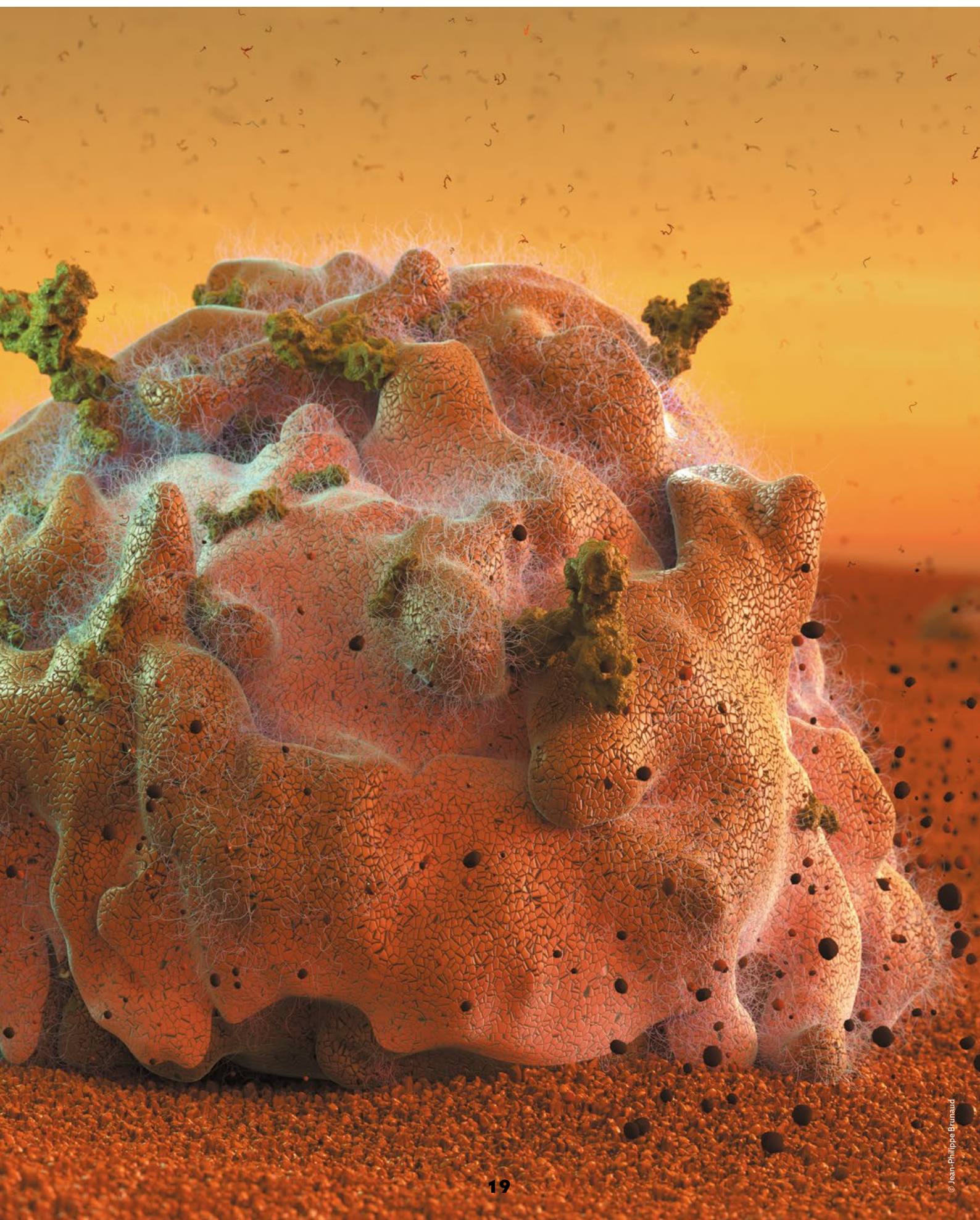
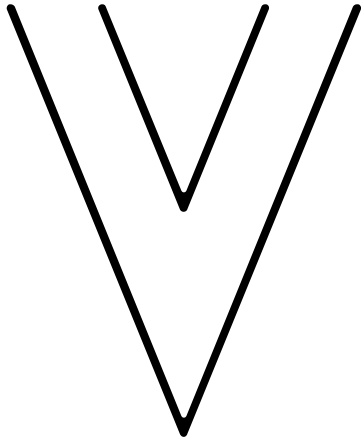


Par Kheira Bettayeb

BIENTÔT TOUS ALLERGIQUES ?

C'est une « pandémie » sournoise... Selon l'Organisation mondiale de la santé, d'ici 2050, une personne sur deux dans le monde sera allergique, contre trois sur dix aujourd'hui. Ces maladies peuvent fortement impacter le quotidien des personnes touchées, voire engager leur pronostic vital. Mais depuis trente ans, leur prévention et leur traitement n'ont quasiment pas évolué... Pourquoi les allergies sont-elles de plus en plus répandues ? Comment mieux les contrer ? À l'Inserm, ces questions mobilisent de nombreuses équipes de recherche. On fait le point.





oici le printemps et avec lui, le retour des allergies aux pollens. Selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), le taux de Français atteints par ce genre d'allergie a triplé en 30 ans. Tous types confondus – aux pollens, mais aussi aux acariens, aux aliments, aux médicaments... –, les allergies touchent désormais 30 % des Français. Et le pire serait à venir : d'après l'Organisation mondiale de la santé, à l'horizon 2050, la moitié de la population mondiale sera concernée. Ces maladies sont donc devenues un fardeau sanitaire majeur. Pro-

blème, « leur prise en charge globale n'a guère évolué depuis les années 1990, déplore **Pascal Demoly**, allergologue et pneumologue à Montpellier. Pour mieux contrer la vague à venir, « il est crucial d'avancer sur plusieurs fronts en parallèle : mieux comprendre les causes de l'augmentation du nombre d'allergiques, mieux décrypter les mécanismes moléculaires de ces maladies et étoffer notre arsenal thérapeutique et préventif », alerte le chercheur.

Une réaction démesurée de l'immunité

Par définition, l'allergie correspond à une réponse disproportionnée du système immunitaire. Normalement, celui-ci ne s'attaque qu'à des agents pathogènes : virus, bactéries, parasites... Mais chez les allergiques, il s'emballe et développe une réaction contre des substances inoffensives : des allergènes, qui peuvent être respirés, comme les pollens, les acariens et les moisissures, avalés, tels que certains aliments (lait, œufs, crustacés...) ou certains médicaments (ibuprofène, aspirine, anesthésiques, vaccins...), ou touchés, comme les substances chimiques dans les cosmétiques ou le latex. « Dans la plupart des allergies, ces allergènes déclenchent la production d'anticorps de type immunoglobulines E (IgE), lesquels induisent alors une inflammation à leur contact. Il s'agit d'allergies "médiées par les IgE", explique Pascal Demoly. Dans d'autres cas plus rares (allergies aux médica-

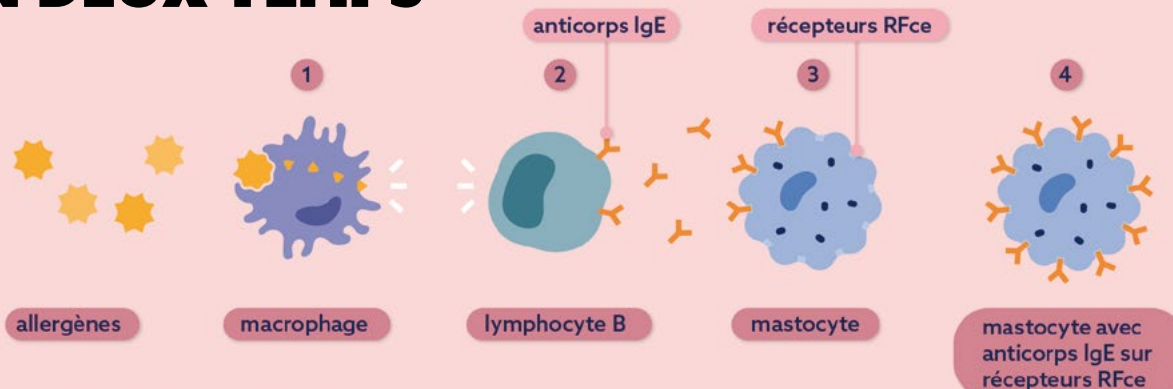
► Appartenant à la famille des arachnides, comme les tiques et les araignées, les acariens qui vivent dans la poussière sont de minuscules animaux qui mesurent de 0,2 à 0,3 mm.



Pascal Demoly :
unité 1318 Inserm/
Inria/Université
de Montpellier,
Institut Desbrest
d'épidémiologie et
de santé publique

© Dr C. Jackson/KELOS/SPL

L'ALLERGIE, UN MÉCANISME EN DEUX TEMPS



D'ABORD, LA PHASE DE SENSIBILISATION

PUIS, LA RÉACTION ALLERGIQUE

LA PERSONNE PRÉDISPOSÉE SE SENSIBILISE

- 1 Lors du premier contact avec l'allergène, une phase sans symptômes, ce dernier est capté par des cellules immunitaires.
- 2 Ces cellules activent d'autres globules blancs : des lymphocytes B. Lesquels produisent des anticorps particuliers, de type IgE, capables de fixer spécifiquement l'allergène.
- 3 Ces IgE s'accrochent sur des cellules clés de l'allergie : les mastocytes.
- 4 Ainsi dotés d'une « couronne » d'IgE, les mastocytes sont « sensibilisés ».

L'ALLERGIE SE DÉCLENCHE

- A Lors d'un deuxième contact avec l'allergène et d'autres ultérieurs, ce dernier est rapidement fixé par les IgE à la surface des mastocytes sensibilisés.
- B Activés par cette fixation, les mastocytes se mettent à libérer rapidement diverses substances inflammatoires : histamine, IL-4, TGF-B1, FGF... Lesquels induisent les symptômes allergiques : éternuements, écoulement nasal, éruption cutanée, crise d'asthme...

ments, eczéma de contact...), l'allergie est causée par d'autres agents de l'immunité : des cellules T. »

Selon le type d'allergène impliqué, la réaction inflammatoire allergique peut provoquer différents symptômes, lesquels sont importants à connaître pour permettre un repérage rapide de ces maladies. Éternuements à répétition, yeux rouges qui grattent ou larmoient (conjonctivite) et nez qui pique et coule (rhinite)... Il s'agit sûrement d'une allergie respiratoire aux pollens, aux acariens ou aux moisissures. Appelé communément « rhume des foins » – bien que cette expression ne désigne que la rhinite liée à l'allergie au pollen

de graminées –, ce type de manifestations correspondait à 55 % des cas d'allergies déclarés lors d'une enquête de 2021 auprès de 2 036 Français. Mais ces symptômes d'apparence bénigne peuvent parfois avoir des conséquences plus sérieuses sur les voies respiratoires. Selon le ministère en charge de la santé, la rhinite allergique

Anses. Note d'appui scientifique et technique relative à la surveillance phénologique du pollen dans l'air ambiant et à l'indicateur de risque d'allergie lié à l'exposition au pollen, 2022
S. Seité et al. Clin Cosmet Invest Dermatol., 14 juillet 2021



© J. Kottmann/Adobe Stock

▲ La météo exerce une influence directe sur la production, la distribution et la dispersion du pollen.

multiplie en effet par quatre le risque d'apparition d'un asthme. Liée à une inflammation de la muqueuse des bronches pulmonaires, cette maladie induit essoufflement, toux, difficultés respiratoires et respiration sifflante. « Chez les enfants, l'asthme est, dans la grande majorité des cas, allergique », signale **Valérie Siroux**, épidémiologiste et directrice de recherche Inserm à Grenoble.

Représentant près de 49 % des allergies rapportées dans l'enquête de 2021 déjà mentionnée, les allergies cutanées sont, elles, souvent de type eczéma. Cette maladie se manifeste par de petites vésicules sur des plaques rouges, accompagnées de démangeaisons intenses et de la formation de croûtes en cas de grattage. « Représentant seulement 10 % des eczémas de contact, l'eczéma allergique ne doit pas être confondu avec l'eczéma dit "irritatif", met en garde **Camille Braun**, pédiatre allergologue à Lyon. Moins sévère, le second est dû à des agents irritants, comme des produits ménagers. Et ceux-ci provoquent une inflammation non allergique, qui survient seulement à partir d'une certaine concentration et d'un certain temps d'application. »

Elfe. L'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe), pilotée par l'Ined et l'Inserm, en partenariat avec l'EFS, permet, pour la première fois à des chercheurs de suivre l'histoire d'enfants, de leur naissance à l'âge adulte.

Valérie Siroux : unité 1209 Inserm/CNRS/Université Grenoble Alpes, Institut pour l'avancée des biosciences

Camille Braun : unité 1111 Inserm/CNRS/ENS de Lyon/Université Claude-Bernard - Lyon 1, Centre international de recherche en infectiologie

Rosalie Delvert : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Pour ce qui est des allergies alimentaires – qui représentaient près de 28 % des allergies déclarées dans l'enquête de 2021 –, « elles peuvent induire, dans les deux heures suivant l'ingestion de l'aliment allergène, des problèmes intestinaux : vomissements, diarrhées, crampes abdominales... Mais aussi des symptômes cutanés (urticaire), oculaires (conjonctivite), respiratoires (rhinite, toux...), cardiovasculaires (palpitations, accélération du rythme cardiaque...) ou encore neurologiques (anxiété, perte de connaissance...) », indique **Rosalie Delvert**, ingénieure agroalimentaire, qui a réalisé une thèse sur ces allergies au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif.

Quant aux allergies aux médicaments, appelées « toxi-dermies », – non évaluées dans l'étude de 2021 –, « elles induisent souvent une éruption cutanée (urticaire, notamment) qui se manifeste après quelques minutes, heures ou jours de traitement », précise Pascal Demoly.

Répondues mais pas anodines

Fait préoccupant, de plus en plus de patients sont allergiques à plusieurs allergènes. « Dans la cohorte **Elfe**, qui comprend plus de 18 000 enfants suivis depuis la naissance, 71 % des allergiques alimentaires avant 5 ans présentaient également un eczéma ; 24 %, un asthme ; et 42 %, une rhinite ou

▼ Eczéma allergique de contact. L'inflammation des couches supérieures de la peau peut durer plusieurs jours, demeure tant que la peau reste en contact avec l'allergène responsable, et peut même devenir chronique.



© Tanelan-Harout/SPL



▲ La conjonctivite est un symptôme oculaire de l'allergie.

Variant. Version d'un gène présentant une petite modification par rapport à la version naturelle

Blandine de Lauzon-Guillain : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Paris-Cité/Université Sorbonne Paris Nord

Pascale Couratier : Association française pour la prévention des allergies

Emmanuelle Bouzigon : unité 1124 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, HealthFex

LES ALLERGIES PEUVENT-ELLES PASSER AVEC LE TEMPS ?

Oui... mais pas toutes. « De 60 à 90 % des allergies au lait de vache et à l'œuf se résolvent avant l'adolescence. Mais celles à l'arachide, aux noix ou au poisson ne s'estompent que dans moins de 15 % des cas », précise Camille Braun. L'eczéma atopique se résout « dans 85 % des cas avant l'adolescence ». En revanche, « les asthmatiques allergiques le restent souvent toute leur vie ». Ceci dit, « même si les symptômes peuvent disparaître, le "terrain" allergique, lié à la susceptibilité génétique, persiste. Donc il n'y a pas de guérison proprement dite ». À noter : on peut devenir allergique à n'importe quel âge... même après 75 ans.

Mais quelles sont les causes de l'envolée du nombre d'allergiques observée depuis

quelques décennies ? « Les progrès dans le diagnostic, qui font que l'on repère mieux les allergiques qu'avant, ne suffisent pas à tout expliquer... », analyse Pascal Demoly. « La génétique non plus », ajoute Emmanuelle Bouzigon, chercheuse Inserm et épidémiologiste à Paris.

De fait, l'hérédité est bien un facteur de risque indéniable pour le développement de ces maladies. En effet, plusieurs études ont montré qu'il existe une prédisposition familiale, appelée aussi « terrain atopique ». Si les deux parents ou un seul est allergique, le risque que leurs enfants le soient est plus important que la normale (respectivement 40-60 % et 20-40 % contre 5-15 %, selon les études). En outre, plusieurs travaux ont permis d'identifier des variations génétiques qui augmentent le risque de développer des allergies.

une conjonctivite allergique », expose **Blandine de Lauzon-Guillain**, épidémiologiste au Centre de recherche en épidémiologie et statistiques à Paris. Mais aussi répandues soient-elles, les allergies ne sont pas anodines. « Même les formes les moins sévères, comme un simple rhume des foins, peuvent diminuer la qualité de vie, perturber le sommeil et induire une fatigue qui peut baisser les performances à l'école ou au travail », note **Pascale Couratier**, directrice générale de l'Association française pour la prévention des allergies. Quant aux formes plus graves, elles peuvent induire une réaction allergique très violente, appelée « choc anaphylactique », potentiellement fatale et qui doit être prise en charge en urgence. Fort heureusement, celle-ci reste rare.

L'environnement souvent en cause

Par exemple une étude co-publiée il y a déjà plusieurs années par **Emmanuelle Bouzigon** a montré que les personnes porteuses de certains **variants** délétères dans une région génétique spécifique nommée 17q12-q21, sur le chromosome 17, sont plus à risque de développer un asthme allergique dans la petite enfance que les non-porteurs.

R. Delvert. Étude de l'association entre le régime alimentaire maternel pendant la grossesse et le développement de maladies allergiques et respiratoires chez l'enfant, novembre 2024

S. Tamazouzt et al. *Nutrients*, 2 septembre 2022

E. Bouzigon et al. *N Engl J Med.*, 6 novembre 2008



© Halfpoint/Adobe Stock

▲ Des études, dont la cohorte Pasture, cherchent à élucider les relations entre la vie en milieu rural et la protection contre l'allergie.

« La hausse du nombre d'allergiques est le premier indicateur de l'effet des changements climatiques sur la santé humaine »

Ceci dit, souligne Emmanuelle Bouzigon, « ces dernières décennies, il n'y a pas eu d'augmentation, dans la population, de la fréquence de ces variants génétiques ».

Non, « l'élévation du nombre d'allergiques s'explique exclusivement par des causes environnementales : les changements massifs survenus dans nos environnements et nos habitudes de vie depuis les années 1960, liés à l'urbanisation et à

la modernisation de notre mode de vie », cadre **Isabella Annesi-Maesano**, directrice de recherche Inserm émérite, épidémiologiste environnementale. « Dans notre communauté d'allergologues, nous pensons même que l'augmentation du nombre de cas d'allergiques est le premier indicateur de l'effet de ces changements sur la santé humaine », relève Pascal Demoly.

L'« aseptisation » de notre environnement, pointée dès la fin des années 1980, a ainsi conduit à une moindre exposition des jeunes enfants à certains agents infectieux. En diminuant les contacts entre ces pathogènes et l'immunité, cette évolution empêcherait le système

immunitaire d'apprendre à distinguer les éléments vraiment dangereux de ceux inoffensifs. Résultat, il n'y aurait pas de tolérance immunologique des allergènes ; ce qui augmenterait le risque de développer une allergie. C'est l'hypothèse « hygiéniste », développée par l'épidémiologiste des maladies chroniques britannique David Strachan. Une théorie soutenue par plusieurs travaux. Par exemple, après analyse des données de plus de 17 000 enfants suivis jusqu'à l'âge de 23 ans, David Strachan nota que le nombre de cas de rhinites allergiques était moins important dans les familles nombreuses où les infections étaient plus fréquentes et donc soumises régulièrement à un environnement infectieux. D'autres études, comme l'enquête européenne Pasture, ont montré que les enfants vivant à la campagne ou avec des animaux de compagnie, et donc exposés à un niveau d'hygiène inférieur, développent moins d'allergies.

Un lien entre microbiote intestinal et allergie

Mais il n'y a pas que cette théorie. Une seconde table, elle, plus sur un autre changement environnemental : la perte de biodiversité, en matière de plantes, d'animaux et de microorganismes, liée notamment à l'urbanisation. Selon cette thèse, le microbiote exté-

Isabella Annesi-Maesano : unité 1318 Inserm/Université de Montpellier

rieur, à savoir l'ensemble des bactéries, virus, parasites et autres microorganismes qui vivent dans le sol, l'eau, et sur les plantes et les animaux, colonise continuellement le microbiote humain, présent au niveau de la peau, des voies respiratoires et des intestins. Et ce contact permettrait au système immunitaire d'apprendre à distinguer les bons germes des mauvais et, par là, à tolérer les substances inoffensives, dont les allergènes. Dans ce contexte, la perte de biodiversité induirait un appauvrissement progressif de la variété microbienne avec laquelle l'organisme humain entre en contact et entraînerait de ce fait un apprentissage insuffisant de la tolérance immunologique par notre immunité. C'est la thèse de la perte de biodiversité, émise au début des années 2010 par des chercheurs finlandais de l'université d'Helsinki.

Cette vision est appuyée elle aussi par plusieurs études. Par exemple, lors d'une recherche parue fin 2024, qui a porté sur 65 enfants, dont 43 % vivaient dans une ferme laitière et 62 % avec des animaux domestiques, des chercheurs suisses ont examiné la composition du microbiote intestinal des participants, à plusieurs intervalles entre les âges de trois jours et 18 mois. Finalement, ils concluent que les taux d'allergies plus faibles chez les enfants élevés à la ferme ou avec des animaux domestiques peuvent être liés à l'établissement précoce, au cours des premiers mois de vie, d'une flore intestinale enrichie en certaines bactéries bénéfiques pour le bon développement de l'immunité (des genres

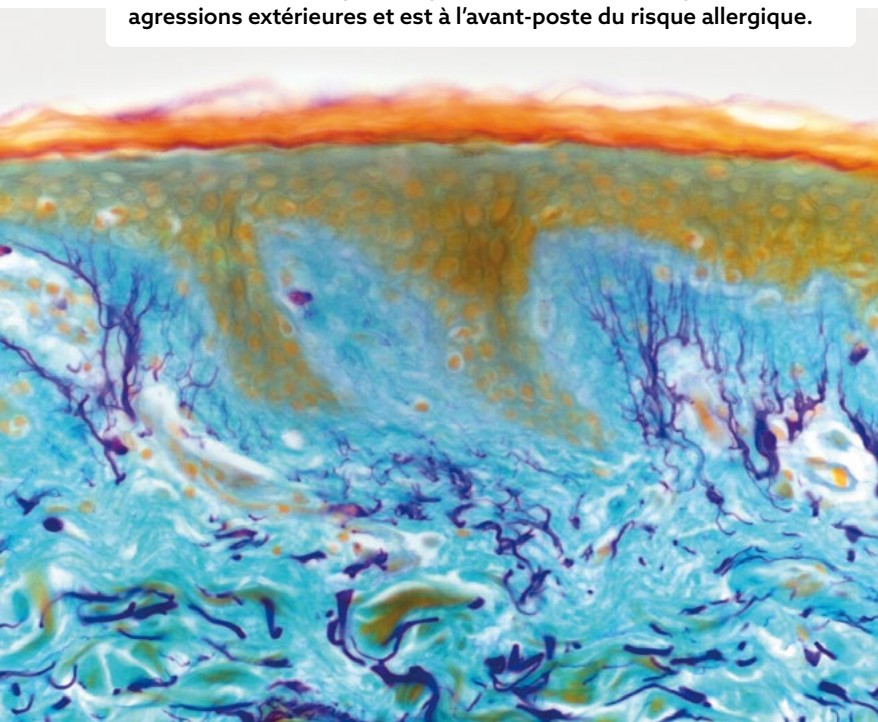


▲ **Lactobacillus.** Ces bactéries bénéfiques pour l'immunité, et plusieurs autres, colonisent dès les premiers mois de vie le microbiote intestinal des enfants qui vivent avec des animaux.

© Dr. Microbe/Adobe Stock

Audrey Nosbaum : unité 1111 Inserm/ CNRS/ENS de Lyon/Université Claude-Bernard - Lyon 1

▼ **La barrière cutanée est la couche la plus externe de l'épiderme.** Composée de différents types de cellules (fibres élastiques en violet et fibres de collagène en jaune à vert), elle protège la peau des agressions extérieures et est à l'avant-poste du risque allergique.



© K. Mackenzie-Univ Aberdeen/Wellcome

Bifidobacterium, *Lactobacillus* et *Bacteroides*) et appauvrie en d'autres, défavorables (telle *Clostridioides difficile*). Mais comme l'hypothèse hygiéniste, la théorie de la perte de biodiversité n'implique qu'un seul coupable... Or « l'envolée du nombre de cas d'allergiques s'expliquerait non pas par un ou deux facteurs environnementaux, mais par de nombreux qui interagissent entre eux », souligne Isabella Annesi-Maesano.

L'exposome, un concept innovant

Pour mieux tenir compte de cette réalité, depuis quelques années, les épidémiologistes environnementaux se réfèrent à un concept innovant : l'exposome. « Il s'agit de l'ensemble des expositions environnementales, à savoir non génétiques, auxquelles est soumise une personne depuis sa conception jusqu'à sa fin de vie, en passant par le développement in utero », définit Isabella Annesi-Maesano, autrice d'un récent article sur ce concept et son rôle dans les allergies.

« L'implication de l'exposome est en faveur d'une troisième hypothèse explicative du boom des allergies, qui englobe la théorie hygiéniste et celle de la perte de biodiversité : la théorie des barrières épithéliales », estime **Audrey Nosbaum**, dermatologue allergologue et chercheuse à Lyon.

D. P. Strachan. *BMJ.*, 18 novembre 1989

A. Ljung et al. *PLoS One.*, 27 novembre 2024

I. Annesi-Maesano et al. *Revue française d'allergologie*, octobre-novembre 2020

Dossier

Pour comprendre, rappelons que les barrières (ou muqueuses) épithéliales sont les tissus constitués de plusieurs couches de cellules qui recouvrent les surfaces externes des organes à l'interface entre notre corps et l'environnement : la peau, les poumons, les yeux et le tube digestif.

Ces tissus sont cruciaux pour nous protéger des agents extérieurs comme les allergènes. « Développée au début des années 2020 par Cezmi Akdis, de l'Institut suisse de recherche sur l'allergie et l'asthme, la théorie des barrières épithéliales postule que la hausse de l'incidence des allergies est liée à l'altération de ces barrières par plusieurs facteurs toxiques qui se sont multipliés dans notre environnement ces dernières décennies, poursuit Audrey Nosbaum. Ainsi fragilisées, les muqueuses laisseraient passer plus facilement les allergènes ; ce qui augmenterait le risque de réactions allergiques. »

Les nombreux méfaits du changement climatique

Parmi les facteurs de l'exposome soupçonnés d'être impliqués ici : l'aseptisation de l'environnement et la

perte de biodiversité citées précédemment, qui fragiliseraient notamment les barrières cutanée et digestive, mais aussi... le changement climatique ! En plus d'altérer les muqueuses cutanée et respiratoire, celui-ci pourrait agir via de nombreux autres mécanismes.

Influe ici notamment l'augmentation des températures liée à ce phénomène : « Le réchauffement climatique induit une floraison plus précoce et donc une durée de dissémination du pollen plus longue. De plus, il augmente les quantités de pollens libérés. Résultat, la population est exposée plus longtemps et à de plus grandes concentrations de pollens ; ce qui accroît le risque de développer des allergies ainsi que des symptômes plus prononcés », explique Isabella Annesi-Maesano, co-autrice d'un récent article sur ce sujet.

Effectivement, « depuis une vingtaine d'années, nos mesures de pollens dans l'air montrent que les arbres qui fleurissaient jusque-là en fin d'hiver ou au début du printemps, comme le noisetier et l'aulne, libèrent

▼ Pollen piégé dans le mucus des poils du nez. Lors d'un orage, ces grains éclatent en particules si petites qu'elles peuvent passer cette barrière et atteindre les voies respiratoires inférieures.



désormais leur pollen dès l'hiver », confirme **Samuel Monnier**, ingénieur au Réseau national de surveillance aérobiologique, une association qui suit la teneur de l'air en pollens et en moisissures dans toute la France.

Ensuite, « la hausse des températures favorise aussi l'extension vers le Nord de certaines plantes productrices de pollens allergisants ; ce qui fait que plus de personnes y sont exposées et peuvent donc développer une allergie liée », ajoute Isabella Annesi-Maesano. « Nous avons notamment observé l'extension de la pariétaire, de l'olivier, du cyprès et de l'ambroisie, des plantes à fort potentiel allergisant », précise Samuel Monnier. Autre impact du changement climatique : « En accroissant le risque de précipitations et d'inondations, il augmente aussi le niveau d'exposition aux moisissures, des allergènes majeurs dont le développement est boosté par l'humidité », poursuit Isabella Annesi-Maesano. Enfin, « ce facteur peut aussi favoriser les orages. Or ceux-ci peuvent faire éclater les grains de pollens en particules plus petites. Lesquelles sont beaucoup plus allergisantes car capables de pénétrer plus profondément dans les poumons. »

Mais l'épidémie d'allergies pourrait aussi être liée à un autre marqueur environnemental majeur de nos sociétés modernes : la pollution atmosphérique extérieure et intérieure (dans les habitats). Laquelle est susceptible de fragiliser non seulement la muqueuse pulmonaire mais aussi celle de la peau et ainsi de favoriser les allergies respiratoires et la dermatite atopique.

« Les polluants les plus pointés sont le dioxyde d'azote (NO_2) et l'ozone (O_3), principalement émis par le trafic routier et les activités industrielles, ainsi que les composés organiques volatils (COV), issus par exemple des peintures ou de la cuisson », illustre Isabella Annesi-Maesano.

Gare aussi au tabagisme passif. Emmanuelle Bouzigon et ses collègues ont, par exemple, observé que le risque accru d'asthme allergique conféré par certains variants génétiques est encore augmenté en cas d'exposition pendant la petite enfance à la fumée de tabac. « On parle d'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux », précise la chercheuse.

Comme si cela ne suffisait pas, « les risques liés à la pollution sont accentués par le changement climatique », souligne Isabella Annesi-Maesano. Car « la hausse des températures augmente le niveau de certains polluants atmosphériques, comme l'ozone qui se forme alors plus facilement ».

L'alimentation, l'autre grand coupable potentiel

Et ce n'est pas fini : outre le réchauffement climatique et la pollution, la hausse des allergies pourrait aussi découler... de notre alimentation ! « L'accès à une plus grande variété d'aliments, dont des produits exotiques potentiellement allergènes, comme le kiwi et les fruits à coques, influe certainement. De même que le développement des produits ultra-transformés (pizzas surgelées, nuggets...). Ces



◀ L'allergie au kiwi est de plus en plus répandue dans un contexte où la culture et la consommation de ce fruit ont augmenté au cours des dernières décennies.

aliments, et plus largement le régime occidental, pauvre en fibres, fruits et légumes et riche en graisses saturées, sucres et additifs, peut altérer le bon équilibre du microbiote intestinal », explique Rosalie Delvert. Chez les enfants,

pourrait aussi avoir influé le report de l'introduction des aliments allergènes dans l'alimentation des nourrissons, un temps recommandé en France seulement après l'âge d'un an, en cas de terrain allergique. C'est ce qu'indique une étude publiée en 2023 par l'équipe de Blandine de

Lauzon-Guillain : après analyse des données de 6 662 enfants, il est ressorti que l'introduction au-delà de l'âge de 10 mois d'au moins deux aliments allergènes majeurs, parmi les produits laitiers, le blé, l'œuf et le poisson, était associée à 2,5 fois plus de risque d'allergie alimentaire dans les cinq premières années de vie. Le report de l'introduction des aliments allergènes peut en effet empêcher le système immunitaire en développement des bébés d'apprendre à reconnaître ces allergènes comme des substances inoffensives. « Nos résultats soutiennent les nouvelles recommandations françaises de 2021, qui indiquent que les aliments allergènes peuvent être introduits comme tous les autres aliments entre les âges de 4 mois révolus et 6 mois, chez tous les nourrissons en bonne santé, à risque d'allergie ou non », commente Blandine de Lauzon-Guillain.

« La hausse des températures favorise aussi l'extension vers le Nord de certaines plantes productrices de pollens allergisants »

Samuel Monnier :
Réseau national de surveillance aérobiologique

S. E. Pacheco et al. *J Allergy Clin Immunol.*, décembre 2021

T. Adam et al. *Allergy*, 26 juillet 2023



◀ Selon des chercheurs français, introduire certains produits allergènes après l'âge de 10 mois pourrait favoriser le risque d'allergies chez l'enfant.

Bonne nouvelle, ces vingt dernières années, l'arsenal thérapeutique anti-allergie s'est étoffé de traitements innovants : les **anticorps monoclonaux**, comme le dupilumab arrivé en 2019 ou le tezepelumab, autorisé depuis 2023.

Une efficacité spectaculaire !

L'atout de ces molécules ? Ce sont des traitements de « fond » destinés à traiter la cause même des allergies, à savoir la réaction inflammatoire allergique, et non plus seulement leurs symptômes. Cela, en ciblant différentes molécules responsables de cette réaction : par exemple, le récepteur des interleukines IL-4 et IL-13 (des molécules inflammatoires) pour le dupilumab ; et la protéine TSLP (qui intervient en amont de la réaction inflammatoire et l'orchestre), pour le

Outre les facteurs cités précédemment, l'épidémie d'allergies pourrait aussi s'expliquer par plusieurs autres facteurs environnementaux récents. Citons, par exemple, les détergents à lessive et à lave-vaisselle et d'autres nettoyants ménagers, susceptibles d'altérer la barrière épithéliale cutanée et ainsi de favoriser les allergies cutanées ; les accouchements par césarienne, qui empêchent la prolifération microbienne intestinale de l'enfant, protectrice ; ou encore de la prise importante d'antibiotiques, nocive pour la flore intestinale. « Identifier tous les facteurs de l'exposome susceptibles de favoriser les allergies et comprendre leurs effets sera crucial pour aider à mieux identifier des profils à risque de devenir allergique et faire de la prévention », observe Isabella Annesi-Maesano.

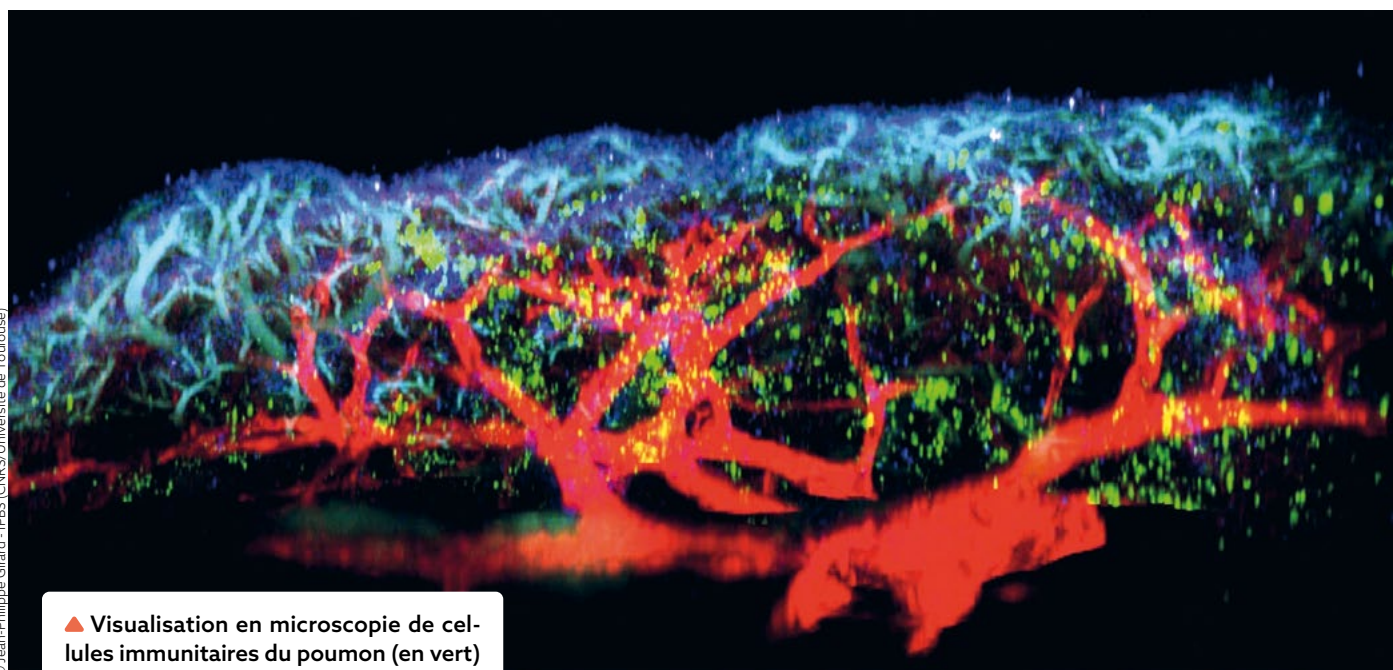
Mais pour faire face au raz-de-marée à venir, il faudra non seulement mieux prévenir les allergies, mais aussi améliorer leur prise en charge. Actuellement, « celle-ci repose notamment sur l'éviction de l'allergène et sur des médicaments destinés à soigner les symptômes : antihistaminiques, bronchodilatateurs... Et, quand cela ne suffit pas, il y a la désensibilisation. Laquelle consiste à administrer tous les jours des extraits d'allergène, sous forme de gouttes ou de comprimés, à placer sous la langue, afin d'amener l'immunité à tolérer l'allergène », expose Pascal Demoly. Lors d'une récente grande étude en vie réelle, son équipe a confirmé l'efficacité de la désensibilisation en gouttes contre le risque d'apparition ou d'aggravation d'un asthme en cas de rhinite allergique.

Anticorps monoclonaux. Protéine fabriquée en laboratoire et capable de reconnaître spécifiquement une ou plusieurs autres molécules, afin de faciliter leur élimination

P. Demoly et al. *Lancet Reg Health Eur.*, 26 avril 2024
L. B. Bacharier et al. *N Engl J Med.*, 9 décembre 2021
P. Schmitt et al. *J Exp Med.*, 3 juin 2024
K. Maire et al. *Nat Commun.*, 5 décembre 2024

▼ Le traitement de désensibilisation (immunothérapie) par voie sublinguale réduit significativement les symptômes de l'allergie.





▲ Visualisation en microscopie de cellules immunitaires du poumon (en vert) activées par l'alarmine TL1A libérée au tout début de la réaction allergique (en rouge, vaisseaux sanguins)

tezepelumab. « Ces traitements peuvent être d'une efficacité remarquable », commente **Antoine Magnan**, pneumologue et allergologue à l'hôpital Foch, en région parisienne. À titre d'illustration, le dupilumab peut réduire de 65 % le nombre annuel de crises d'asthme sévère chez les enfants et améliore significativement leur fonction respiratoire.

Et la saga des anticorps monoclonaux est loin d'être terminée ! D'autres sont en phases d'évaluation avancées chez des patients. Et l'étude des mécanismes biologiques des allergies – encore très mystérieux – ne cesse de révéler de nouvelles cibles potentielles pour ces molécules.

Ainsi en 2024, l'équipe de **Jean-Philippe Girard**, directeur de recherche Inserm à Toulouse, a rapporté la découverte d'une molécule très intéressante ici : TL1A, libérée en amont de la réaction allergique et qui pourrait donc réduire ou stopper celle-ci à ses débuts. « Comme pour un patient donné, certains anticorps fonctionnent mieux que d'autres à cause de différents facteurs (génétique, microbiote...), nous sommes en train de développer une médecine personnalisée de l'allergie ! », se réjouit Antoine Magnan.

Problème, les anticorps monoclonaux coûtent environ 12 000 euros par an et par patient. De plus, ils s'ad-

« Il est urgent de développer d'autres types de traitements de fond accessibles à tous les allergiques »

Antoine Magnan : unité 0892 INRAE/ Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/ Université Paris-Saclay, Virologie et immunologie moléculaires

Jean-Philippe Girard : unité 5089 CNRS/ Université de Toulouse, Institut de pharmacologie et biologie structurale

Isabelle Lamsoul, Pierre Lutz, Nicolas Gaudenzio : unité 1291 Inserm/ CNRS/ Université de Toulouse

ministrent par injections une ou deux fois par mois ; c'est donc une thérapie lourde. Résultat, pour l'instant, ils restent réservés aux formes sévères d'asthme et d'eczéma allergique et, depuis 2024, aux allergies alimentaires à risque de choc anaphylactique. Aussi, « il est urgent de développer d'autres types de traitements de fond, accessibles cette fois à tous les allergiques », plaide Pascal Demoly.

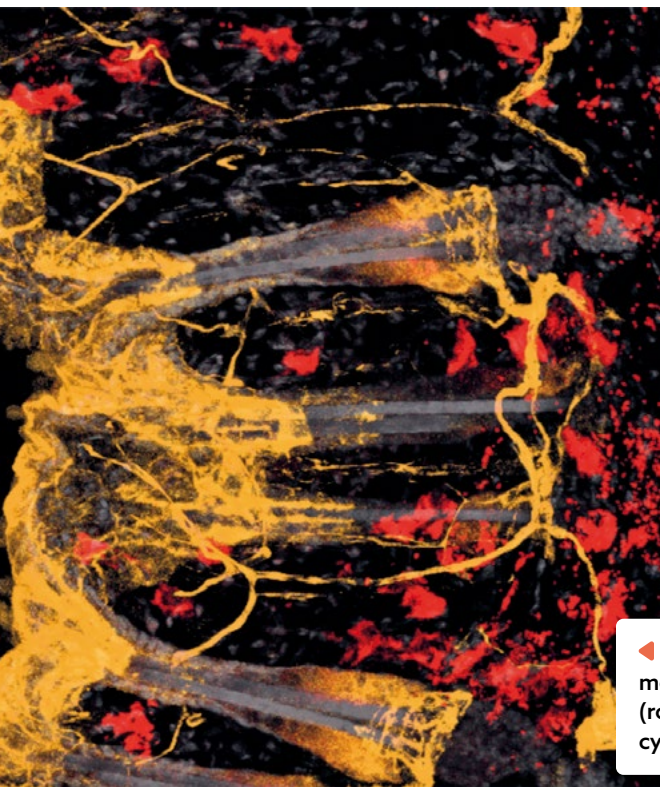
Vers un vaccin contre l'asthme allergique

À l'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity), **Isabelle Lamsoul** et **Pierre Lutz**, chercheurs CNRS, ont fait une découverte qui pourrait aider à aller dans ce sens. En collaboration avec le laboratoire Sanofi, « nous avons identifié une nouvelle cible thérapeutique potentielle : l'enzyme ASB2a, qui contrôle la migration vers les poumons des cellules immunitaires "lymphocytes Th2", les principaux responsables de l'inflammation allergique. Or, point intéressant, ASB2a pourrait être bloquée par une simple molécule chimique administrée par inhalation », explique Isabelle Lamsoul. Et il n'y a pas que cette piste ! Par exemple, toujours à l'institut Infinity, **Nicolas Gaudenzio**, directeur de recherche Inserm, a collaboré avec une biotech américaine, Incyte, pour développer des molécules chimiques capables de bloquer cette fois une protéine clé du développement de l'eczéma allergique, découverte lors de leurs recherches : MRGPRX, un récepteur présent sur des cellules immunitaires appelées « mastocytes », qui régule le développement de l'immunité impliquée dans les allergies. Ces molé-



© Adobe Stock

▲ La piste de traitement à ARN des allergies ouvre de réelles perspectives thérapeutiques.



© Nadine Serhan, Immception Lab

ARN antisens.

Petite molécule d'ARN qui « se colle » à certaines séquences de l'ARN issu d'un gène et empêche leur lecture par la machinerie cellulaire

Laurent Delpy :
unité 1262 Inserm/
CNRS/Université
de Limoges,
Contrôle de la
réponse immu-
ne B et lymphoproliférations

Laurent Reber :
unité 1291 Inserm/
CNRS/Université
de Toulouse

cules sont actuellement testées chez des patients américains atteints d'eczéma allergique.

À Limoges, l'équipe de **Laurent Delpy**, du Centre de biologie et de recherche en santé, espère, elle, combiner une approche qu'elle développe depuis quelques années, fondée sur l'utilisation d'une molécule synthétique d'**ARN antisens**, à « *une immunothérapie originale* » conçue par une équipe allemande du Centre médical universitaire de Hambourg-Eppendorf. Avec un espoir : « *que l'action conjuguée de nos deux approches permette d'éliminer les cellules immunitaires responsables de la production d'anticorps de type immunoglobulines E (IgE) afin de prévenir durablement les réactions allergiques* ».

De leur côté, **Laurent Reber** et ses collègues de l'institut Infinity collaborent depuis plusieurs années avec la biotech française Néovacs pour tenter de développer des vaccins ciblant les interleukines IL-4 et IL-13 ou les IgE, destinés à prévenir les crises ou les

◀ Photo de la peau d'une souris qui développe de la dermatite atopique, montrant l'interaction entre les neurones sensitifs (jaunes) et les mastocytes (rouges) autour des follicules pileux. Cette communication neurone-mastocytes est essentielle au développement de l'immunité dans cette pathologie.

réactions sévères chez les personnes asthmatiques ou allergiques à des aliments. « *Si finalement nos produits s'avèrent sûrs et efficaces, on pourra peut-être les élargir ensuite aux formes moins sévères* », projette le chercheur.

Le parcours de soins, un autre défi

Reste que développer de nouveaux traitements ne suffira pas... Pour faire face efficacement à la vague d'allergiques annoncée pour les prochaines décennies, « *il faudra aussi améliorer le parcours de soins des patients* », pointe Pascale Couratier, à l'Association française de patients pour la prévention des allergies. Et de souligner : « *Le patient doit faire face à une errance thérapeutique de 7 ans en moyenne. Or pendant tout ce temps, l'allergie, non prise en charge correctement, peut s'aggraver.* »

En cause ici, notamment le manque d'allergologues. « *Leur nombre ne cesse de diminuer, alors que les cas sont en croissance constante* », déplore **Frédéric de Blay**, professeur émérite de pneumologie et ex-président de la Fédération française d'allergologie. « *Il faut non seulement former plus de spécialistes mais aussi mettre en place de nouvelles structures d'allergologie, notamment dans les hôpitaux. Cela est indispensable pour proposer les mêmes parcours de prévention, de diagnostic et de traitement partout en France.* » Mais il s'agit là de défis qui dépassent la recherche scientifique... ■

« Le patient doit faire face à une errance thérapeutique de 7 ans en moyenne. Or pendant tout ce temps, l'allergie, non prise en charge correctement, peut s'aggraver »

J. Wollam et al. *J Allergy Clin Immunol.*, octobre 2024

E. Lamanna et al. *Allergy*, 17 février 2023



▲ Un examen médical est nécessaire pour déterminer la nature des tests à réaliser afin d'identifier l'allergène responsable de l'allergie.

Frédéric de Blay : Faculté de médecine de Strasbourg

En savoir plus

► Association française pour la prévention des allergies (Afpral) : afpral.fr

► Réseau national de surveillance aérobiologique : pollens.fr

► Fédération française d'allergologie : sfa.lesallergies.fr