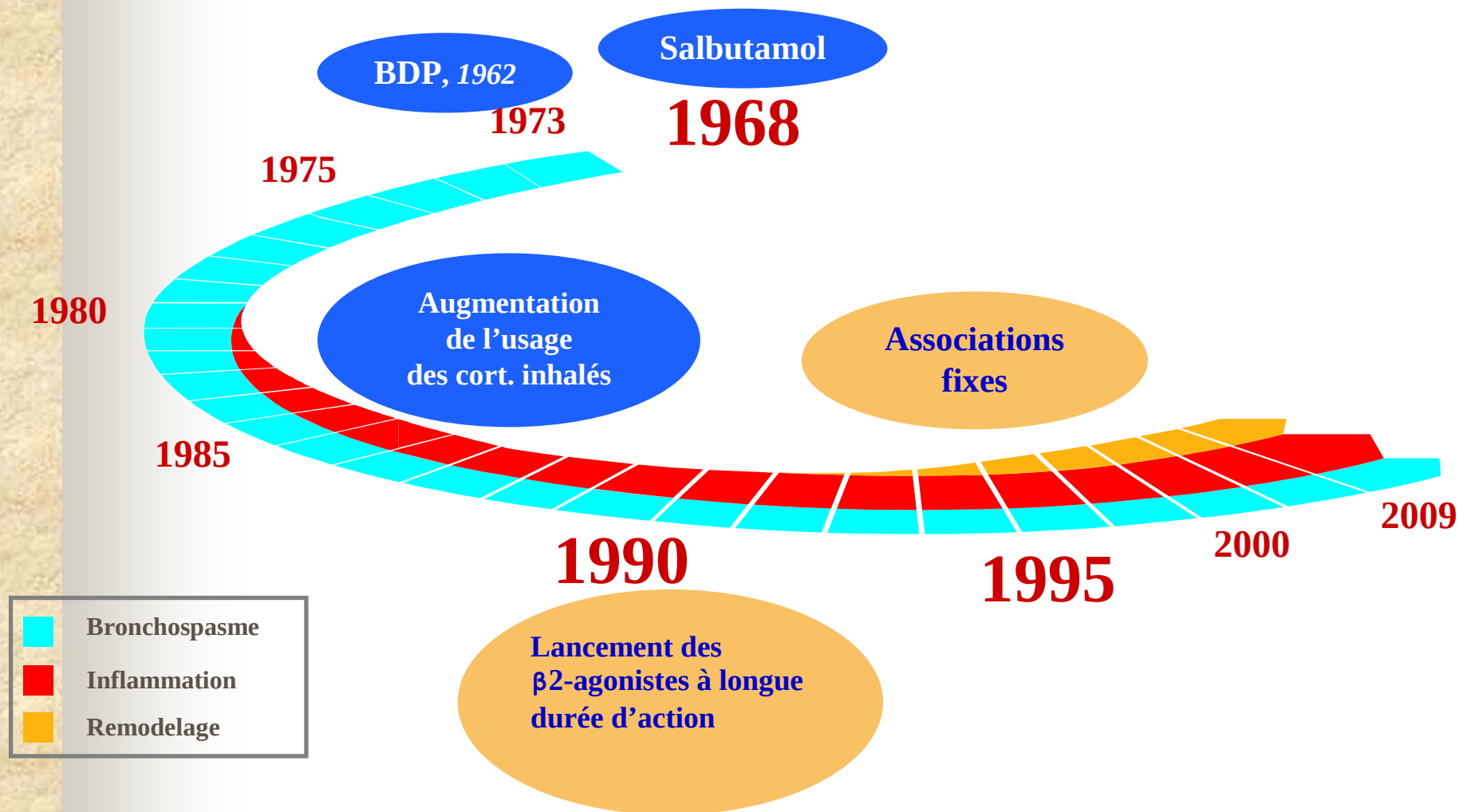
*Noon L. Lancet 1911; Lowdermilk, JAMA 1914
 Scadding G et al. Clin Allergy 1986
 Bousquet J et al. JACI 1998
 Wilson DR et al. Allergy 2005*



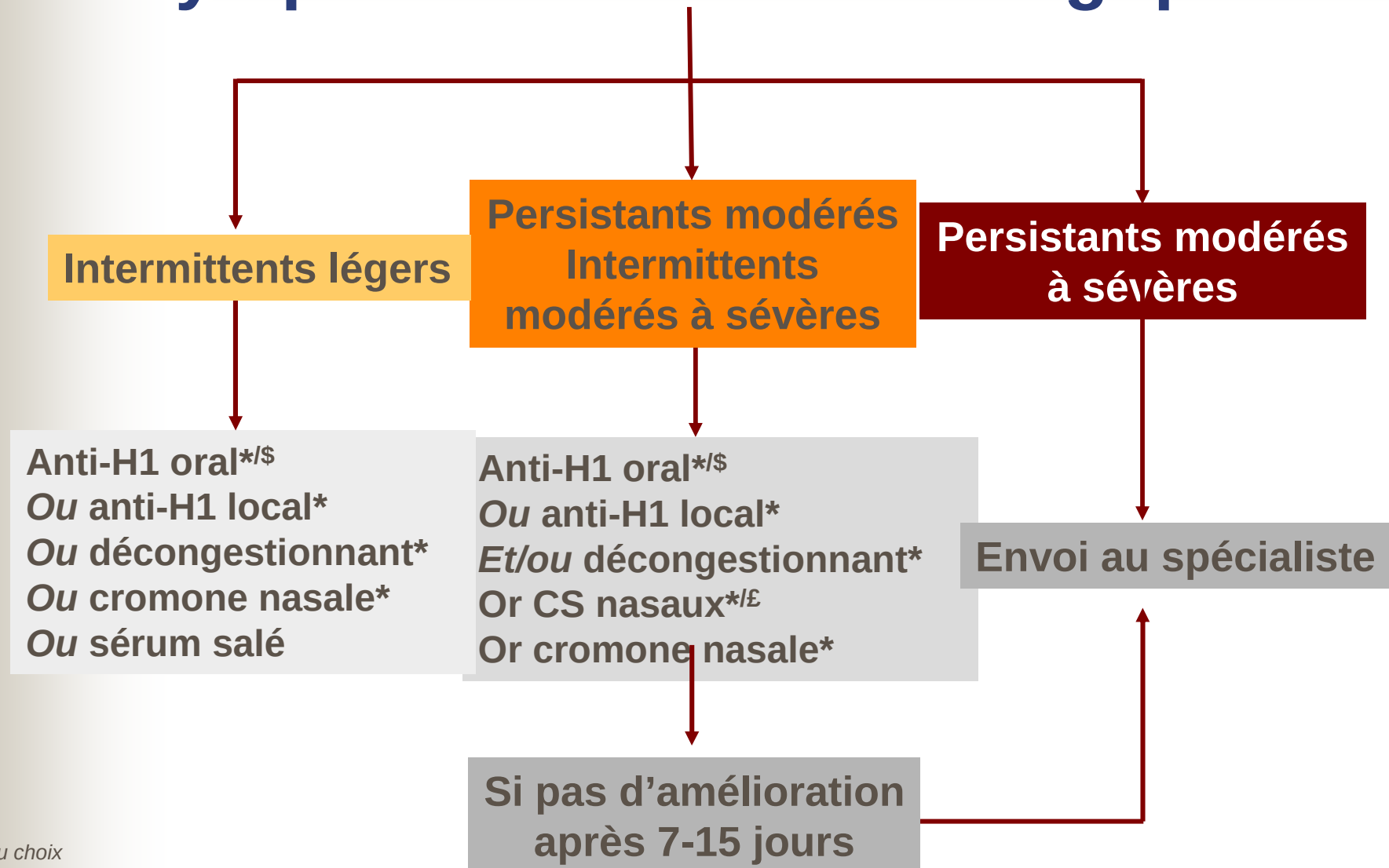
Nouvelles stratégies

- Asthme : GINA, NAEPP, ANAES-HAS 2004, PRACTALL 2009
- Rhinite allergique : ARIA 2008, SFA 2009
- Dermatite atopique : SFD 2004
- Urticaire chronique : EAACI-Ga²len-WAO 2009
- Allergies alimentaires : RPC TPO 2006
- Allergies médicamenteuses : ENDA-EAACI

Prise en charge de l'asthme



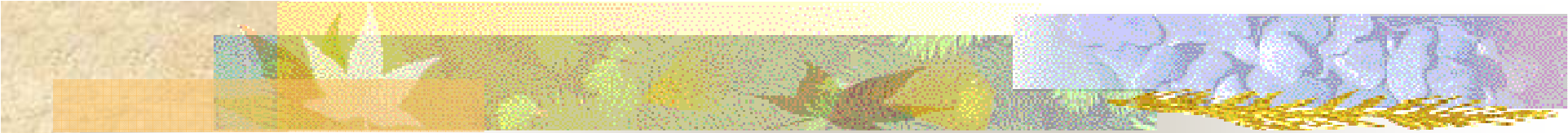
Symptômes de rhinite allergique



*: Au choix

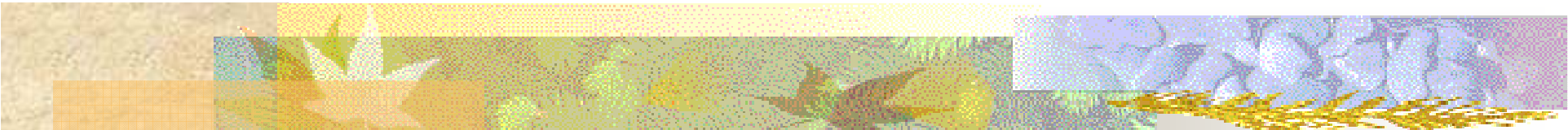
\$. Non sédatifs

£: En cas d'obstruction nasale prédominante, CS locaux de préférence



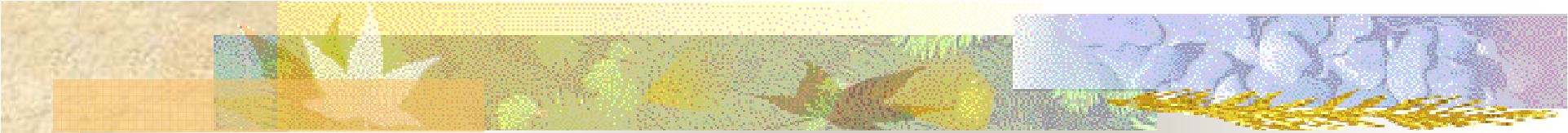
L'allergie de demain

- Les allergies d'hier
- Les allergies d'aujourd'hui
- Les allergies de demain



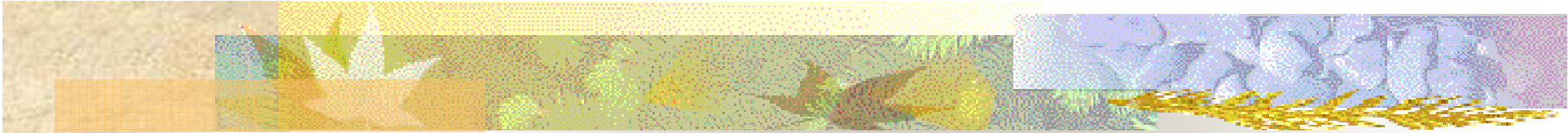
Quels sont les enjeux ?

- Les modifications de l'environnement : quels impacts pour nous ?
- L'amélioration des méthodes de diagnostic : besoin d'allergologues ?
- Les nouvelles stratégies à valider ?
- Les nouveaux traitements, pour qui ?
- Mieux comprendre l'origine de l'allergie : pour prévenir ?



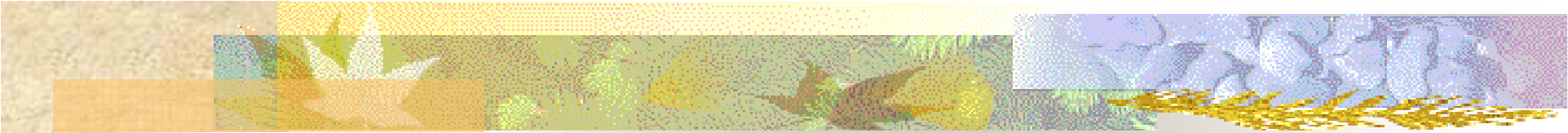
Quels sont les enjeux ?

- **Les modifications de l'environnement : quels impacts ?**
- L'amélioration des méthodes de diagnostic : besoin d'allergologues ?
- Les nouvelles stratégies à valider ?
- Les nouveaux traitements, pour qui ?
- Mieux comprendre l'origine de l'allergie : pour prévenir ?



Les modifications de l'environnement

- Réchauffement de la planète (pollinisation plus précoce, plus longue)
- Infrastructures routières, ferrovières, ornementation (armoises, cyprès)
- Xénobiotiques (ex. DMF, ex. héparines chinoises...)
- **Besoin d'allergologues** (allergo-vigilance), et de réglementations (REACH)



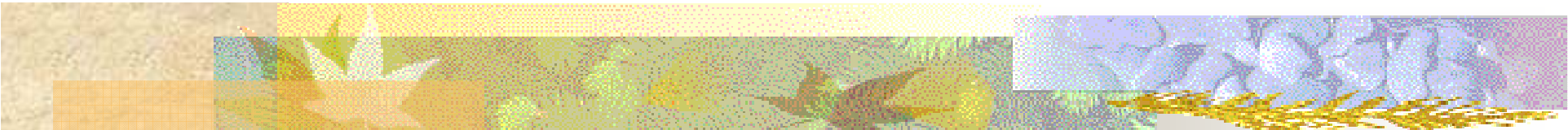
Quels sont les enjeux ?

- Les modifications de l'environnement : quels impacts ?
- **L'amélioration des méthodes de diagnostic : besoin d'allergologues ?**
- Les nouvelles stratégies à valider ?
- Les nouveaux traitements, pour qui ?
- Mieux comprendre l'origine de l'allergie : pour prévenir ?

Amélioration des moyens de diagnostic

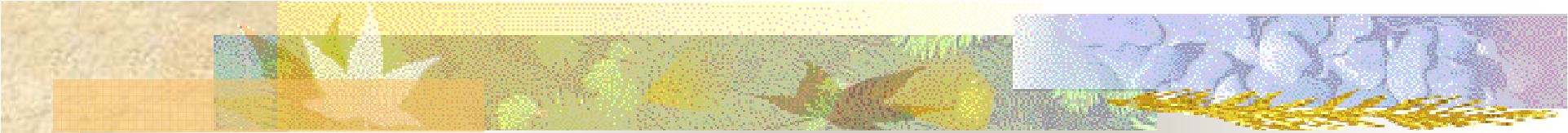
- Sources d'allergènes pour prick (liées à ITS)
- Dosage des IgE spécifiques (recombinants, microarray)
- Cytométrie de flux (médicaments)
- **Besoin d'allergologues libéraux et hospitaliers** (pour interpréter, prendre en charge)





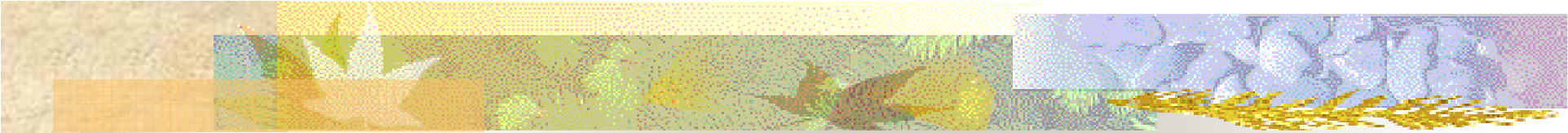
Quels sont les enjeux ?

- Les modifications de l'environnement : quels impacts ?
- L'amélioration des méthodes de diagnostic : besoin d'allergologues ?
- **Les nouvelles stratégies à valider ?**
- Les nouveaux traitements, pour qui ?
- Mieux comprendre l'origine de l'allergie : pour prévenir ?



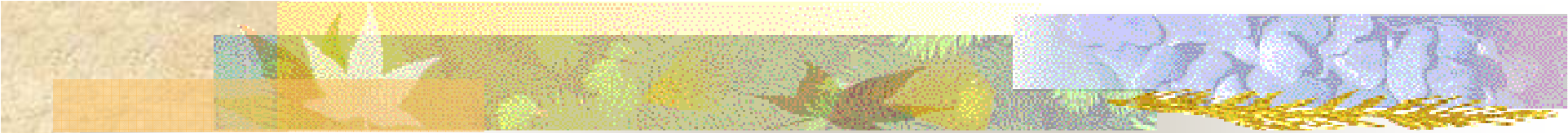
Valider les nouvelles stratégies

- A la fois en diagnostic et en traitement
- Faire de la vraie EBM:
 - preuves scientifiques
 - point de vue du médecin
 - point de vue du patient
- Evaluer l'impact de santé publique d'une stratégie plutôt qu'une autre (pouvoirs publics)



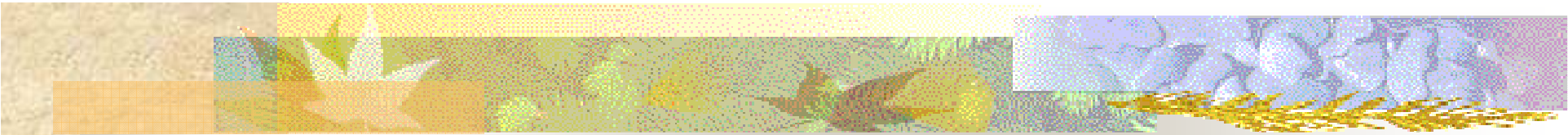
Quels sont les enjeux ?

- Les modifications de l'environnement : quels impacts ?
- L'amélioration des méthodes de diagnostic : besoin d'allergologues ?
- Les nouvelles stratégies à valider ?
- **Les nouveaux traitements, pour qui ?**
- Mieux comprendre l'origine de l'allergie : pour prévenir ?



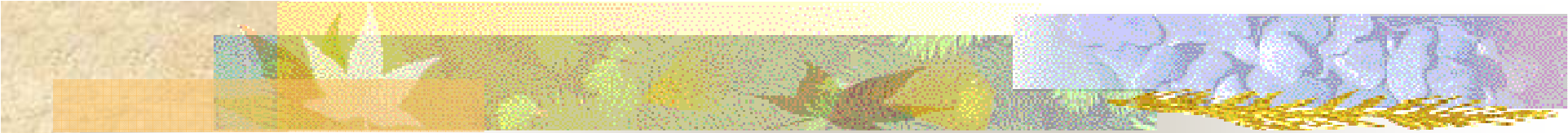
Les nouveaux traitements

- Promouvoir et trouver la bonne place de l'ITS
- Relancer la recherche institutionnelle en allergologie de façon à évaluer d'autres pistes thérapeutiques
- Cibler les patients les plus sévères (asthmes difficiles, SCUAD, UCI résistantes, DA sévères...) pour valider les nouveaux traitements



Quels sont les enjeux ?

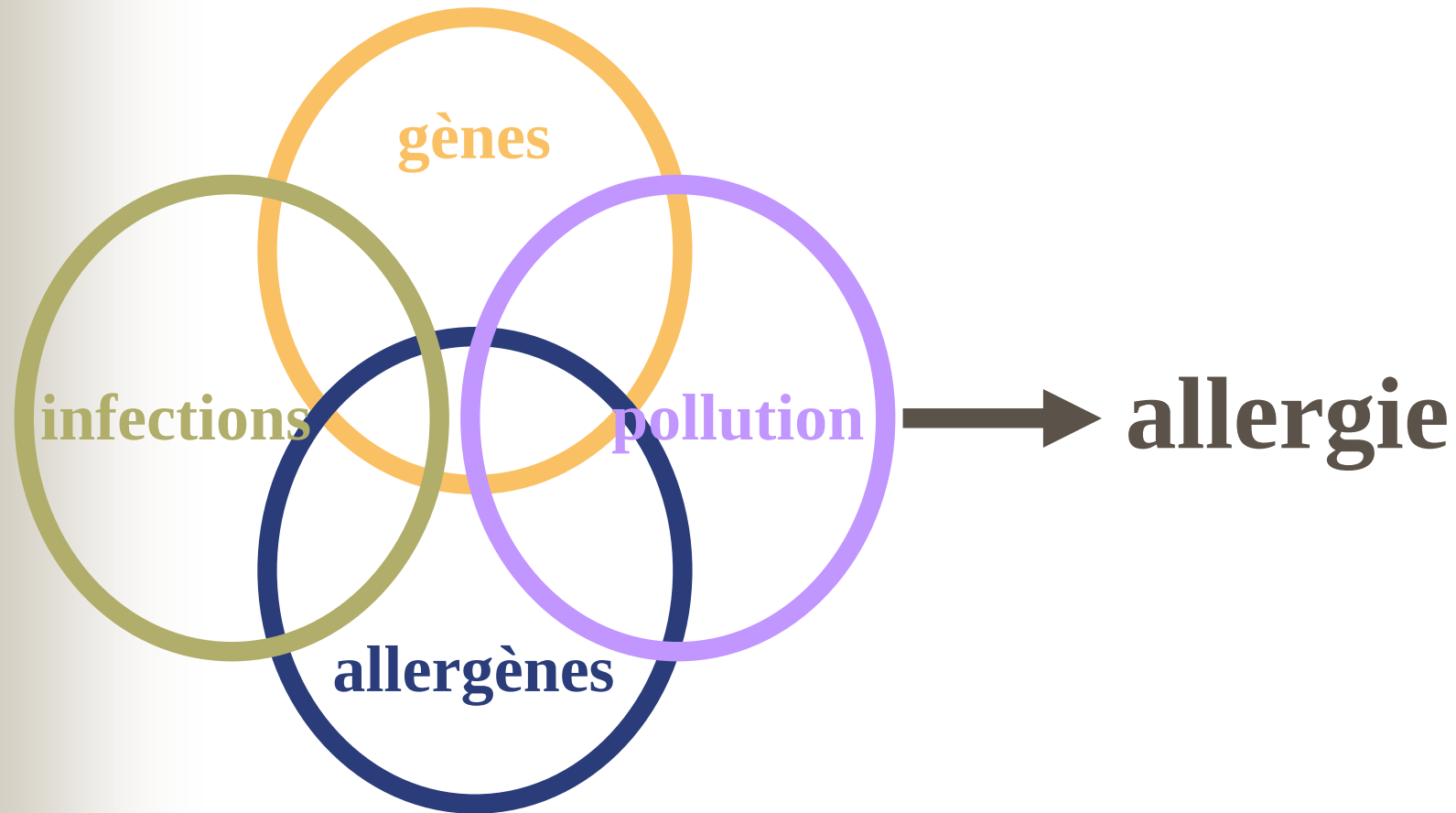
- Les modifications de l'environnement : quels impacts ?
- L'amélioration des méthodes de diagnostic : besoin d'allergologues ?
- Les nouvelles stratégies à valider ?
- Les nouveaux traitements, pour qui ?
- **Mieux comprendre l'origine de l'allergie : pour prévenir ?**



Comment devient-on allergique ?

- Soit sur un terrain prédisposant héréditaire (l'atopie) + facteurs favorisants (les allergènes et co-facteurs) → *les études génétiques à partir des cohortes pédiatriques répondront à ces questions*
- Soit sans terrain prédisposant : chacun peut devenir allergique dans certaines conditions → *les progrès immunologiques aideront à comprendre ces formes là également*

**Allergie = gènes + allergènes +
infections + pollution ?**



Impact de l'allergie sur l'asthme

d'après Holt PG 2008 Oddy WH 2002

■ Anomalie

- Structure (barrière)
- Réparation
- Inflammation

• Fillagrine
• ADAM 33
• YKL-40
• PHF11,
DPP 10 ...

Allergènes

Virus

• Anomalie

- Immunitaire
- Défaut immunité
 - Innée
 - Acquis

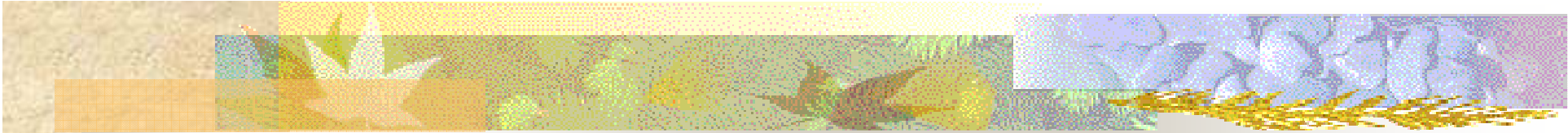
• IL 4R, IL13, TLR, hélicase
• 17q21
• OR MDL3
• EPHX1...

OR = 2,3

OR asthme à 6 ans

OR = 4,1

OR = 9



L'allergie de demain

- L'allergie sera toujours un problème de santé publique
- Dont les mécanismes réels (*et non juste les conséquences comme actuellement*) seront pénétrés
- Permettant d'articuler entre eux les multiples facteurs facilitants et freinateurs
- Et de mettre en place les mesures préventives adaptées à l'échelon des individus et de la population

Allergènes

Polluants
(tabagisme...)

Infections

Polluants

Infections

Aliments $\omega 3/\omega 6$, antioxydants (vitamines C, β -carotène, sélénium)

GENES

SENSIBILISATION

ALLERGIE

**Prévention
primaire**

**Prévention
secondaire**

**Prévention
tertiaire**

**ALLERGIE
sévère, ASTHME**

Les actualités d'aujourd'hui c'est l'histoire de demain



Raymond Queneau (1903-1976)

Samedi 6 Novembre 2009