

Histoire et Allergie

“ L’allergie dans tous ses états ”

Congrès Francophone d’Allergologie

André-Bernard TONNEL

La naissance du mot allergie

Il est issu du mot allemand "Allergie" et fut utilisé pour la première fois en 1906 par le pédiatre autrichien Clemens von Pirquet (1874-1929) et sa collaboratrice hongroise Bella Schick

Le terme a été créé à partir de 2 mots grecs : "allos" et "ergos" qui signifie « autre façon de réagir »

Définition : Réaction anormale , inadaptée , exagérée du système immunitaire consécutive au contact avec une substance étrangère à l'organisme (allergène)

La mort du Pharaon Menes



Does this sign mean hippopotamus or wasp?



*The inscription on the tomb of Pharaoh Menes
(Courtesy of Lucas & Co.)*



Premières descriptions cliniques du phénomène

- Première évocation controversée : mort du Pharaon Menes il y a 4500 ans

frelon ou hippopotame ?

- Dr Desbret (1765) : ancien Officier des Armées du Roi, diplômé de la Faculté de Médecine de Montpellier , il décrit le décès en quelques minutes d'un agriculteur de l' Allier , piqué par une abeille
- Dr Charles Blackeley (1873) : identification du Rhume des foins , collecte des pollens à l'aide de cerfs-volants et premier diagnostic par frottement de l'avant-bras avec un échantillon d'herbes en fleur

Quelques allergiques célèbres

- Outre le Pharaon Ménes et Richard III , on peut citer

Britannicus (fils de l'Empereur Claude , 1^{er} Siècle de notre ère)
allergie au cheval +++

Marcel Proust (1871-1927) , asthmatique sévère qui vivait
dans une chambre , close et dont les murs étaient
recouverts de plaques de liège

Che Guevara (1928-1967) : asthmatique

Serena Williams : allergique à l'arachide +++



Marcel proust enfant

- Fils d' un professeur d e médecine de la faculté de Paris , il faillit mourir d' une crise d'asthme suraigüe sous les yeux de son père , à l'âge de 9 ans
- Il vécut toute sa vie dans la terreur des pollens ,restant enfermé dans sa chambre ,durant une bonne partie de l'année

Une constatation étonnante

Le décalage entre la Médecine officielle
et les découvertes scientifiques

Un grand médecin du XIX/début XXème Siècle

De l'asthme

Manuel de Pathologie Interne

Georges DIEULAFOY Editions Masson 16^{ème} Edition 1911



LE PROFESSEUR GEORGES DIEULAFOY

- **L'accès d'asthme** est produit par une convulsion des muscles de la respiration : c'est un « spasme des muscles extrinsèques et intrinsèques des bronches »

- **L'asthme d'été - Fièvre des foins**

Cet asthme n'est pas sans analogie avec l'asthme "vrai". Il revêt deux formes : la f. oculo-nasale et la f. oculo-naso-thoracique

Il fait partie de la diathèse goutteuse et est souvent héréditaire

Apparaissant vers le 15 ou 20 Mai, il peut se répéter tous les ans pendant un grand nombre d'années. Son origine semble être l'irritation d'un filet nerveux sous-muqueux appartenant au rameau ethmoïdal du nerf ophtalmique

cautérisation au galvanocautère !!

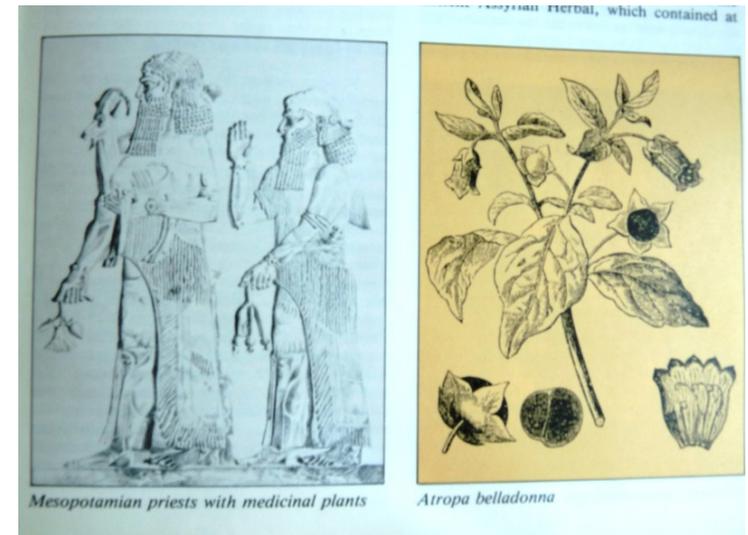
La description clinique est stupéfiante **mais pas un mot d'allergie**

Les traitements de l'asthme selon le "MERCCK'S Manual 1899 "

- Part First : The materia médica as used to-day by american physicians
- ASTHMA
 - Aconite (in spasmodic cases)
 - Arsenic " in small doses "
 - Atropine !!!
 - Belladone " in large doses to relieve paroxysms "
It should only be administered during a paroxysm
 - Cannabis indica : sometimes in chronic cases
 -
 - Stramonium (cig or powder dry leaves)
 - Tobacco
 - Turkish Baths !!!

L' éphédrine

- Utilisation probable par la Médecine Chinoise et Assyrienne
- Produit extrait du buisson d' Ephedra
 - Pline l'Ancien 1^{er} siècle "Historia Naturalis "
- Isolement de l'éphédrine en 1885 par un chimiste japonais (Yamanashi)
- Extraction de l'adrénaline (à partir de glandes surrénales) (Takamine en 1901 Japon)
- Redécouverte de l' éphédrine !!! en 1924 par Carl Schmidt un médecin américain qui avait voyagé en Chine



L'histoire scientifique de l'allergie : une cascade de **Prix NOBEL**

- Charles Richet (1850-1935) et Paul Portier (1866-1962) : découverte de l'anaphylaxie en 1902 à bord du « Princesse Alice II » par injections itératives d'extraits de Physalie
: le chien Neptune meurt à la 3^{ème} injection
le Prix Nobel 1913 est attribué mais au seul Ch Richet ..le patron !
- Découverte du mastocyte par P.Ehrlich : **Prix Nobel 1908**
- Découverte de l'histamine par Sir Henry Dale : **Prix Nobel 1936**
- Découverte des antihistaminiques par D.Bovet : **Prix Nobel 1957**
- Les médiateurs de l'allergie : prostaglandines et leucotriènes : **Prix Nobel 1982** attribué à S Bergström, B Salmuelsson et JR Vane
- Découverte des mécanismes de l'immunité innée (Toll récepteurs) p J. Hoffmann **Prix Nobel 2011**

Histoire des « Allergènes »

- **L'exemple de la poussière de maison**
 - l'allergène brut est utilisé pour les tests cutanés (Kern 1921)
 - découverte du rôle des acariens (1957) par Voorhorst / Spieksma
 - > de 50.000 espèces répertoriées
 - identification du rôle de Blomia en zones trop./ sub-trop
 - description de Der p 21 (Weghofer M , Allergy 2008)
- **La pollinose** a été décrite au 17^{ème} siècle par J. Binninger sous forme d'un rhume survenant au début de la floraison des roses et dénommé « Fièvre des Roses » 1828 : création du terme "Rhume des foins" par John Mac Culloch

Histoire de l'allergie alimentaire

- **Quelques descriptions anciennes , mais sans notion d'allergie**
 - Thomas Moore (1478-1535) : décrit l'accident survenu au Roi Richard III après l'ingestion de fraises . On parle de " poison" et le Roi devant le Parlement dévoile son thorax constellé d'une urticaire flamboyante !!!
 - Sir John Floyer (1698) rapporte un cas d'asthme après consommation de fruits venant d'Espagne
- Première mention d'allergie alimentaire par **Hutinel et Schloss** au tout début du XXème siècle
- Les observations d' allergie au lait , œuf, poissons se multiplient vers les années 70 pour **exploser ces 2 dernières décennies**

L' avènement de l'allergologie clinique moderne

- **Création de la première clinique d'allergie**
Cornell Medical Collège à New-York 1919 avec R Cooke et A Coca
R Cooke fut le fondateur de Journal of Immunology
- **Les premières descriptions de la désensibilisation aux pollens**
Noon 1911 (elle fut initialement considérée comme une méthode de détoxification)
- **En France les initiateurs de l' allergologie furent**
L Pasteur-Vallery-Radot , R Wolfrom , P Blamoutier et J Charpin
- **La Société Française d' Allergologie fut créée en 1947**

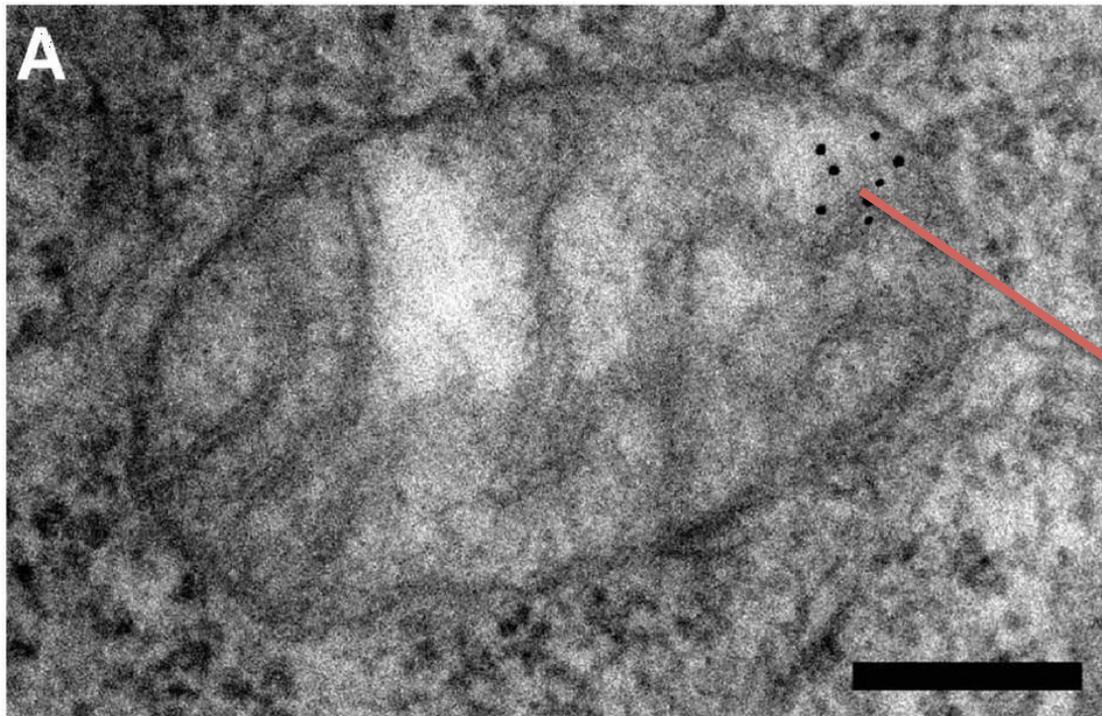
Mais l'histoire de l'allergie
est infiniment plus ancienne et elle s'est
appuyée , au cours de ces dernières années, sur les
données de l' **Archéo- génétique**

L' archéo-génétique

- Un nouveau chemin pour découvrir l'histoire de l'humanité
- Trois périodes
 - le Paléolithique (à partir de moins 120.000 ans)
rares témoignages utilisables
 - le Néolithique (entre - 12.000 et - 6.000 ans)
utilisation de l'ADN mitochondrial (37 gènes)
 - la Période préhistorique (- 5.000 ans)
accessibilité à l' ADN nucléaire (chromosomique)
(25 à 40.000 gènes)

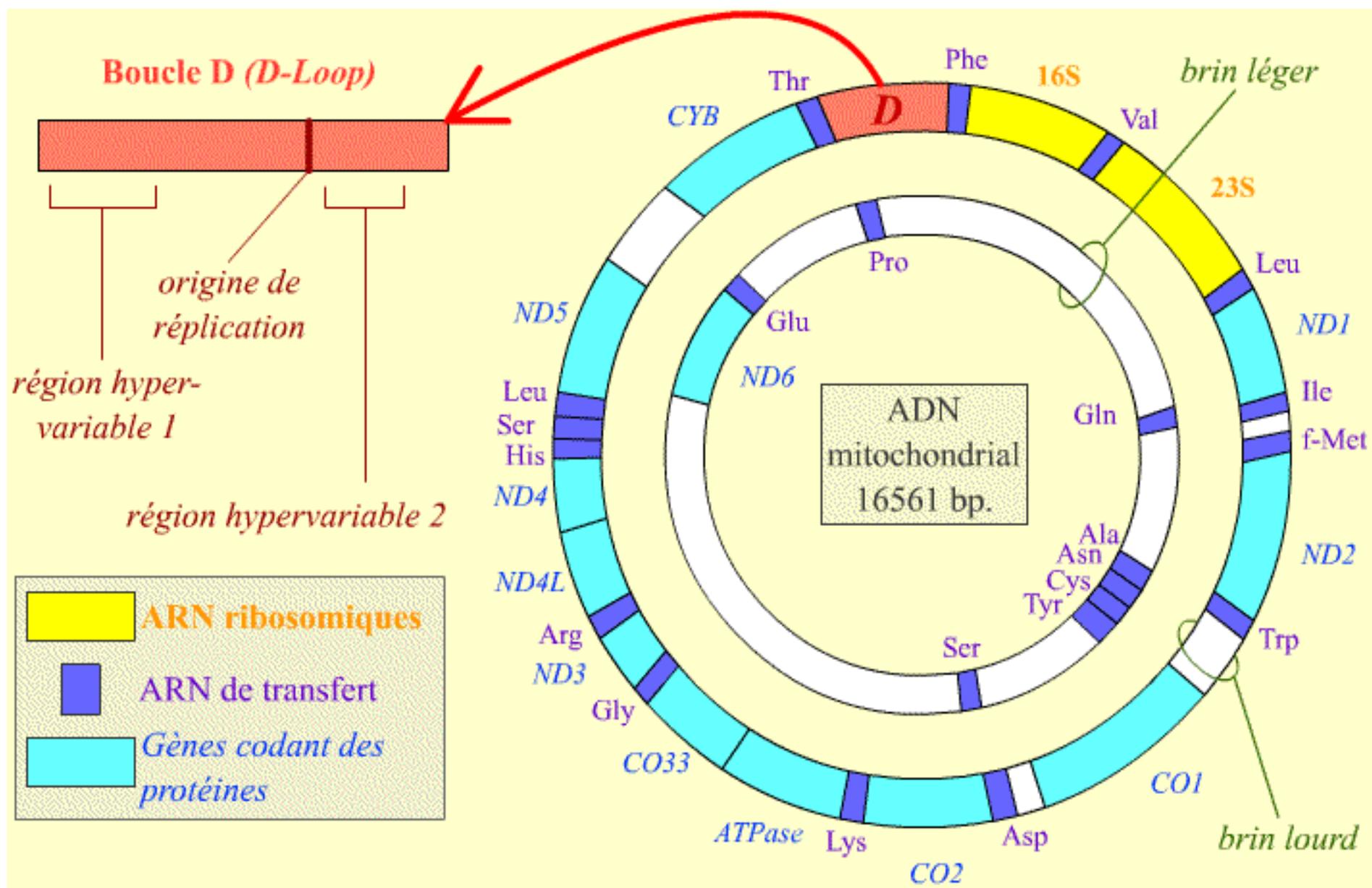
L'ADN mitochondrial

- L'ADN mitochondrial est une molécule d'ADN circulaire qu'on retrouve dans la mitochondrie : il code pour une partie des protéines et des ARN responsables du fonctionnement de la mitochondrie
- Cet ADN mt. qui est transmis exclusivement par la **mère** joue un rôle-clé dans l'analyse de la **génétique**



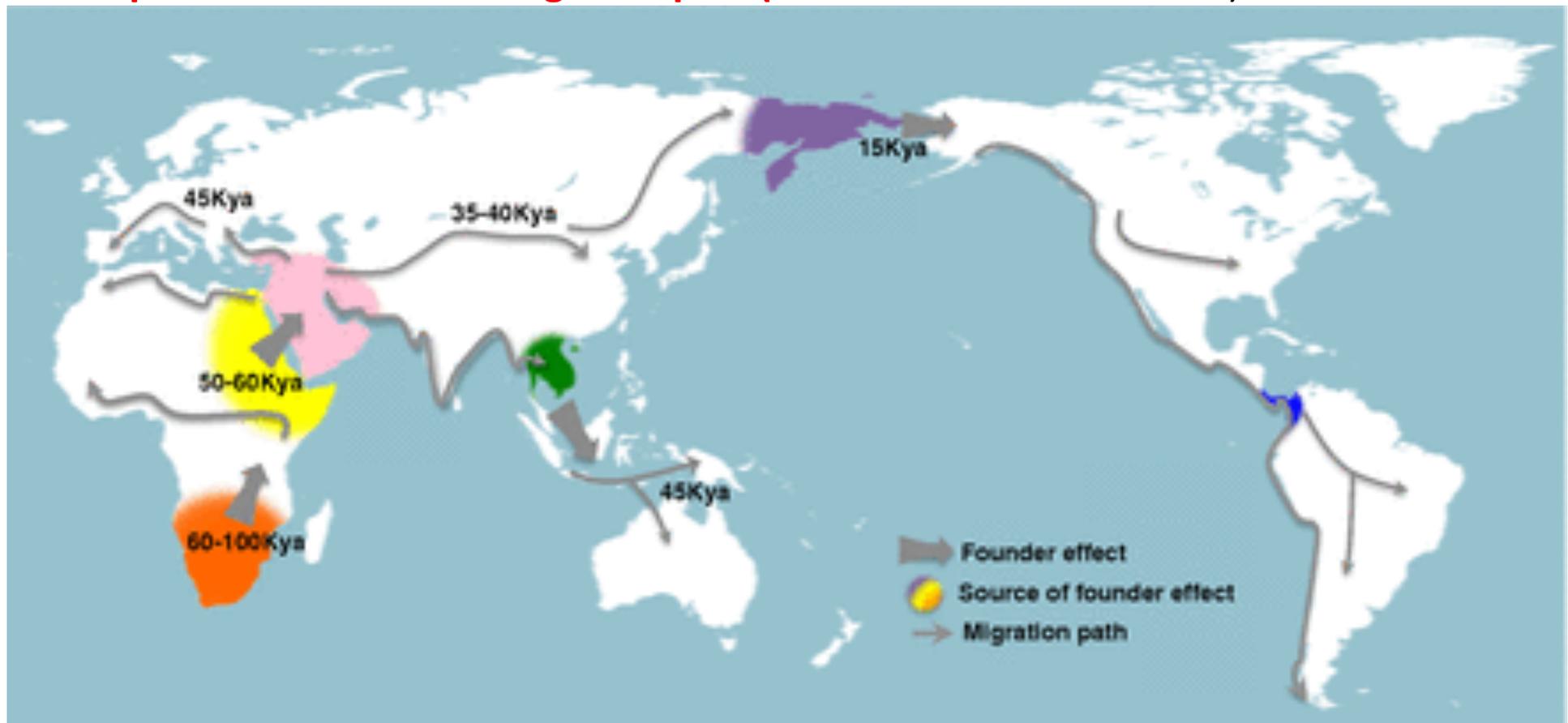
de nos ancêtres , en particulier aux temps préhistoriques

Grains d'ADN mitochondrial



Les migrations de l'homme « moderne » depuis 100.000 ans

L'homme moderne a quitté le foyer africain il y a de 50-60.000ans pour gagner peu à peu le Proche-Orient, l'Europe puis l'Asie ; ces migrants étaient en petit nombre ce qui a conduit, du fait de l'endogamie, à la **réduction dramatique de la diversité génétique** et , en lien avec l'apparition de l'agriculture et de l'élevage , à **l'acquisition de mutations génétiques** (environnement nouveau)



L'apport de l'archéo-génétique

- Lors de cette grande migration , l'homme moderne a modifié son environnement et son mode de vie : de simple chasseur- cueilleur , il devient agriculteur et éleveur et en même temps il modifie ses habitudes alimentaires
- En relation avec la **réduction de la diversité génétique et ce nouveau régime alimentaire** , certaines mutations apparaissent et se transmettent
- **il semble que l'intolérance au lactose et la sensibilité au gluten émergent dans ces populations en pleine expansion démographique vers moins 12000 ans**
- C'est ce que suggère l'analyse de l' ADN mitochondrial humain , obtenu à partir de fragments osseux d'hommes de la préhistoire

Henn BM , Feldman M PNAS 2012

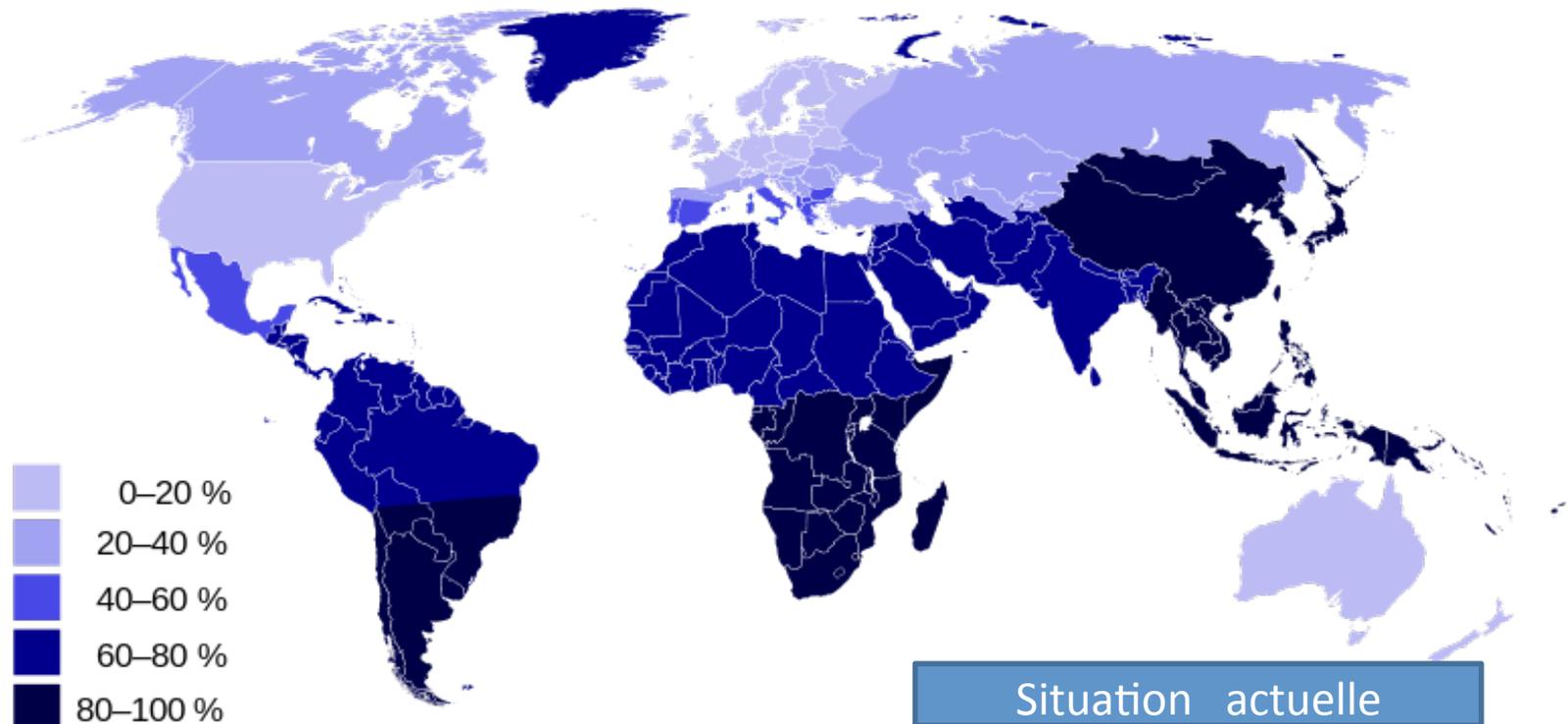
Il faut distinguer clairement intolérance au lait et allergie aux protéines du lait

- 1) **L'allergie aux protéines du lait** met en jeu un processus IgE-dépendant et une HS retardée sur terrain atopique est très fréquente chez l'enfant et rare chez l'adulte est diagnostiquée dans 90% des cas avant 6 mois correspond à une polysensibilisation : caséines, β lactoglob , sérumalbumine bovine et lactoferrine
- 2) **L'intolérance au lactose** liée à un déficit en LACTASE ,à la surface des villosités intestinales , est rare dans l'enfance mais touche certains adultes (10 à 12% en France) et se manifeste par des douleurs et distension intestinales , parfois nausées et vomissements dans les 30 min après l' ingestion de lait (> 12g de Lactose)

Maladie par DEFICIT ENZYMATIQUE EN LACTASE

Intolérance au lactose en 2014

- Cette intolérance au lactose apparaît à l'âge adulte . Elle touche la plupart des populations de l'hémisphère Sud : Afrique , Amérique latine , Inde, Chine Moyen-Orient
- A l'inverse la majorité des populations **d'origine européenne ont acquis par mutation la *persistance* du gène de la LACTASE à l'âge adulte**



Low prevalence of lactase persistence in Neolithic South-West Europa

T Plantinga et al Eur J Hum Genetic 2012

- La capacité de digérer le lactose ,présent dans le lait , requiert la présence de la LACTASE
- Il est admis que le développement de l'agriculture et de l'élevage , survenu au Néolithique a entraîné une **pression évolutive +** en faveur de la dissémination du gène LACTASE (lié à la consommation de produits laitiers)
- Or il existe de larges différences , à l' époque du Néolithique , entre les populations d'Afrique , du Moyen Orient (% faibles ou nuls) et de l'Europe en termes de "persistance de la lactase " ,dont atteste l'étude de l'ADN de 26 individus issus de 2 tombes (**Pays basque**) du Néolithique tardif – 5500 ans)

La fréquence du gène LACTASE était de 27% au Néolithique plus faible que dans la population basque actuelle : 66%

L'augmentation du % du gène lactase, à l'âge adulte, a favorisé l'essor de ces populations (x par 5)

Comment expliquer la survenue de ces'' allergies'' en Europe il y a 10.000 ans

Plusieurs phénomènes s'interpénètrent

- **l'avènement de l'agriculture et de l'élevage** et de ce fait la consommation de céréales (blé, seigle, orge) et de lait
 - . Exposition au lactose
 - . Exposition au gluten (gliadine , gluténine ,acides gras et sucres): Maladie coeliaque et rares allergies
- **la migration vers l'Europe ,puis le Proche Orient de "petits groupes "** créant un Goulet d'étranglement génétique par endogamie et avec perte de la diversité génétique
- **d'où l'apparition de nombreuses mutations**
 - à l'origine de nombreuses maladies à support génétique souvent poly génique (asthme , # M.allergiques)

Ötzi

l'homme des glaces

- Trouvé le 19 sept 1991 à 3213 m d'altitude dans les Alpes Italiennes , à l'endroit précis où il est décédé il y a 5300 ans
- L'analyse de son ADNmt (2008) a démontré la présence de mutations qui ont disparu dans la population humaine actuelle
- Plus récemment (2012) le séquençage complet de son **ADN nucléaire** a montré
 - Ötzi avait les yeux bruns
 - était du groupe sanguin O
 - présentait une intolérance au lactose !!

on a aussi trouvé chez lui l'ADN de *Borrelia burgdorferi*(agent de la M. de Lyme)



L'apport de l'archéogénétique à l'HISTOIRE des MALADIES de nos ancêtres

- Initialement vouée à l'étude des " chemins de la migration d'Homo sapiens " , elle nous apporte aussi des données fabuleuses sur l'histoire des **grandes maladies**
- Elle nous révèle
 - l'ancienneté de la Tuberculose (9.000 ans)
 - " de l'hypercholestérolémie familiale (Néolithique)
 - " " de la Galactosémie (déficit en GALT)
 - " " de la maladie de Crohn (altér. des récepteurs Nod 2)
 - l'évolution du paludisme ...
- Elle a permis de connaître le microbiome de la plaque dentaire de nos lointains ancêtres

Mais d'autres progrès sont attendus qui intéressent plus directement le clinicien et l'allergologue

On sait qu'existait chez les hommes du Néolithique des modifications du génome susceptibles d'induire certaines affections du système immunitaire

- **la perte de la fonction de la capsase 12**

qui a un rôle-clé dans le contrôle des sepsis

- **des variants (polymorphismes) du Toll-récepteur 4**

un élément de la réponse immune innée

Le Toll- récepteur 4 (TLR 4)

- Est une protéine de la famille des Toll-like récepteurs
- Joue un rôle essentiel dans la reconnaissance de déterminants bactériens
 - réponse innée au LPS
 - et à la plupart des germes gram (-)
 - l'émergence des maladies auto-immunes (PRh, SEP , lupus)
- Est impliqué dans l''Hypothèse de l'hygiène''
- Certains polymorphismes du TLR4 prédisposent à l'asthme et à la rhinite allergique (Fuentes E et al JACI 2013;132:342-5)

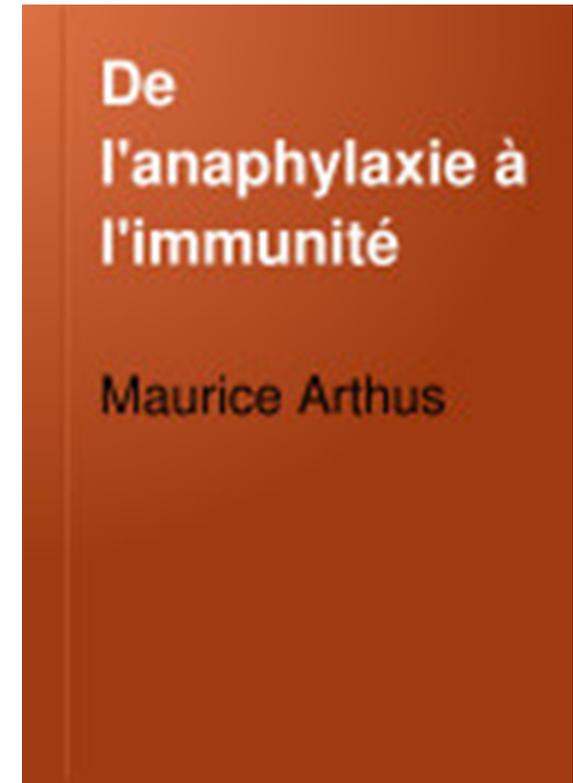
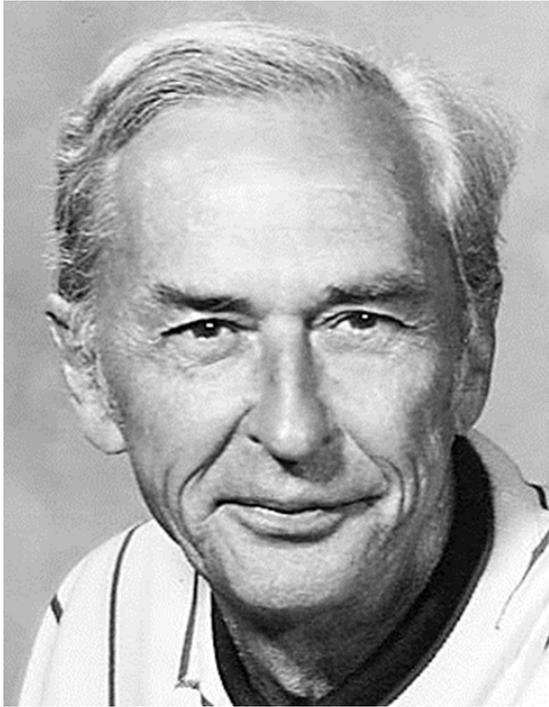
Or il est possible de connaître l'évolution des polymorphismes du TLR4 (SNP) à partir de prélèvements osseux , issus de tombes du néolithique et ,de ce fait , l'existence de troubles de l'immunité innée chez ces lointains ancêtres

Conclusions

L' allergie mène à tout

L'histoire de l'allergie est récente

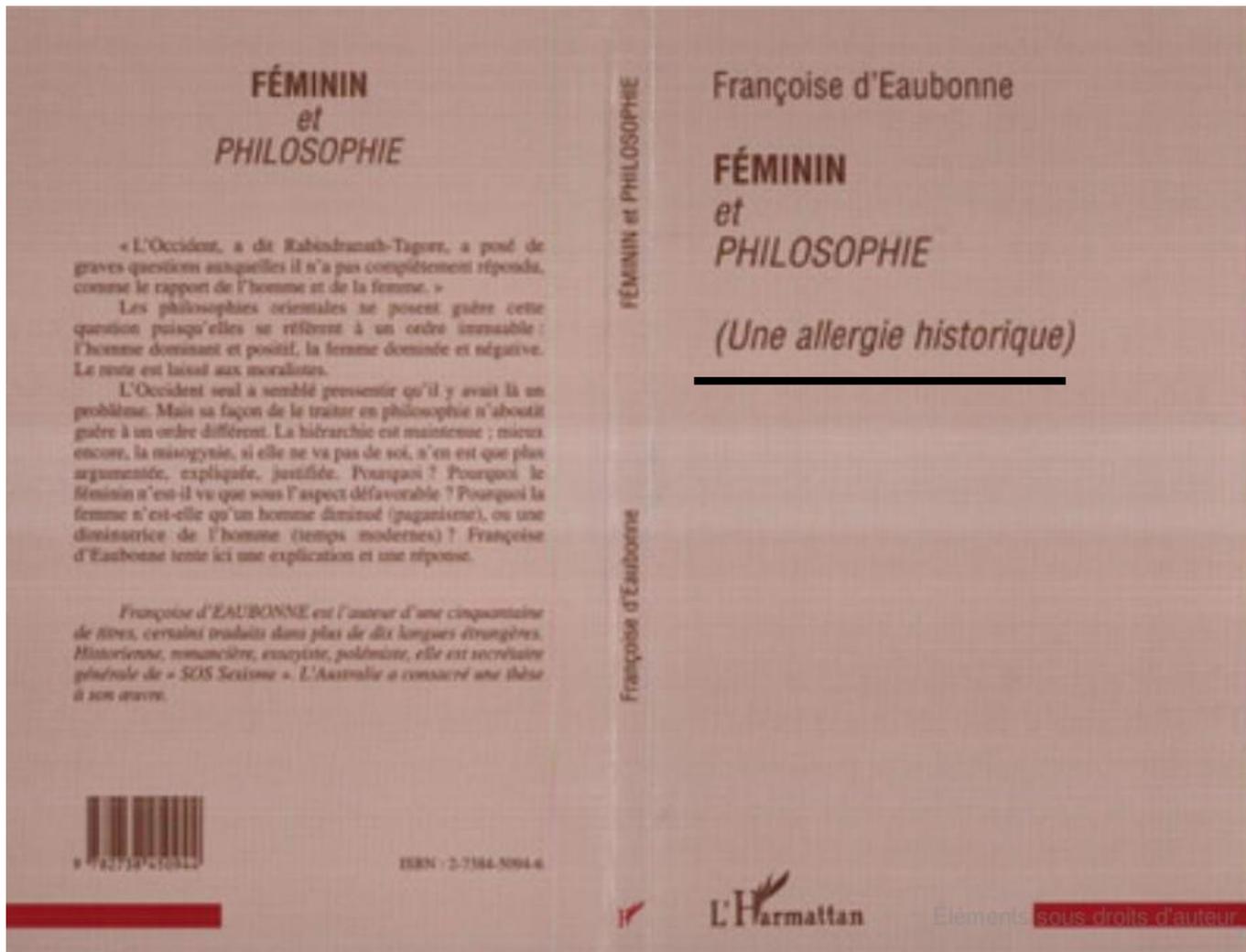
L'archéo-génétique ouvre de nouveaux horizons



Maurice Arthus (Institut Pasteur de Lille)

De l'anaphylaxie à l'immunité:

anaphylaxie, protéotoxies, envenimations, anaphylaxie-
immunité, serums antivenimeux [Maurice Arthus](#) (1862-1945)
Masson et cie, 1921 - 361 pages



Françoise
d'Eaubonne
(1920-2005)

Une philosophe
figure du
féminisme
français
des années 70

"L'exploitation et la discrimination des femmes a commencé avec le patriarcat et c'est encore le patriarcat, sous une forme modifiée et avec d'autres stratégies, qui perpétue cette situation. Autre fois les femmes étaient non seulement propriétaires de leur corps, mais aussi des richesses agricoles, qui étaient les premières richesses de l'antiquité.

Le patriarcat a commencé avec l'appropriation des ces deux sources de richesse, la fertilité et la fécondité !!!!!