



Reçu le :
24 janvier 2013
Accepté le :
10 février 2013
Disponible en ligne
6 avril 2013

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

L'allergologie une jeune centenaire

Allergology, a young centenarian

J. Robert

Service d'allergologie et d'immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-Sud,
69495 Pierre-Bénite cedex, France

1. Introduction

L'allergie a 100 ans ! Néanmoins, les maladies allergiques intriguent toujours les patients par leur gravité, les médecins par leur pathogénie complexe et les pouvoirs publics par leur augmentation. Portons un regard sur son histoire, essayons de comprendre son foisonnement actuel, interrogeons-nous sur ses perspectives. L'allergie a 100 ans : il n'y a toujours ni chaire, ni professeur d'allergologie dans les facultés françaises. Étonnant, non ?

2. Une épopée séculaire

L'allergie, mécanisme à support immunitaire et non « maladie », existe depuis toujours. Mais les maladies déclenchées par la pathologie allergique sont inflammatoires et fonctionnelles, les cadavres en portent rarement des séquelles anatomiques, la paléontologie reste muette. On trouve cependant quelques descriptions anciennes curieuses. Le premier exemple d'eczéma sévère n'est-il pas annoncé dans la Bible ? « Satan affligea Job d'un ulcère malin depuis la plante des pieds jusqu'au sommet de sa tête et Job prit un tesson pour se gratter ». Mithridate VI, roi du Pont-Euxin 100 ans avant J.-C., absorbait régulièrement une mixture de divers poisons qui l'aurait protégé d'un assassinat (ou d'un suicide) toxique. Il est involontairement à l'origine d'un néologisme « la mithridatisation », d'une pièce de Jean Racine et d'une méthode d'immunisation avant l'heure. Bien plus tard vers 1830, des médecins anglais décrivaient le rhume des foins, le rattachaient à la pollinisation, le nommaient *catharrus aestivus* puis *hay fever* mais en faisaient une maladie typiquement orpheline, atteignant surtout les hommes aisés, nobles ou bourgeois ! (hypothèse : leurs honoraires devaient être assez rédhibitoires pour les autres). Au début du xx^e siècle, un

pédiatre viennois, Clemens Von Pirquet, voulant protéger des enfants avec certains vaccins, déclençait des réactions adverses imprévues. Il choisit pour les décrire le mot « allergie » (du grec *allos ergon* : autre réaction).

L'anaphylaxie (le contraire d'une protection), tableau immédiat et majeur de l'allergie, est une découverte fondamentale de Paul Portier et Charles Richet (Prix Nobel 1913) ; elle marque le début de l'épopée allergique. La deuxième injection d'un broyat de tentacules d'actinies n'avait pas protégé le chien du venin, mais l'avait tué en 20 min ; exit donc Neptune dans un tableau aigu de diarrhée et vomissements sanglants. Quelle fut l'arme du crime ? Ce n'était pas la toxine, mais l'immunoglobuline E (IgE), on ne le saura que 60 ans plus tard !

Sous l'impulsion d'Arthur Coca et Robert Cooke, l'allergologie devint une spécialité avec ses outils (tests intradermiques, désensibilisation de la pollinose en 1914), son vocabulaire (immunisation active, atopie, anticorps bloquants), sa vitrine (*Journal of Allergy* en 1929, *American Academy of Allergy* en 1943, première étude en double insu pour la désensibilisation en 1950). L'allergologie recevait enfin ses lettres de noblesse en 1967 grâce aux immunologistes qui découvraient simultanément l'IgE : le couple Ishizaka aux États-Unis et l'équipe de Johansson en Suède. Dès lors, la maladie sera reconnue, dépistée, mesurée.

3. Un présent bouillonnant

3.1. Allergie : facilitée par des barrières devenues perméables

De ce bref historique, on retient que les maladies allergiques étaient rares il y a plus de 100 ans. À la fin des années 1960, nous publions tout frémissement concernant l'allergie aux graminées, aux herbacées, tout nouvel accident alimentaire, événements actuellement banalisés. On insistait aussi sur la pression génétique, cause essentielle de la maladie : les familles d'allergiques... Actuellement, 15 millions de Français

e-mail : dr.trebor@wanadoo.fr.

0929-693X/\$ - see front matter © 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2013.02.064> Archives de Pédiatrie 2013;20:459-463

sont concernés, soit 25 % de la population ; l'incidence de la maladie a doublé depuis dix ans. L'homme est resté sapiens, sa génétique n'a pas changé, mais il n'est pas devenu sage (sapiens n'est pas sabius). L'allergie est une rupture de tolérance d'un organisme vis-à-vis de son environnement ; c'est cet environnement que l'homme a changé. Il se protège naturellement des agressions de l'extérieur par des barrières, épithéliums de revêtement désignés peau ou muqueuses. Les irritants liés à notre mode de vie ont fragilisé ces barrières anatomiques, les molécules de l'environnement pénètrent plus aisément et, si le terrain est favorable, l'individu se sensibilise. Le porteur d'une dermatite atopique comprend vite ce raisonnement et graisse sa peau tous les jours pour en hydrater la couche cornée, pour essayer de rétablir une barrière cutanée. Ces constatations épidémiologiques soulèvent deux questions : quels sont ces agresseurs ? Quel est ce terrain favorable à l'éclosion de l'allergie ? Autrement dit, pourquoi cet antigène inhalé ou ingéré, que tout individu normal tolère, devient-il un allergène ?

3.2. Allergique : un système immunitaire sous influence

3.2.1. Rôle de la pollution

La pollution atmosphérique est constituée de polluants gazeux et de particules fines. Pourquoi cette nocivité, surtout chez l'enfant ? Les enfants sont plus vulnérables du fait du développement pulmonaire inachevé à la naissance. Cela contribue au développement de lésions induites par l'exposition à des toxiques environnementaux. Cependant, il existe des groupes de sujets qui présentent une vulnérabilité respiratoire accrue. Les facteurs génétiques impliquant les relations gènes-environnement sont multiples et encore en cours d'exploration. Un exemple : parmi les moyens de défense antioxydante intracellulaire aux polluants, on peut évoquer les enzymes antioxydants dont le glutathion S-transférase (GST). La mutation du gène *GSTM1* a été impliquée chez des enfants dans la susceptibilité à l'ozone (O₃) et à l'amplification de la réponse inflammatoire aux particules de diesel. Cette mutation empêche la production de la protéine normale GST, ce qui entraîne une diminution importante du pouvoir antioxydant. Parmi les enfants exposés à l'O₃, ceux ayant un génotype *GSTM1* ont une fonction respiratoire plus perturbée que les autres. Le génotype *GSTM1* est également associé à une amplification de la réponse inflammatoire et asthmatique liée aux particules diesel. D'autres gènes de susceptibilité ont été identifiés, tels TLR4 (pour *Toll-like Receptor 4*), TNF- α (pour *tumor necrosis factor- α*) et TGF- β (pour *transforming growth factor- β*). Une association significative entre le degré d'exposition à la pollution évaluée par géocodage et l'apparition de sensibilisation et de symptômes allergiques a été montrée par plusieurs équipes.

3.2.2. Rôle du tabagisme passif

Depuis la première publication française de Guy Dutau en 1981, des preuves indéniables se sont accumulées entre atteintes respiratoires, facteurs de risque de l'atopie et tabagisme passif du petit enfant. Mais le pire reste l'exposition tabagique in utero (surtout si la mère gestante fume) avec des modifications anatomiques (remodelage bronchique) et fonctionnelles respiratoires (augmentation du risque d'asthme à 5 ans). Il est montré aussi un impact immunitaire et le fait que ce risque pour le fœtus exposé est transmissible sur deux générations (la grand-mère, qui a fumé pendant sa gestation, augmente le risque d'asthme chez ses petits-enfants !). Le stress oxydatif engendré par la fumée entraîne une diminution de la réponse Th1 avec méthylation du locus pour IFN γ (l'interféron-gamma) (paragraphe épigénétique), donc l'activation du système Th2.

3.2.3. Rôle de l'hygiène

L'hypothèse hygiéniste avancée dans les années 1990 et confirmée depuis, tente d'expliquer l'augmentation des maladies allergiques dans les pays aisés, par rapport aux nations émergentes. Elle nous dit que l'infection bactérienne ou parasitaire, le contact avec des endotoxines sont des protecteurs de l'allergie. À l'inverse, dans les pays industrialisés, les enfants sont vaccinés, désinfectés, savonnés, cocoonés dans un logement plutôt douillet et souvent peu aéré ! C'est dans cet environnement que prolifèrent *Dermatophagoides*, *Alternaria*, *Fel d1* allergène majeur du chat. Les études épidémiologiques sur de grandes cohortes confortent ce point de vue manichéen : celle conduite dans les deux Allemagne avant la réunification, celle conduite en Carélie finlandaise et russe. La conclusion est que la pauvreté, les infections, les familles nombreuses protègent de l'allergie. La traduction immunologique de cette ambivalence se réfère au paradigme Th1/Th2 : si le système de défense Th1 est moins stimulé, la réponse s'oriente vers la voie Th2, qui sous-tend l'allergie. La réflexion dans les années 1990 s'arrêtait là. La réalité devait être moins schématique. En 2000, je publiais un article sur le mode pamphlétaire – Conseils à ceux qui désirent un enfant asthmatique allergique regroupant 40 publications (parfois contradictoires) relatives au pourquoi de l'augmentation du phénomène allergique. Chaque référence apportait une explication nouvelle. J'ai retenu quelques exemples marquants, que l'on peut résumer ainsi : « Si tu veux que ton enfant soit allergique, choisis sa mère dans l'île de Tristan Da Cunha, il faut qu'il soit un fils, unique, né en mai sous le signe du Taureau, qu'il ne soit pas nourri au sein, qu'il soit élevé dans un appartement confiné au lit douillet en présence d'un seul chat angora, non lavé, non castré, qu'il participe lors de son premier hiver, dès l'âge de 6 mois, à l'épidémie de bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS), qu'il soit soumis aux promenades urbaines en poussette basse pour recueillir les aérosols des pots d'échappement et surtout qu'il profite

passivement du tabagisme familial tout au long de son enfance ». Mais cette protection vis-à-vis des allergènes, induite par des antigènes microbiens, va bousculer les principes d'une immunité adaptative, en introduisant le concept de l'immunité innée. Jules Hoffman (Prix Nobel 2011) va montrer que cette immunité repose sur la reconnaissance par les TLR de motifs moléculaires très anciens associés aux pathogènes. Les TLR sont des récepteurs répartis largement dans le monde du vivant. Ils sont exprimés sur des cellules au contact avec le milieu extérieur : épithéliales, dendritiques, macrophages. Il en existe plusieurs types : le TLR4, par exemple, reconnaît les lipopolysaccharides microbiens, ceux qui peuvent être aussi présents dans une fourrure animale. Sa stimulation induit une réponse inflammatoire avec libération de cytokines. Son polymorphisme peut rendre compte alors des divergences de la réponse immune : protection ou sensibilisation. Les animaux de ferme qui protègent de l'allergie, le chat qui sensibilise ou prévient l'asthme allergique ! L'immunité innée devient le substratum de la théorie hygiéniste. Les maladies allergiques que feraient éclore le « plus d'hygiène » seraient le prix à payer pour le bien-être et la longévité accrue.

3.3. Allergènes : une connaissance devenue moléculaire

3.3.1. IgE spécifiques

L'individu normal doit tolérer trois domaines : le soi, les molécules d'un environnement naturel qu'il inhale ou ingère pour sa survie, le microbiote intestinal. Cette tolérance est un phénomène immunologique actif sous le contrôle de lymphocytes régulateurs (Treg). L'allergique est celui qui présente une rupture de tolérance à une protéine normalement métabolisée : la protéine devient pour lui allergène. La dysrégulation prend la voie Th2, celle qui conduit à la production des IgE. L'enfant allergique est un bon producteur d'IgE. Ces anticorps étaient « initialement » prévus pour opsoniser les parasites extracellulaires, concourant ainsi à leur élimination. C'est une adaptation génétique positive dans les régions tropicales que de fabriquer des IgE ; c'est une dérive pour le petit occidental, « hygiéniquement correct », que de produire ces anticorps sensibilisants. Et sur quoi se fixent les immunoglobulines de l'allergique ? Non pas sur une carapace d'acariens ou sur un poil de chat, mais bien évidemment sur un motif antigénique, sur un épitope constitutif de l'allergène. Les biologistes ont ainsi purifié des antigènes moléculaires dans une source allergénique complexe : soit naturels par extraction aqueuse (ex. antigène majeur de l'*ambrosia*, n Amb a 1—majeur, car reconnu par plus de la moitié des sujets allergiques), soit recombinants obtenus à partir de souches de bactéries ou levures (ex. les antigènes de l'arachide de rAra h1 à rAra h9). Ces recombinants sont purs, stables, standardisés, fabriqués industriellement, une centaine actuellement. On remarquera, dans la dénomination de ces molécules, les lettres *n* pour naturel ou natif et *r* pour recombinant, et la

classification internationale (International Union of Immunologic Societies) qui prend en compte les trois premières lettres du nom de famille (ex. Ara pour *Arachis*) et la première lettre de l'espèce (ex. h pour *hypogaea*). Les allergologues de notre planète ont adopté le latin, comme les entomologistes... et les pépiniéristes !

3.3.2. Familles biochimiques

Depuis longtemps, les cliniciens décrivaient des associations allergiques fréquentes, des réactions croisées entre entités taxonomiquement éloignées. Elles portaient le nom de syndromes, aux unions curieuses « pomme-bouleau », « banane-latex », « acariens-escargots », « porc-chat ». L'utilisation des recombinants a permis d'expliquer le pourquoi de ces associations, les notions de famille biochimique et de panallergène naissaient. L'immunologie prenait le pas sur la classification botanique ou zoologique. Une famille protéique extrêmement répandue, car certainement très archaïque, dans le monde du vivant est celle des profilines ; elles ont un rôle dans la régulation du cytosquelette, leur homologie de séquence est de 80 % chez les végétaux et 40 % entre végétaux et animaux. Les IgE antiprofilines vont se « coller » sur divers épitopes et ainsi positiver de nombreux tests cutanés ou biologiques, sans grande relevance clinique mais avec un impact anxiogène certain chez le patient qui reçoit des résultats sans explication. Autre exemple classique : les protéines de stress, les *pathogenesis-related proteins*, dont fait partie la PR10, représentent des réponses défensives des végétaux aux agressions biologiques, chimiques ou physiques. La PR10 du pollen de bouleau (Bet v1) est allergisante mais possède aussi de fortes similitudes avec les PR10 de nombreux fruits : Mal d1 de la pomme, Cor a1 de la noisette, Ara h9 de l'arachide... le malade qui présente une rhinite lors de la pollinisation des bétulacées peut développer un syndrome oral en croquant une pomme (« la bouche me gratte » ou « mes lèvres ont gonflé » dit l'enfant). La PR 10 étant thermolabile le malade tolère la compote de pommes ! Les bois de bouleaux agrémentent le Nord de l'Europe, le syndrome pomme-bouleau confère au malade un profil « nordique » En revanche, si la sensibilisation concerne la pêche et sa protéine de transfert lipidique (Pru p3) thermostable, son profil est plus méridional et sa symptomatologie plus sévère.

Ces quelques exemples montrent la complexité croissante de cette nébuleuse d'allergènes. Leur dénomination est, de plus, difficile à retenir, notamment la numérotation qui est celle de leur ordre d'identification et non de leur importance ou de leur impact clinique.

3.3.3. Intérêt des allergènes naturels et recombinants

Leur connaissance a rendu l'allergologue plus immunologiste encore ! Il comprend mieux les réactions croisées anciennement décrites et en les décortiquant, peut les expliquer à son malade. Des conseils judicieux concernant la cuisson sont

donnés devant une allergie alimentaire : Nathan a une réaction clinique à la noisette et un prick-test positif ; peut-il consommer sans risque cette « fameuse » pâte à tartiner noisette-chocolat ? Oui, si sa positivité est liée à rCor a 1, thermolabile. Sarah, allergique à l'œuf a vomi une mousse au chocolat (ou le blanc battu en neige est cru), faut-il interdire les gâteaux cuits au four ou l'œuf dur ? Non si l'ovomucoïde, nGal d1, thermostable est négative.

L'identification de marqueurs de l'allergie permet de dégager le profil d'un allergique, comme déjà expliqué pour le profil, rassurant, Bet v1 du bouleau. La positivité clinique d'un test cutané à l'arachide inquiète : faut-il prévoir une trousse comprenant de l'adrénaline, faut-il un panier repas à la cantine ? Les patients sont d'autant plus à risque de réactions anaphylactiques que la famille des protéines de stockage (Ara h1, Ara h2, Ara h3) ou celle de la LTP (Ara h9) sont positives. De même, sont ciblés les allergènes dangereux du latex permettant jusqu'à définir des groupes d'allergiques en fonction du risque d'exposition : Hev b1 chez les multi-opérés, Hev b6 pour le personnel soignant. En revanche une sensibilisation isolée à Hev b8 (profiline) n'est pas un facteur de risque d'allergie sévère. Le choix du traitement désensibilisant pour une réaction anaphylactique à un hyménoptère mal identifié est facilité par le dosage des IgE spécifiques : Api m1 (abeille), Ves v5 (*vespula*), Pol d5 (poliste).

4. Un futur technique au devoir d'éthique

4.1. Pouvoir et limite des allergènes recombinants

Pour l'instant, savourons notre curiosité et notre enrichissement scientifique. L'avènement des composants moléculaires a permis récemment leur utilisation sur des biopuces (*microarray*). Il s'agit de plaques à micropuits où dans chacun est fixé un allergène différent. Ces puits recueillent le sérum du malade à tester ; une quantité minime suffit, 20 à 30 µL. La technique disponible en France est l'ImmunoCap® ISAC qui permet de tester 112 composants issus de 51 sources différentes. L'intérêt de cette puce est multiple : en cas de pathologie sévère difficile à stabiliser (asthme grave), de pathologie complexe (œsophagite à éosinophile), de polysensibilisation alimentaire, de clinique confuse. Le risque reste l'interprétation fantaisiste ou inquiétante des résultats, aboutissant par exemple à des évictions alimentaires inutiles. L'examen est coûteux, encore non remboursé : on souhaite donc qu'il y ait des limites à sa prescription surtout en pratique ambulatoire. Pour un traitement désensibilisant personnalisé, est-on sûr qu'il faut avoir recours aux allergènes moléculaires majeurs ? Les antigènes mineurs (comme les profilines) n'ont-ils pas un rôle adjuvant ? En trop ciblant la molécule responsable, on s'éloigne de la vraie vie, de la complexité d'un grain de pollen par exemple.

Dans le futur, la protéomique nous permettra de déterminer toutes les protéines présentes dans un milieu biologique, la

génomique celle de détecter des biomarqueurs spécifiques de tel ou tel phénotype d'allergique. La lactoferrine sérique, associée au phénotype de la rhinite allergique à *Dermatophagoides pteronyssinus*, pourrait être un marqueur sérologique potentiel pour la détection précoce de cette affection. Pour l'heure, préférons encore la clinique et les tests cutanés !

4.2. Immunothérapie spécifique (ITS) du futur

Pour faire plus savant et moderne, utilisons l'acronyme ITS au lieu de « désensibilisation » qui nous renvoie à 1914. Plus récemment est proposé ITA pour « immunothérapie allergénique ». Cette technique a abandonné la voie injectable (sauf pour les hyménoptères) et utilise la voie buccale ou sublinguale. Gouttes et comprimés lyophilisés ont remplacé les piqûres, tant mieux : moins de pleurs, moins de chocs ! Il nous est facile de vérifier que l'enfant est bien sensibilisé aux taxons contenus dans le traitement. Mais sera-t-il bon répondeur ? Le traitement sera-t-il utile ? Là aussi il faudra trouver des biomarqueurs chez le patient qui présagent de l'efficacité voire de la tolérance au traitement. Les premiers frémissements arrivent et l'expression des marqueurs des cellules dendritiques composant complément1 (C1Q) et stabiline-1 (STAB1) est corrélée à une efficacité précoce et une bonne tolérance de l'ITS aux graminées. C1Q et STAB1 sont des biomarqueurs candidats significatifs de l'efficacité de l'ITS. À suivre.

4.3. Épigénétique

L'épigénétique étudie comment l'environnement et l'histoire naturelle influencent l'expression des gènes. Le gène n'est pas modifié dans sa structure mais dans sa modulation. Comme décrit pour le tabagisme passif, l'exposition du fœtus (via la mère enceinte) aux particules de diesel entraîne une hyperméthylation du locus pour IFN γ , rendant silencieuse la voie Th1. Les modifications épigénétiques s'effectuent, soit sur la cytosine de l'ADN (méthylation), soit sur les histones (acétylation, méthylation, déméthylation, phosphorylation). En fonction de ces modifications, certains gènes s'expriment ou restent silencieux. Retenir que la méthylation rend les gènes silencieux, et que la déméthylation ou l'acétylation les rendent actifs. Les facteurs environnementaux vont donc être nocifs ou protecteurs, et cela dès la vie fœtale.

Les études futures compléteront le savoir actuel sur l'interaction précoce du système immunitaire, des polluants chimiques ou organiques, et des modifications alimentaires (déficit en acides gras polyinsaturés, en vitamines, en fibres, en antioxydants). Et l'exposition microbienne in utero protégerait-elle de l'allergie ? Un candidat microbien non pathogène présent dans les fermes (*Acinetobacter lwoffii*) aurait un rôle protecteur de l'atopie, il augmente l'acétylation du promoteur pour IFN γ (chez la souris...). L'épigénétique, science unissant immunologie et génétique, mécanismes intracellulaires et

facteurs environnementaux, doit cesser de théoriser et dynamiser prévention et thérapeutique.

4.4. Prévention primaire de l'allergie

Ce sera aux générations futures d'écrire cette page. L'idée de prévention est noble, c'est la fonction essentielle du pédiatre dans tous les domaines de sa pratique. Mais l'illusion est grande. Une carrière personnelle de déceptions avec des réponses contradictoires. Il y eut les croyants avec leurs commandements : tu éviteras les protéines animales, les fruits à coque ou autres aliments potentiellement allergisants, pendant la conception, la gestation, l'allaitement ; tu nourriras ton enfant jusqu'à tarissement et diversifieras tardivement ; une chambre « Sahara » tu offriras. . . Les autres, agnostiques, se basaient sur leur propre expérience et le BSP (bon sens paysan). S'il ne fallait retenir que deux items pour ne pas amplifier le risque allergique, je dirais :

- allaitement maternel exclusif jusqu'à 4 mois (6 mois pour certains, mais ne culpabilisons pas les mères) ;
- être intransigeant sur le tabagisme passif.

S'il existe bien des sensibilisations in utero, celles-ci ne sont que transitoires. Il en résulte que la prévention primaire de l'allergie passe plus par l'acquisition de la tolérance que par la réduction de la charge allergénique. Il devient interdit d'interdire et les sociétés savantes nous ont donné leur stratégie pour l'introduction progressive des aliments chez le nourrisson, véritables fenêtres de tirs entre 4 et 9 mois. L'utilisation d'anti-IgE, anticorps monoclonaux, est actuellement réservée aux asthmes allergiques sévères. Ces immunoglobulines, dites humanisées car obtenues par génie génétique, empêchent la fixation des IgE cytophiles sur leurs cellules cibles. Leur prescription codifiée est hospitalière. Elles rendront probablement service dans la prévention secondaire du risque anaphylactique lié à certains aliments ou médicaments, mais pas comme panacée ; leur intérêt sera de préparer le malade à une thérapeutique plus éthique : l'induction d'une tolérance. Comme dans les autres maladies inflammatoires, certains monoclonaux vont enrichir les thérapeutiques de demain.

5. Conclusion

L'allergie est la rencontre d'un système immunitaire trop réactif et d'un environnement. L'enfant possède, dès la vie fœtale, ce système de défense complexe contre les pathogènes, le non-soi et aussi des barrières : épiderme et muqueuses « préservatifs anatomiques ». Mais l'enfant allergique rompt sa tolérance vis-à-vis de protéines naturelles normalement inoffensives. Il va produire anticorps et lymphocytes pour un combat inutile qui fait éclore les maladies allergiques. Le pourquoi de ce mécanisme déviant n'est pas élucidé, la génétique est présente, mais pas le gène de l'allergie. L'environnement au sens large du terme fragilise les barrières, agit sur l'expression, le déclenchement, la gravité des maladies allergiques. Il ne s'agit en fait que d'un cofacteur, mais amplificateur. Si les allergies sont un des fléaux de ce siècle adolescent, ne sont-elles pas un signe de notre temps, une rupture de tolérance, un témoignage du refus d'un certain environnement. L'allergique devient une sentinelle fragile dans ce monde en mutation.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Pour en savoir plus

- Dutau G. Histoire parallèle de l'allergie et de l'immunologie allergique. *Rev Fr Allergol* 2011;51(Suppl. 2):4-10.
- Von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:861-8.
- Just J. Impact de la pollution sur l'asthme de la petite enfance. *Rev Fr Allergol* 2011;51:144-7.
- Chabbert-Broué A, Juchet A. Quand prescrire et comment interpréter le dosage des allergènes moléculaires en allergie alimentaire ? *Rev Fr Allergol* 2012;52:234-6.
- Zimmer A, Bouley J, Le Mignon M, et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;29:1020-30.
- Robert J. Vivre mieux avec les allergies de l'enfant. Paris: Odile Jacob; 2012.