

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI OUZOU

**FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES
AGRONOMIQUE**

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE



Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du Diplôme de Master Académique

Spécialité : Sciences Biologiques

Option : Biochimie de la nutrition

Thème :

Les allergies alimentaires

Présenté par :

LAYAZID AFAF

Soutenu le: 01/10/2018

Devant le jury composé de :

Président : Mme HELLAL Z.

Maitre-assistant classe A

Examineurs : Dr. ASMANI K.

Maitre de conférences classe B

Rapporteur : Dr. TALEB AIT MENGUELLET K. Maitre de conférences classe B

Année universitaire : 2017-2018

REMERCIEMENTS

*Avant tout je remercie Allah le tout puissant qui grâce a lui je suis là
Aujourd'hui*

*Je tien à remercie ma promotrice Dr. TALEB AIT MENGUELLET K,
maitre de conférence au département des sciences biologiques et des sciences
agronomiques de l'université de L'UMMTO d'avoir proposé et dirigé ce travail
pour son aide a réalisé ce travail.*

*Mes sincères remerciements vont également aux membres de jury : Dr. ASMANI
K, Maitre de conférence au département des sciences biologiques et des sciences
agronomiques de l'université de UMMTO*

*Mme HELAL Z Maitre assistante classe A au département des sciences
biologiques et des sciences agronomiques de L'UMMTO*

DEDICACES

A Mes Très Chers Parents

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je
vous
porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les
efforts et les
sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon
instruction et
mon bien-être.*

A mon frère et mes sœurs

*Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes
pour
exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables
services soutenus.*

A tout mes amies

*En souvenir des agréables moments partagés.
Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble en quête
de savoir.
Que vous souhaiter de mieux que le bonheur et le succès tout au long
de votre vie.
A toute personne qui a contribué de près ou loin à la réalisation de
ce travail.*

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CSH : Cellules Souches hématopoïétiques

DP : Double Positif

TCR : Récepteur des cellules T

CMH : Complexe d'histocompatibilité

LB: Lymphocyte B

NK: Natural Killer

LT : Lymphocyte T

DC : Cellules Dendritiques

GLG : Grands Lymphocytes Granuleux

FC : Fragments Constants

Ig : Immunoglobuline

BCR : Récepteur des cellules B

IL : Interleukine

FcεRI : Récepteur de haute affinité pour les IgE

EAACI : Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie

TLR : Toll-like receptors

OLP : Organes lymphoïdes primaires

OLS : Organes lymphoïdes secondaires

GLG : Grands lymphocytes granuleux

CTL : Cellules T cytotoxiques

LISTE DE FIGURES

Figure 1 : Thymus.....	5
Figure 2 : La rate.....	8
Figure 3 : Les amygdales.....	9
Figure 4 : Représentation de la structure tissulaire d'une plaque de Peyer.....	10
Figure 5 : Organisation tissulaire du système immunitaire	11
Figure 6 : Les composants cellulaires du système immunitaire.....	16
Figure 7 : Mécanisme de déclenchement de l'allergie.....	24
Figure 8 : Définition des hypersensibilités alimentaire.....	27
Figure 9 : Progression des maladies allergiques.....	33
Figure 10 : Fréquence des allergies alimentaires à 10 catégories d'aliments chez l'enfant et chez l'adulte.....	35
Figure 11 : stratégie d'une enquête allergologique.....	39
Figure 12 : Patch test.....	42

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
I	Classification des allergies selon Gell et Coombs	23
II	Epidémiologie de l'allergie alimentaire chez l'enfant et chez l'adulte	34
III	Allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte	36



Sommaire

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

Liste des tableaux et des figures

Résumé

	Pages
Introduction	1
1. Le système immunitaire.....	2
1.1. Définition.....	2
1.2. L'immunité innée et l'immunité adaptative	2
1.3. Les organes et tissus lymphoïdes.....	3
1.3.1. Les organes lymphoïdes primaires.....	3
1.3.1.1. La moelle osseuse	3
1.3.1.2. Le thymus	4
1.3.1.2.1. La sélection positive	5
1.3.1.2.2. La sélection négative	5
1.3.2. Organes lymphoïdes secondaires.....	6
1.3.2.1. Les ganglions lymphoïdes.....	6
1.3.2.2. La rate.....	7
1.3.2.3. Les amygdales	8
1.3.2.4. Les plaques de Peyer	9
1.4. Les cellules de la réponse immunitaire innée.....	11
1.4.1. Les phagocytes.....	12
1.4.2. Les monocytes	12
1.4.3. Les macrophages.....	12
1.4.4. Les cellules dendritiques (DC).....	12
1.4.5. Les polynucléaires ou granulocytes	13
1.4.6. Les cellules NK (pour « Natural Killer »)	13
1.4.7. Les mastocytes	14
1.5. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative	14
1.5.1. Le lymphocyte B.....	14
1.5.2 Le lymphocyte T	15
1.6. Le fonctionnement de système immunitaire.....	16
1.6.1 Immunité innée	17

1.6.2	Immunité adaptative.....	18
1.6.2.1.	Les cellules Th1.....	18
1.6.2.2.	Les cellules Th2.....	18
2.	Les allergies.....	20
2.1.	Historique.....	20
2.2.	Définition.....	22
2.3.	Classification des hypersensibilités.....	22
2.3.1.	Hypersensibilité type I.....	22
2.3.2.	Hypersensibilité type II.....	22
2.3.4.	Hypersensibilité type IV.....	23
2.4.	Mécanisme de l'allergie.....	23
2.5.	L'allergie alimentaire.....	25
2.5.1.	Généralités.....	25
2.5.2.	Définition.....	26
2.5.3.	Exemples d'aliments allergènes.....	27
2.5.3.1.	Aliments d'origine animale.....	27
2.5.3.1.1.	Le lait de vache.....	27
2.5.3.1.2.	Le poisson.....	28
2.5.3.1.3.	Protéines des œufs.....	29
2.5.3.2.	Aliments d'origine végétale.....	29
2.5.3.2.1.	Les fruits.....	29
2.5.3.2.2.	Le lupin.....	29
2.5.3.2.3.	L'arachide.....	30
2.6.	Epidémiologie.....	32
2.6.1.	Données épidémiologiques concernant les allergènes alimentaires.....	35
2.7.	Formes cliniques.....	37
2.7.1.	Les urgences allergologiques.....	37
2.7.1.2.	L'œdème de Quincke.....	37
2.7.2.	Les manifestations respiratoires.....	38
2.7.2.1.	La rhinite allergique.....	38
2.7.3.	Les manifestations cutaneo-muqueuses.....	38
2.7.3.1.	L'urticaire allergique.....	38
2.7.4.	Les manifestations digestives.....	39

2.8. L'interrogatoire (anamnèse).....	40
2.8.1. L'examen clinique	40
2.8.1.1. Les tests cutanés	40
2.8.1.1.1. Les principales indications des tests cutanés	41
2.8.1.2. Les principaux tests cutanés	41
2.8.1.2.1. Les Prick tests	41
2.8.1.2.2. Les tests épicutanés «Patches tests»	41
Perspectives	42
Conclusion.....	44
Références bibliographiques	



Résumé

Résumé

La réaction allergique ou réaction d'hypersensibilité est la conséquence d'une réponse immunitaire excessive de l'organisme suite à la rencontre avec une substance étrangère appelé l'allergène. L'allergie est un phénomène en pleine croissance partout dans le monde. En effet, la fréquence des maladies allergiques ne cessent d'augmenter, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. D'après l'organisation mondiale de la santé, l'allergie occuperait le quatrième rang parmi les maladies mondiales. Parmi les allergies, celles qui sont développées suite à l'ingestion de certains aliments sont appelées allergies alimentaires. Elles ont été durant longtemps ignorées ou assimilées à d'autres pathologies du fait de la difficulté liée à leur diagnostic et la méthodologie de leur étude. Ainsi, au cours de mon étude, je me suis intéressée au phénomène des allergies alimentaires. En effet, après une introduction sur le système immunitaire nous sommes focalisée sur les différentes allergies alimentaires décrites, sur le mécanisme, leur prévalence et enfin sur leur diagnostic.

Mots clés : système immunitaire, allergies, allergies alimentaires, maladies.

Abstract :

The allergic reaction or hypersensitivity reaction is the consequence of an excessive immune response of the body following the encounter with a foreign substance called the allergen. Allergy is a growing phenomenon all over the world .Indeed, the frequency of allergic diseases continues to increase, both in children and adults. According to the World Health Organization, allergy is ranked fourth among the world's diseases.

Among allergies, those that are developed following the ingestion of certain foods are called food allergies. They were long ignored or assimilated to other pathologies because of the difficulty related to their diagnosis and the methodology of their study.

Thus, during our study, we became interested in the phenomenon of food allergies. Indeed, after an introduction on the immune system, we focused on the various food allergies described, on the mechanism, their prevalence and finally on their diagnosis.

Key words: Immune system, allergies, food allergies, diseases.



Introduction

Introduction

Les aliments constituent un apport nécessaire à l'organisme. Ils permettent d'une part d'assurer le bon fonctionnement de ce dernier et d'autre part, le transport des composés qui lui apportent de l'énergie et des éléments essentiels à son développement.

De façon générale, les aliments sont tolérés par le système immunitaire. Il existe cependant des composés qui provoquent des réactions immunitaires spécifiques et inappropriées. C'est le phénomène de l'allergie. L'allergie alimentaire peut être définie comme l'intolérance immunologique à un composé alimentaire, largement toléré par la population générale (**BURKS *et al* 2008**).

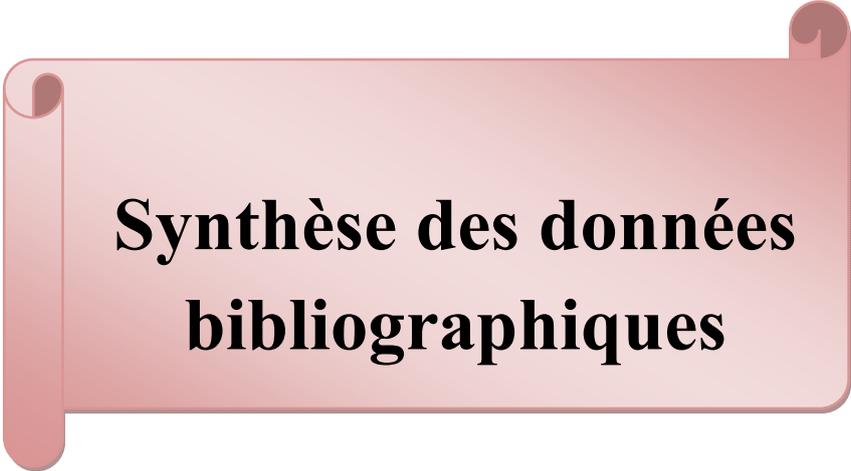
Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'allergie alimentaire est classée en 4^{ème} position sur l'échelle des maladies chroniques est avec un pourcentage de 8 %

Les allergies alimentaires constituent un sérieux problème de santé à plusieurs égards :

- Leur diagnostic est difficile ;
- Leur prise en charge multiparamétrique;
- Leurs répercussions sont multiples, particulièrement sur la qualité de vie qui est altérée.

N'étant pas impliquées de manière importante dans la mortalité et étant donné que l'inconfort généré demeure toléré, les allergies alimentaires n'ont une place que très peu significative au sein de la politique de santé et surtout dans les pays en voie de développement.

Pour toutes ces raisons, je me suis intéressée aux allergies alimentaires de façon à faire un tour d'horizon et à me familiariser avec ce phénomène de plus en plus présents au sein de la société.



**Synthèse des données
bibliographiques**

1. Le système immunitaire

1.1. Définition

Le système immunitaire est un système de défense remarquablement adaptatif qui nous protège des pathogènes aussi variés que les virus, les bactéries, les champignons et les parasites. Il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de microorganismes étrangers.

Bien que l'on fasse référence au système immunitaire, il est important de mentionner qu'il existe deux systèmes de l'immunité, l'immunité innée et l'immunité adaptative qui ne cessent de collaborer pour protéger l'organisme (**BERGEREAU, 2010**).

1.2. L'immunité innée et l'immunité adaptative

Les organismes vertébrés sont protégés à la fois par le système inné et le système adaptatif. Contrairement aux réponses immunitaires adaptatives qui prennent des jours à se mettre en place, les mécanismes de défense de l'immunité innée interviennent immédiatement après l'invasion par un pathogène. Le système immunitaire inné est constitué aussi bien de barrières anatomiques (chimiques et physiques) mais aussi de cellules qui interviennent dans cette immunité, appelées cellules immunitaires innées. Les principales barrières physiques, premières lignes de défense de l'organisme, sont les couches épithéliales de la peau, des surfaces glandulaires et des muqueuses associées aux orifices de l'organisme. Ces barrières épithéliales préviennent l'infection en bloquant l'entrée des pathogènes. Les barrières chimiques sont, quant à elles, représentées par des substances solubles antimicrobiennes ainsi qu'un pH acide (notamment au niveau de l'estomac). (**RICHARD-A et al, 2000**)

Lorsque les barrières anatomiques sont rompues suite à une blessure ou brûlure par exemple, les cellules immunitaires innées prennent alors le relais. Leur activation dépend du déclenchement de la notion de danger qui consiste à distinguer le soi (structures moléculaires résultant de l'activité du génome) du non soi (pathogènes). Cette activation repose sur la reconnaissance de motifs structuraux exprimés exclusivement par les pathogènes par des récepteurs présents à la surface ou à l'intérieur des cellules immunitaires innées (macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques). Ces cellules une fois activées entameront la destruction des pathogènes suite à leur ingestion par un phénomène appelé phagocytose.

L'activation locale de ces cellules induit une production de molécules dont le rôle est de recruter d'autres cellules immunitaires à partir du sang qui serviront de renfort aux cellules

présentent sur place c'est à dire sur le site de l'infection. Cet afflux provoque un gonflement et d'autres modifications physiologiques (rougeur, chaleur et œdème) qui sont collectivement appelés inflammation. De telles réponses locales innées et inflammatoires favorisent l'élimination des pathogènes et des cellules abimées ou mortes, et donc la guérison.

Les cellules dendritiques peuvent aussi intervenir pour capturer l'antigène, le présenter aux lymphocytes T et activer ainsi la réponse immunitaire adaptative. Cette dernière a lieu tardivement puisqu'elle dépend de la réponse immunitaire innée. La réponse immunitaire adaptative est représentée aussi bien par les lymphocytes T qui, après activation se transforment en lymphocytes cytotoxiques mais également par les lymphocytes B dont l'activation aboutit à une transformation en plasmocytes, cellules productrices d'anticorps.

Les cellules immunitaires adaptatives sont dites spécifiques puisqu'une cellule lymphocytaire ne peut reconnaître qu'un seul type d'antigène. Contrairement à la réponse immune innée, la réponse immunitaire adaptative est caractérisée par le développement d'une mémoire immunologique. Cette dernière permet une activation plus rapide et plus importante de la réponse immunitaire lors de la rencontre du même antigène. C'est le principe utilisé pour la vaccination (RICHARD-A *et al*, 2000).

1.3. Les organes et tissus lymphoïdes

Les organes et tissus lymphoïdes correspondent au lieu de naissance ou de résidence des cellules immunitaires. Ils se distinguent en deux groupes :

-Les organes lymphoïdes primaires qui sont le lieu de production de toutes les cellules immunitaires et de maturation des lymphocytes T. Ils correspondent à la moelle osseuse et au thymus.

-Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu de concentration ou de stockage des cellules immunitaires et le siège de la réponse immunitaire adaptative où des lymphocytes sont activés par des cellules dendritiques.

1.3.1. Les organes lymphoïdes primaires

1.3.1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse correspond au tissu présent dans la partie centrale des os, mais seule la moelle osseuse présente au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques, voûte du crâne, épiphyses proximales de l'humérus et du fémur, ...), possède une activité hématopoïétique, autrement dit la capacité de produire les différentes lignées de cellules sanguines. En effet seuls ces os possèdent encore de la moelle osseuse rouge constituée de

cellules souches hématopoïétique multipotentes (CSH), en opposition à la moelle osseuse jaune constituée de cellules graisseuses (adipocytes). Ces cellules souches multipotentes ont la capacité de se multiplier à l'infini et de se différencier en un large éventail de cellules. Il est important de faire la remarque que l'Homme adulte ne possède plus de cellules souches totipotentes, ni pluripotentes, celles-ci étant uniquement présentes au stade embryonnaire.

La moelle osseuse est également constituée de cellules stromales qui constituent un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétique.

Les sinus veineux présents dans la moelle osseuse sont très permissifs, permettant ainsi un passage aisé des cellules sanguines vers le sang. En effet ces vaisseaux présentent une lame basale discontinue. (BERGEREAU, 2010)

1.3.1.2. Le thymus

Le thymus est un organe lympho-épithéliale situé dans la partie antéro-supérieure du médiastin (cavité thoracique), qui va croître jusqu'à la puberté puis diminuer par la suite mais sans disparaître totalement. On distingue trois zones dans le thymus :

-Le cortex est la zone la plus externe au niveau de laquelle se produit la sélection positive (acquisition de la tolérance au soi) des thymocytes. On y trouve surtout des cellules épithéliales, des thymocytes et quelques macrophages.

-La jonction cortico-médullaire est le lieu d'entrée des progéniteurs qui viennent de la moelle et de sortie des cellules matures.

-La médulla est la zone la plus interne au niveau de laquelle se produisent l'accumulation des cellules matures et la sélection négative. On y trouve des thymocytes, macrophages et des cellules dendritiques. La médulla donne l'impression d'être lobulée, et chacun de ces lobules est centrée par un corpuscule de Hassall qui est une différenciation kératinisante des cellules épithéliales. (**figure 1**)

Le thymus joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T. En effet, une fois produits par la moelle osseuse et après un certain stade de développement, les progéniteurs thymiques quittent leur organe de production pour rejoindre le thymus pour subir la sélection thymique. Cette dernière a pour objectif la formation de lymphocytes T matures et immunocompétents et comprend deux étapes cruciales : la sélection positive et la sélection négative (TOIVANEN *et al*, 1987 ; ALAMORGOT, 2005).

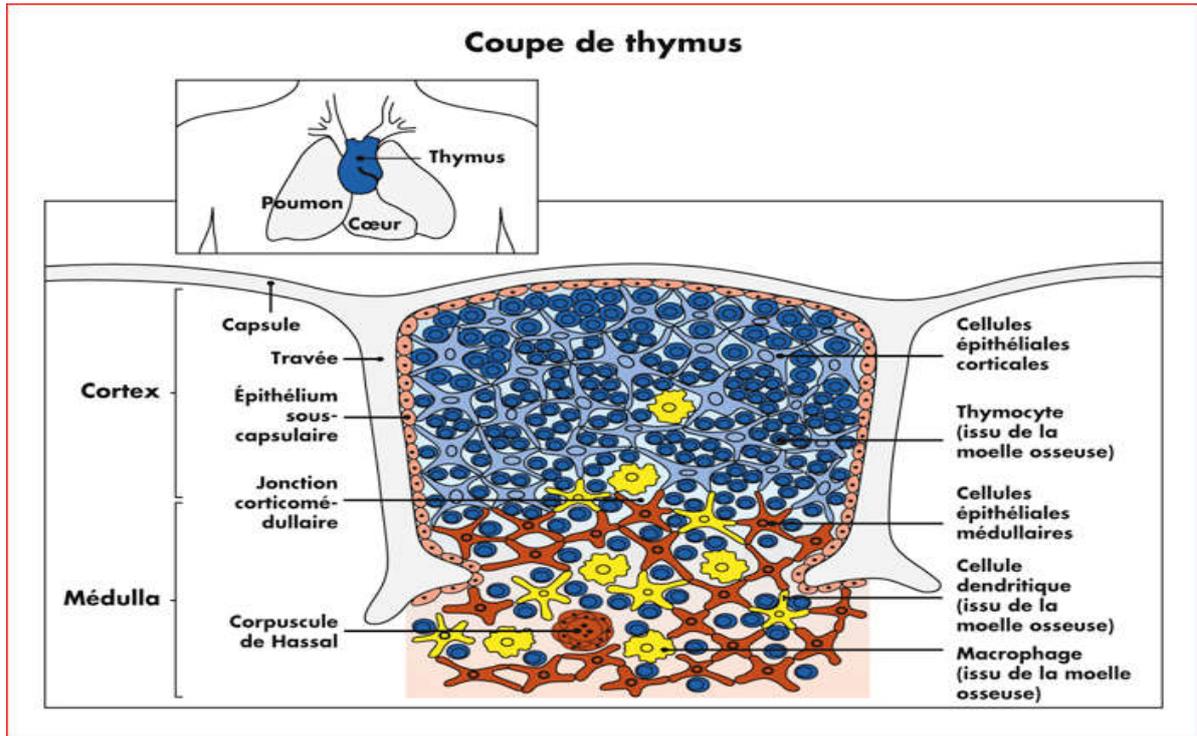


Figure 1 : Thymus (ANONYME 1)

1.3.1.2.1. La sélection positive

Cette étape a lieu au niveau du cortex au stade double positif c'est-à-dire au moment où les thymocytes (lymphocytes en cours de maturation) expriment les deux molécules CD4 et CD8.

Des antigènes du soi sont présentés par les cellules épithéliales corticales aux thymocytes DP. Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH-peptide du soi ne reçoivent pas de signal de survie et meurent. L'avidité du TCR pour le complexe CMH-peptide du soi est ici intermédiaire. (LEANDRO *et al*, 2003)

1.3.1.2.2. La sélection négative

Elle a lieu au stade double positif dans la médulla. Au cours de cette étape, les thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi meurent par apoptose. Les cellules présentant les antigènes sont les cellules dendritiques situées à la jonction cortico-médullaire. Ces cellules captent les antigènes exprimés par les cellules épithéliales médullaires et les présentent via leur CMH aux thymocytes double-positifs DP.

Les lymphocytes T sélectionnés migrent vers les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires et s'activent à la rencontre de leur antigène spécifique (LEANDRO *et al*, 2003)

1.3.2. Organes lymphoïdes secondaires

1.3.2.1. Les ganglions lymphoïdes

Les ganglions lymphoïdes sont répartis dans tout l'organisme, le plus souvent groupés en aires ganglionnaires. Ils sont entourés d'une capsule fibreuse conjonctive, percée de vaisseaux lymphatiques efférents qui déversent la lymphe au niveau de sinus, au niveau desquels la lymphe traverse ensuite tout le ganglion pour finalement ressortir par les vaisseaux lymphatiques afférents au niveau du hile. Les vaisseaux lymphatiques afférents ont des valvules empêchant le retour de la lymphe du ganglion vers les lymphatiques.

Ces sinus bordent les différentes parties du ganglion : le cortex, le paracortex, et la médulla. On distingue les sinus sous-capsulaires directement localisés sous la capsule conjonctive, les sinus corticaux bordant latéralement le cortex, le paracortex et la médulla, et enfin les sinus médullaires situés dans la partie centrale du ganglion.

Les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et également car ils jouent le rôle de filtre de la circulation lymphatique. Le filtre dépend de la charpente réticulaire dont les mailles arrêtent les éléments cellulaires : cellules cancéreuses, cellules présentatrice d'antigène (cellules dendritiques, macrophages, LB...).

Les différentes parties du ganglion se distinguent les unes des autres par leur position dans le ganglion ainsi que par leur contenu cellulaire.

Le cortex correspond à la partie la plus externe comportant les follicules lymphoïdes de deux types qui sont tous deux caractérisés par la présence de lymphocyte B :

-Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accrue de ces lymphocytes. En microscopie les follicules lymphoïdes primaires apparaissent sombres.

-Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs au niveau desquels la réaction immunitaire est en train de se produire. La stimulation antigénique est elle-même à l'origine de la croissance du follicule secondaire. En microscopie les centres germinatifs apparaissent clairs par rapport au reste du follicule qui est la médulla est la partie la plus interne des ganglions, correspondant à des cordons médullaires et contenant surtout des macrophages, des plasmocytes et des LB mémoires (ABUL et ANDREW, 2009)

1.3.2.2. La rate

La rate est un organe abdominal intra-péritonéal, situé dans l'hypochondre gauche. Elle n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la circulation sanguine. On y distingue :

-La pulpe rouge est directement localisée sous la capsule et joue un rôle important dans la régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang, notamment des hématies. Elle correspond à la partie la plus vaste de la rate et est constituée de deux éléments principaux :

-Les cordons de Billroth composés de la trame réticulaire et des cellules associées. On observe des dépôts d'hémosidérine qui est une forme de stockage du fer.

-Les capillaires sinusoides caractérisées, comme au niveau de la moelle osseuse rouge, d'une lame basale discontinue procurant une perméabilité plus importante.

-La pulpe blanche donne lieu à des rencontres antigènes-lymphocytes et est centrée par une artériole. Elle est construite en deux zones :

- La gaine lymphoïde péri-artérielle riche en lymphocyte T.
- Le corpuscule de Malpighi correspond à un amas de lymphocytes, essentiellement de LB (ABUL et ANDREW, 2009) (figure 2)

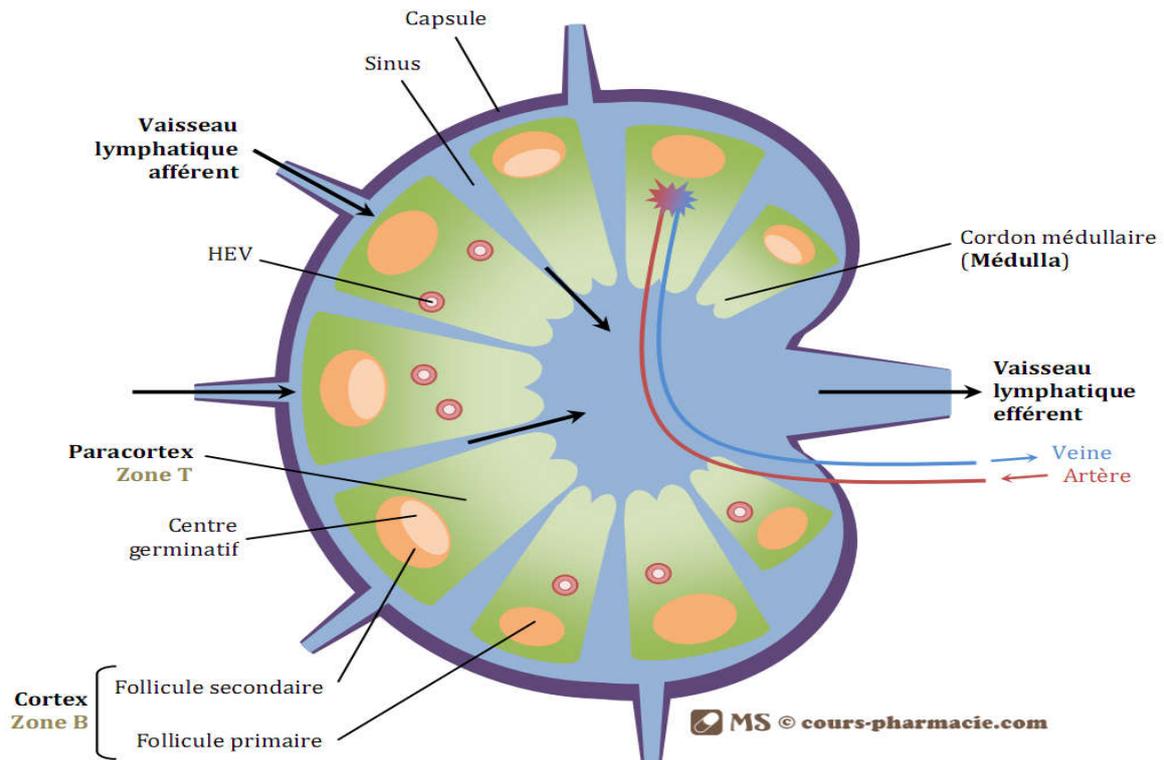


Figure 2 : La rate (ANONYME 2)

1.3.2.3. Les amygdales

Les amygdales (ou tonsilles) sont des formations lymphoïdes pairs, en forme d'amande, situés dans la gorge et jouant un rôle important dans les défenses immunitaires par leur localisation. En effet, ils sont situés à l'entrée des voies respiratoires sur le pourtour du pharynx.

On distingue plusieurs types d'amygdales, dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines, les autres ayant des fonctions accessoires (amygdales linguales, amygdales pharyngiennes, amygdales vélopalatines, amygdales tubulaires). L'ensemble des amygdales constituent l'anneau de Waldeyer. **(figure 3)**

Les amygdales sont constituées de follicules lymphoïdes situés sous un épithélium multi-stratifié non kératinisé, qui va former des invaginations appelées cryptes. Les follicules lymphoïdes sont, comme au niveau des ganglions lymphatiques, des zones caractérisées par la présence de lymphocytes B et sont particulièrement présent au niveau des cryptes. Entre ces follicules on observe des nappes diffuses de lymphocytes T **(RICHARD-A et al, 2000)**

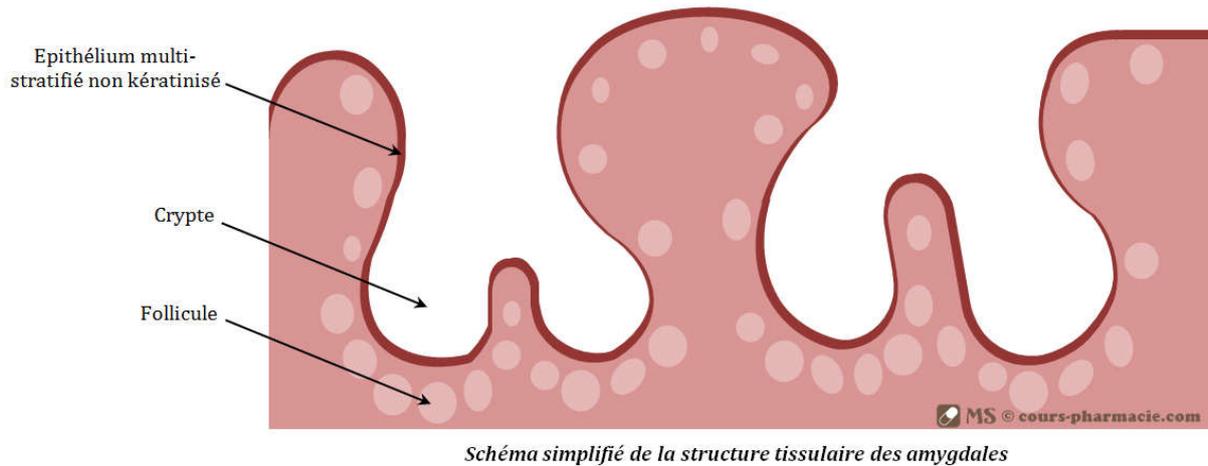


Figure 3 : Les amygdales (ANONYME 3)

1.3.2.4. Les plaques de Peyer

Les plaques de Peyer correspondent à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et follicules lymphoïdes secondaires présent au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. A la surface de l'intestin on observe la présence de villosités qui cessent en regard des follicules au niveau des plaques de Peyer. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffuse à la périphérie des follicules. **(figure 4)**

La plaque de Peyer possède dans sa partie la plus centrale un dôme qui est caractérisée par la présence de cellules dites « cellules M ». Ces cellules caractéristiques forment une cavité intra-épithéliale où se logent différents types de cellules du système immunitaire responsables des défenses mises en place à ce niveau là : macrophages, cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes **(RICHARD-A et al, 2000)**

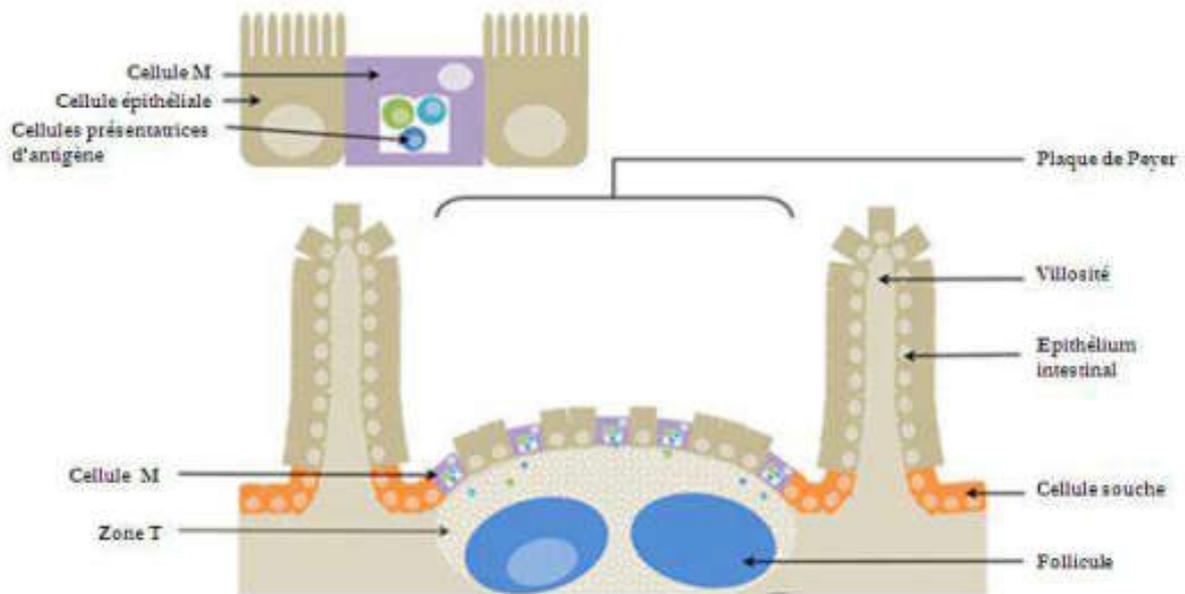


Figure 4 : Représentation de la structure tissulaire d'une plaque de Peyer (MILLS *et al*, 2007).

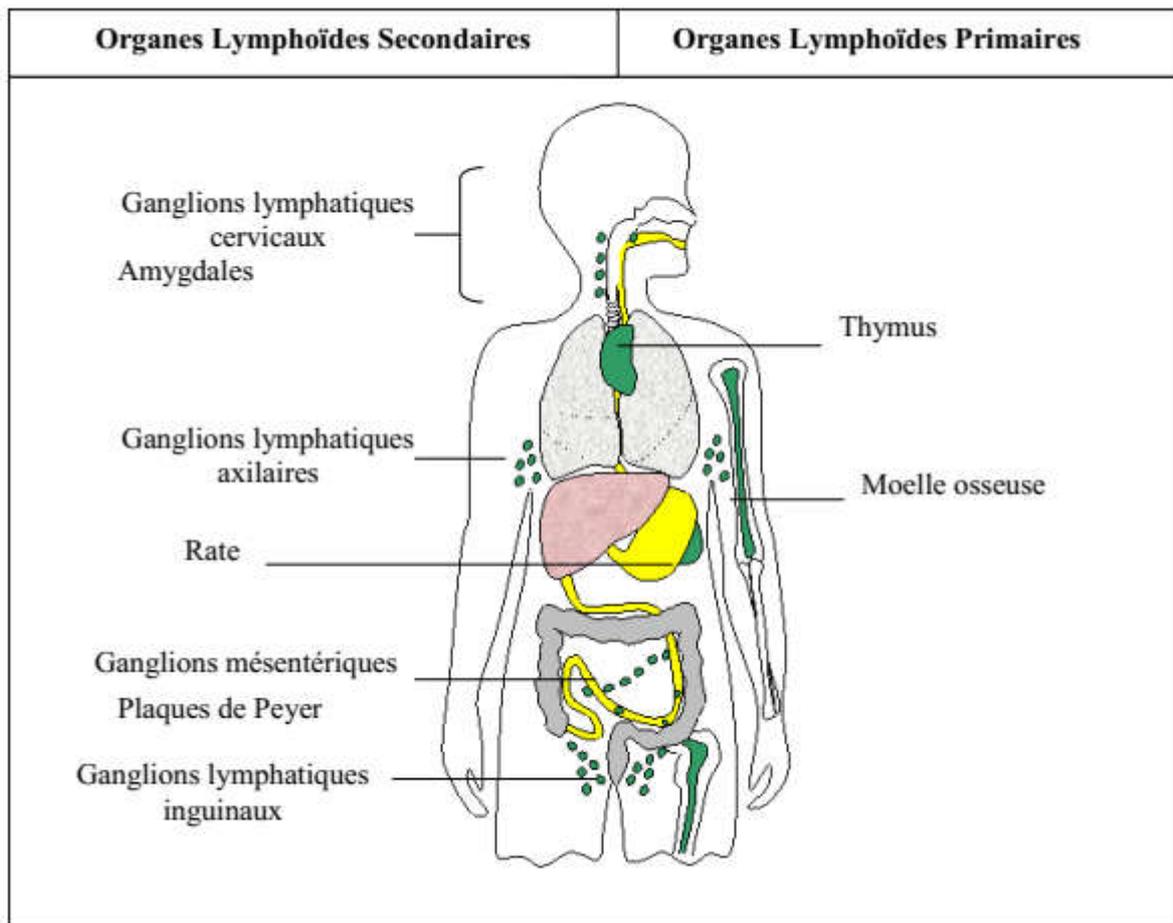


Figure 5 : Organisation tissulaire du système immunitaire.

(BERGEREAU, 2010).

Notre organisme est constitué au niveau immunologique d'organes lymphoïdes primaires ou OLP constitués par le thymus et la moelle osseuse et d'organes lymphoïdes secondaires ou OLS tels que les divers ganglions et la rate. Ces organes sont des sites privilégiés de rencontre entre les antigènes et les cellules du système immunitaire

1.4. Les cellules de la réponse immunitaire innée

Toutes les cellules sanguines matures (globules rouges, globules blancs et plaquettes) dérivent d'une cellule appelée la cellule souche hématopoïétique (CSH). Le processus par lequel les CSH se différencient en cellules sanguines matures est appelé hématopoïèse. Deux lignées sont alors générées : la lignée myéloïde à l'origine des monocytes, des macrophages, des cellules dendritiques, des granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et des basophiles) et la lignée lymphoïde qui donne les lymphocytes T, des lymphocytes B et des cellules natural killers (NK).

1.4.1. Les phagocytes

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux on compte les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires.(ABUL et ANDREW, 2009)

1.4.2. Les monocytes

Les monocytes sont des cellules sanguines immatures de la famille des leucocytes issues de la moelle osseuse. Ces cellules se différencient une fois dans les tissus, elles se différencient en macrophages et cellules dendritiques.(FADLOU-ALLAH, 2007)

1.4.3. Les macrophages

Les macrophages sont des cellules phagocytaires par excellence qui proviennent de la différenciation des monocytes. Ils jouent également le rôle des cellules présentatrices d'antigènes, mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques.

Un des rôles principal des macrophages est le nettoyage de l'organisme, dont des corps apoptotiques et nécrotiques, les poussières et les agents pathogènes. Ils se doivent donc d'être ubiquitaires au sein de l'organisme (tissus conjonctifs, foie, tissus nerveux, poumons, plasma, rate, ...). Les macrophages résidents portent chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve : les cellules de Kupffer dans le foie, les cellules microgliales dans les tissus nerveux, les macrophages alvéolaires dans les poumons....(FADLOU-ALLAH, 2007)

1.4.4. Les cellules dendritiques (DC)

Les cellules dendritiques sont des cellules immunitaires présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présentent dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus. Les cellules dendritiques ont différents rôles dans la réponse immunitaire : Elles jouent le rôle de cellules phagocytaires et de cellules présentatrices d'antigènes, lui permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elles ont donc un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. En effet une fois l'antigène phagocyté et présenté, les cellules dendritiques quittent leur lieu de résidence et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de l'épiderme elles sont capables de s'insérer entre les cellules épithéliales et ceci grâce à l'expression des mêmes molécules d'adhérences que celles présentes au niveau des jonctions intercellulaires (occludines ...). Au

niveau du thymus elles jouent un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T. (RICHARD-A *et al*, 2000)

1.4.5. Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Leur appellation « polynucléaire » est due à une erreur historique. En effet, ces cellules ne sont pas polynucléées mais présentent des noyaux polylobés. On distingue trois types : les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles, dont le qualificatif est porté par la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts.

Les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes. Ils passent ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin où ils se situent en temps normal, vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose.

Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse.

Les polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles) ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules et jouent un rôle mineur dans l'allergie. (RICHARD-A *et al*, 2000)

1.4.6. Les cellules NK (pour « Natural Killer »)

Les cellules NK font partie des lymphocytes car elles découlent du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse. Ces cellules sont des grands lymphocytes granuleux (GLG).

Les cellules NK sont des lymphocytes historiquement appelées « cellules tueuses naturelles » en raison de leur capacité spontanée à lyser des cellules tumorales ou infectées en l'absence d'immunisation spécifique préalable. Cette propriété les distingue des autres lymphocytes tueurs, les lymphocytes T CD8 cytotoxiques, qui exercent, par l'intermédiaire de leur TCR, une cytotoxicité spécifique vis-à-vis de cellules présentant un épitope antigénique donné. (RICHARD-A *et al*, 2000)

1.4.7. Les mastocytes

Les mastocytes sont des leucocytes qui jouent un rôle primordial dans les allergies. Ils sont généralement situés au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bien évidemment de la moelle osseuse, leur lieu de production.

Les mastocytes contiennent des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Tout comme les polynucléaire basophiles, les mastocytes ont plusieurs rôles : activation et amplification de la réaction inflammatoire, diminution de la coagulation sanguine, augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Les mastocytes expriment des récepteurs membranaires aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle dans les allergies. La liaison d'un allergène avec une IgE et la fixation de ce complexe sur un mastocyte induit dégranulation de ce dernier, provoquant ainsi des réactions allergiques. (AROCK, 2004)

1.5. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative est assurée par deux types cellulaires : les lymphocytes T et les lymphocytes B, responsables respectivement d'une réponse cellulaire et d'une réponse humorale.

La lettre « B » des lymphocytes B (LB) ou cellules B provient de la « Bourse de Fabrice » qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité. Chez l'Homme, les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un BCR qui leurs permettent de reconnaître des antigènes natifs (non dégradés).

La lettre « T » des lymphocytes T (LT) ou cellules T provient du « Thymus », organe humain dans lequel les LT arrivent à maturité. Ils sont caractérisés l'expression d'un TCR qui leurs permettent de reconnaître des antigènes dégradés présentés sur les molécules du complexe d'histocompatibilité (CMH).

Les lymphocytes ont différentes localisations suivant leur stade de maturation. En effet, ils sont davantage présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires, du sang et de la lymphe lorsqu'ils ne sont pas encore activés, et ont une localisation ubiquitaires lorsqu'ils sont activés.(ABUL et ANDREW, 2009)

1.5.1. Le lymphocyte B

Les lymphocytes B sont responsables de l'immunité humorale, dont le rôle est de produire des anticorps spécifiques de l'agent pathogène. En plus du BCR, les lymphocytes B sont

caractérisés par l'expression d'un dimère $Ig\alpha-Ig\beta$ qui est associé au BCR (IgM) qui permet la transduction du signal et donc l'activation du LB.

Le lymphocyte B aura 2 destinées, en effet il se différenciera :

- Soit en plasmocytes qui sécrètent les anticorps solubles qui iront se fixer sur l'antigène (opsonisation), facilitant ainsi la phagocytose. Ces cellules ne présentent pas d'anticorps membranaires.
- Soit en lymphocytes B mémoire qui expriment à leur surface les anticorps spécifiques d'un antigène, permettant une réponse plus rapide si une seconde infection se présente (NGOC *et al*, 2005)

1.5.2 Le lymphocyte T

Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité cellulaire qui vise à détruire les cellules pathogènes. Il peut tout aussi bien s'agir de bactéries, de virus ou de cellules cancéreuses.

Il existe deux sous populations de LT :

- Les LT CD8 qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxiques.
- Les LT CD4 appelés T auxiliaires ou helper dont le rôle d'activer d'autres cellules adaptatives (LB ou LT CD8) (**figure 6**)

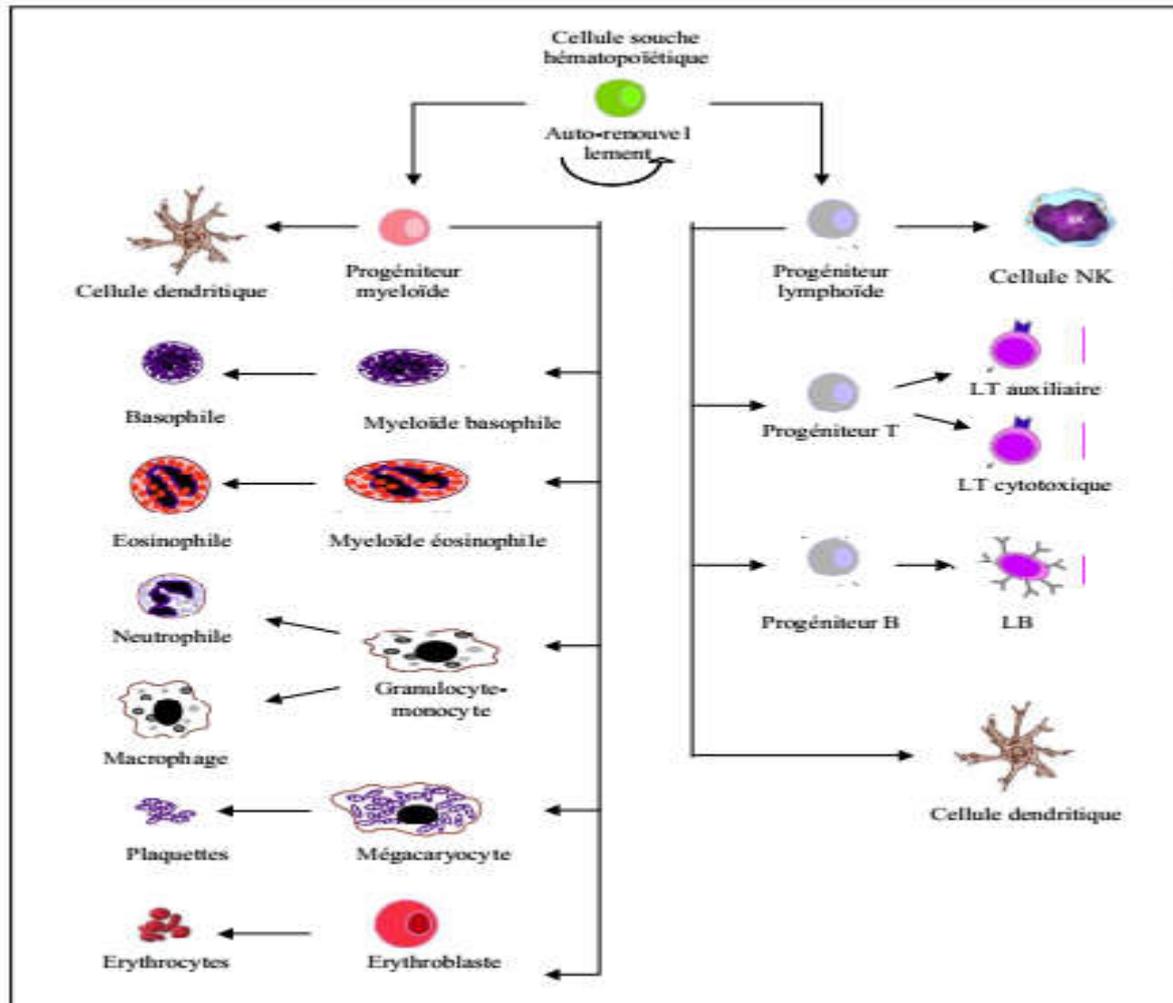


Figure 6: Les composants cellulaires du système immunitaire (BERGEREAU, 2010)

Toutes les cellules du système immunitaire sont issues de précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse. Ces précurseurs, suivant le milieu cytokinique dans lequel ils sont, se différencieront soit en progéniteurs myéloïdes à l'origine des érythrocytes, plaquettes, macrophages, éosinophiles, basophiles et cellules dendritiques soit en progéniteurs lymphoïdes à l'origine des cellules NK, des lymphocytes T et B et des cellules dendritiques (FADLOU-ALLAH, 2007)

1.6. Le fonctionnement de système immunitaire

Pour assurer sa protection, l'organisme possède 2 types de mécanismes de défense : l'immunité innée, qui entre en action rapidement, mais qui n'est pas spécifique à un agent pathogène en particulier et l'immunité adaptative, une défense acquise qui, bien qu'elle soit moins rapide, est spécifique et dotée d'une mémoire.

1.6.1 Immunité innée

L'immunité innée réunit un ensemble de mécanismes qui interviennent rapidement pour empêcher la pénétration ou la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme. Elle est caractérisée par l'absence de mémoire à l'égard des agents pathogènes. La réponse sera comparable lors d'une seconde rencontre de l'organisme avec le même pathogène.

L'immunité innée n'est pas toujours suffisante pour éradiquer le pathogène, mais elle est indispensable. Elle permet à l'organisme de mener à bien une première défense en attendant que l'immunité adaptative prenne le relais (de 5 à 7 jours).

L'immunité innée comprend 2 lignes de défense :

-Une défense externe : elle constitue une barrière physique et chimique empêchant la pénétration du pathogène dans l'organisme. Cette défense se compose des tissus épithéliaux (peau et muqueuses) ainsi que des sécrétions produites par ces tissus (mucus, larmes, suc gastrique, bile, etc.).

-Une défense interne : elle permet la lutte contre les agents pathogènes ayant réussi à pénétrer dans l'organisme. Cela implique une reconnaissance de ces pathogènes par des récepteurs portés par certaines cellules immunitaires. Ces récepteurs sont majoritairement des *Toll-like receptors* (ou TLR). Cette ligne de défense est déclenchée par des médiateurs chimiques qui agissent sur différentes cellules ou protéines pour attaquer sans discrimination les antigènes envahisseurs qui traversent les barrières externes de l'organisme. Le résultat est une réaction inflammatoire localisée au niveau du site de l'infection.

Ce mécanisme fait appel aux cellules phagocytaires (les neutrophiles, les monocytes et les macrophages), aux cellules qui libèrent des médiateurs inflammatoires (telle que l'histamine) de même qu'aux cellules *natural killer* (ou cellules NK) capables de lyser des cellules étrangères de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable.

Les composants de cette défense interne incluent aussi certaines protéines du complément et des cytokines, comme l'interféron. Les cellules dendritiques jouent également un rôle important dans l'immunité innée. Dans les tissus de l'organisme où elles résident (surtout le derme et les muqueuses), les cellules dendritiques immatures exercent des fonctions de sentinelles permanentes. C'est en devenant matures qu'elles deviennent des cellules présentatrices d'antigènes. Elles ont alors une fonction additionnelle en activant les mécanismes propres à l'immunité adaptative (MCGUINNESS *et al*, 2003)

1.6.2 Immunité adaptative

Lorsque l'agent pathogène réussit à déjouer les défenses naturelles non spécifiques que sont les barrières cutanées ou muqueuses et les mécanismes de phagocytose, l'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes, en particulier dans la rate et les ganglions. Deux situations peuvent se présenter :

-L'antigène peut activer directement les lymphocytes B qui possèdent des récepteurs spécifiques. Les lymphocytes B activés deviennent alors des plasmocytes et sécréteront des anticorps spécifiques visant la destruction de l'antigène.

-L'antigène peut aussi être présenté à des lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigènes. Sous l'influence de signaux inflammatoires locaux, les cellules présentatrices d'antigènes activeront les lymphocytes T effecteurs, qui sont de deux catégories :

- Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), qui détruisent les cellules infectées et les cellules cancéreuses.
- Les cellules T auxiliaires (CD4+) *T helper* (ou Th), qui jouent un rôle clé dans la coordination de l'immunité humorale ou cellulaire.

Deux types de cellules T auxiliaires sont décrits : les cellules de l'immunité de type Th1 et celles de type Th2 (LEANDRO *et al*, 2003)

1.6.2.1. Les cellules Th1

Les Th1 sont des cellules qui se sont différenciées à partir de cellules appelées Th0 sous l'action d'une cytokine appelée interleukine 12 (IL-12) produite par les cellules dendritiques après une reconnaissance de l'antigène. La principale substance sécrétée par les cellules Th1 est l'interféron gamma, qui stimule la phagocytose, favorise la destruction intracellulaire des micro-organismes, facilite la présentation de l'antigène aux cellules T et participe à la réaction inflammatoire. (ABUL et ANDREW, 2009)

1.6.2.2. Les cellules Th2

Les cellules Th2 sont également produites à partir de cellules Th0 mais sous l'influence d'une autre interleukine, l'IL-4. Elles stimulent les lymphocytes B par le biais surtout de certaines interleukines notamment l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 et favorisent la production d'anticorps. Cette immunité de type Th2 est associée aux réactions allergiques en raison notamment de la production d'IgE.

Le résultat d'une réaction immunitaire compétente se traduira soit par une neutralisation de l'agent pathogène soit par lyse des cellules infectées par cet agent, soit par phagocytose.

À la suite d'une vaccination, certains lymphocytes B se différencient rapidement en plasmocytes producteurs d'anticorps, d'autres en cellules B mémoire, avec l'aide des lymphocytes auxiliaires. Après avoir atteint le stade final de leur différenciation, les plasmocytes producteurs d'anticorps ne se divisent plus et vont donc naturellement disparaître progressivement. Ainsi, le taux maximal d'anticorps induits après la vaccination reflète directement le nombre de plasmocytes que celle-ci a générés. Il en va de même pour la disparition des anticorps, qui reflète la disparition des plasmocytes. La durée de la persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint après la vaccination.(**ABUL et ANDREW, 2009**)

Les cellules mémoire ne sont réactivées que lorsqu'elles sont de nouveau mises en contact avec l'antigène auquel elles sont spécifiques. En réponse à une exposition vaccinale (rappel) ou infectieuse (maladie), les cellules mémoire prolifèrent très rapidement et se différencient, en l'espace de 3 à 5 jours, en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps ou en lymphocytes T cytotoxiques capables d'éliminer les antigènes ou les cellules infectées. Contrairement aux plasmocytes qui ne se divisent plus et dont la durée de vie est limitée, les cellules mémoires auraient une survie particulièrement prolongée, indépendamment de l'exposition antigénique. (**RICHARD-A et al, 2000**)

2. Les allergies

Les mêmes réponses immunitaires qui nous protègent contre les infections peuvent aussi provoquer de nombreux dégâts, pas seulement sur les pathogènes, mais sur nos propres cellules et tissus. En effet, les réponses immunitaires utilisent de nombreuses stratégies pour ne pas s'attaquer au soi en régulant les réponses quand le pathogène est éliminé. Cependant, ces points de contrôle et cet équilibre peuvent être rompus, ce qui conduit à des réponses immunitaires dont les effets sont plus néfastes que bénéfiques. Il y a certaines maladies auto-immunes qui apparaissent en raison d'un échec de la tolérance immunitaire, d'autres sont dues à une réponse immunitaire trop importante ou inadaptée qui est dirigée contre des antigènes dépourvus de nocivité.

L'allergie est une affection mondialement répandue. Elle est souvent présentée comme le mal du XXI^{ème} siècle. En effet, le nombre de cas d'allergie est en nette et constante augmentation. Ceci est dû aux modifications de l'environnement au sens large: facteurs alimentaires, écologiques et du mode de vie.

L'allergie est un sujet tellement abordé de nos jours que l'on oublie qu'il était pratiquement inconnu au début du siècle. À l'aube du XXI^e siècle, il nous est paru important de faire un retour sur ces 100 ans qui viennent de s'écouler, ne serait-ce que pour mesurer les progrès réalisés dans la connaissance de ce phénomène et ceux restant à faire. Les premières découvertes scientifiques sur l'allergie remontent à la fin du XIX^e siècle, mais des manifestations allergiques ont été observées depuis des siècles (ROULOU, 2013)

2.1. Historique

En 1871, Charles H. Blackley rapporte pour la première fois que les symptômes décrits en 1819 par John Bostock sous le terme de «CATARRHUS AESTIVUS» sont dus aux grains de pollen. Wyman, en 1872, met l'accent sur les prédispositions familiales du rhume des foins dû au pollen. Au début du 20^{ème} siècle, Henry Dale (1875-1968) et Patrick Playfair Laidlaw (1881–1940) décrivent l'histamine comme une puissante substance vasoactive. En 1902, Charles Richet et Paul Portier, en découvrant l'anaphylaxie, deviennent les fondateurs de la discipline «allergologie». En 1903, Von Pirquet, crée le terme «allergie» qui provient du grec (allos : autre ; ergon : action) en développant une théorie dans laquelle la présence à la fois d'une substance étrangère « allergène » de l'hôte contribue à déclencher la maladie. En 1905, Von Pirquet avec Bela Shick, mettent en évidence la réaction antigène-anticorps, ils décrivent

la maladie sérique. Au cours des quinze années suivantes, on assiste à une série de découvertes qui vont conduire au concept et à la procédure d'une désensibilisation (immunothérapie) dans l'allergie.

En 1908, le prix Nobel a été décerné à Ehrlich pour sa découverte de cellules impliquées dans l'allergie, les mastocytes. La même année, Schultz et Dale mettent en évidence le rôle de l'histamine dans l'anaphylaxie. Dès 1912, Schloss propose les tests cutanés (cutiréaction ou scratch) dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. En 1916 Cooke et Vander Veer introduisent la notion d'un facteur héréditaire dans les maladies allergiques; ils décrivent les réactions immédiates cutanées chez des patients porteurs d'affections allergiques courantes.

En 1919, Maximilien A. Ramirez rapporte la notion de facteurs de risques transmissibles: les «corps anaphylactiques ». Elle indique qu'un facteur présent dans le sérum peut être impliqué dans les mécanismes déclenchant un asthme.

En 1921, Otto Carl Prausnitz (Giles) et Heinz Küstner mettent en évidence le mécanisme de l'allergie en 2 temps: sensibilisation et réaction. Ils réalisent leur expérimentation classique, connue depuis lors comme le PK test ou test de transfert passif. Du sérum de Küstner, ce dernier étant allergique au poisson cuit est injecté au niveau du bras de Prausnitz qui, lui, n'est pas allergique au poisson. Vingt quatre heures après, Prausnitz est testé avec un extrait de poisson au même endroit. Pour la première fois de sa vie, il présente un test cutané positif au poisson. C'est le transfert passif d'anticorps (appelés anticorps réginiques) dans le sang.

En 1923, Arthur Fernandez Coca, décrit le concept d'atopie ou «maladie étrangère», réaction bizarre inclassable, qui vient du grec: a « privatif » et topos « lieu ». En 1935, Robert Anderson Cooke et Mary Hewit Loveless décrivent l'élévation du taux des «anticorps bloquants», à la suite d'injections d'extraits allergéniques. Ce n'est qu'après les grands progrès réalisés dans les années 1950, qu'il devint évident que cette réagine était associée aux anticorps. Ceux des classes IgG, IgM et IgD furent exclus. En 1942, Chase et Landsteiner montrent que l'hypersensibilité retardée (de type tuberculinique) n'est pas transmise par le sérum mais par des lymphocytes. En 1963, Gell et Coombs proposent une classification des phénomènes d'hypersensibilité en quatre types selon les mécanismes immunologiques impliqués dans la genèse des lésions tissulaires.

En 1965, Teruko et Kimishige Ishizaka, en travaillant sur les pollens d'ambrosies, isolent une fraction riche en réagines à partir du sérum d'un sujet très sensible à l'ambrosie. Ils ont démontré que les réagines appartiennent à une classe inconnue d'immunoglobuline qu'ils

appelèrent «globuline gamma E». La conférence de l'OMS de Lausanne, en 1968, officialisa la découverte d'une cinquième classe d'immunoglobuline sérique humaine sous le nom d'IgE (DUTAU G, 2011 ; MOULKHO P, 2011 et FINEGOLD I *et al*, 2010)

2.2. Définition

Allergie (du grec allos - autre - et ergos -action). Elle est décrite comme une réaction anormale, inadaptée, exagérée ou même excessive du système immunitaire, consécutive à un contact avec une substance étrangère à l'organisme (l'allergène) avec laquelle il a été une première fois en contact. Il s'agit de substances qui sont habituellement bien tolérées, mais considérées à tout comme dangereuses par nos cellules. Ainsi, une substance tout à fait inoffensive pour certains peut provoquer une réaction allergique chez une personne sensibilisée.

La réaction allergique se manifeste sous forme d'asthme, de rhinite, d'urticaire, d'œdèmes ou encore de conjonctivite. L'allergie est également appelée hypersensibilité.

La prédisposition familiale, appelée aussi terrain «atopique», est un facteur aggravant. Un malade peut être sensible à plusieurs allergènes, il s'agit alors du « syndrome de polyallergies (FADLOU-ALLAH, 2007).

2.3. Classification des hypersensibilités

En 1968, Gell et Coombs ont élaboré une classification des quatre types d'hypersensibilités (Tableau I).

2.3.1. Hypersensibilité type I

Immédiate, elle est médiée par les IgE. Les réponses de type I sont induites par les IgE, via l'activation des mastocytes et des basophiles. C'est la réaction la plus souvent impliquée dans le cas de l'allergie alimentaire.

2.3.2. Hypersensibilité type II

Cette réaction est cytotoxique et cytolytique. Les réponses de types II sont induites par la liaison d'IgG à des antigènes de la surface cellulaire ou de la matrice extra-cellulaire. Ces anticorps sont alors capables d'entraîner la destruction de la cellule cible portant ces antigènes de surface par activation du complément ou de cellules NK.

2.3.3. Hypersensibilité type III

C'est une réaction semi-tardive, à complexes immuns. Les réponses de type III sont causées par le dépôt tissulaire ou vasculaire de complexes immuns antigène-anticorps capables d'activer le complément et de recruter les cellules sanguines polynucléaires et les macrophages, contribuant à des lésions tissulaires locales.

2.3.4. Hypersensibilité type IV

Cette réaction est retardée et à médiation cellulaire. Les réactions d’hypersensibilité de type IV impliquent les cellules T et peuvent être réparties en trois groupes. Dans le premier groupe, les lésions tissulaires sont liées à l’activation des macrophages par les cellules T auxiliaire de type 1 (T helper 1 ou Th1), et à la réaction inflammatoire qui s’en suit. Dans le second groupe, elles sont liées à une réaction inflammatoire initiée par les cellules T auxiliaires de type 2 (Th2) et dans laquelle les éosinophiles jouent un rôle prédominant. Dans le troisième groupe, les lésions sont causées directement par les cellules T cytotoxiques (CTL) (BLANC, 2008).

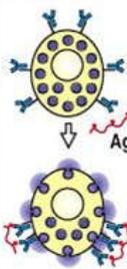
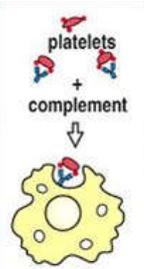
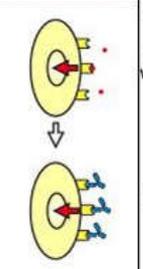
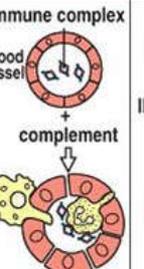
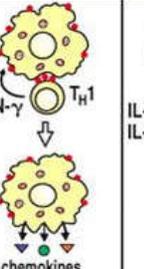
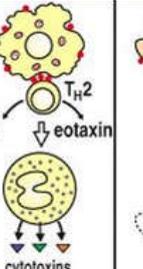
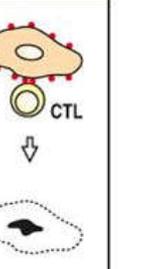
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Tableau I : Classification des allergies selon Gell et Coombs

(JANEWAYT CA *et al*, 2003).

2.4. Mécanisme de l’allergie

Après une première phase de rencontre avec l’allergène, appelée sensibilisation, une réponse immunitaire préférentielle de type Th2 s’engage (**Figure 7**). La réponse immunitaire Th2 est caractérisée par la production de certaines cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) polarisant la

réponse immune et conduisant, entre autres, à la production d'immunoglobulines d'isotype IgE, spécifiques de l'allergène. Les IgE peuvent ensuite se fixer sur leurs récepteurs de haute affinité (RFcε I) exprimés par différentes cellules spécialisées de la lignée hématopoïétique contenant de nombreux granules intra cytoplasmiques. Ces dernières peuvent être des basophiles, cellules circulantes, ou bien des mastocytes, leurs homologues tissulaires.

Les allergènes, lors de leurs réintroductions, se fixent sur les IgE spécifiques liées à leur récepteur membranaire. Ceci induit une cascade de signalisation aboutissant à la dégranulation c'est-à-dire la libération des médiateurs immunitaires et de l'inflammation (telle que l'histamine) contenus dans les granules des cellules. Ces médiateurs (amines biogènes et cytokines) ont des effets immédiats, vasodilatateurs et/ou bronchoconstricteurs, et retardés de type inflammatoire (recrutement de cellules sur les lieux de l'inflammation).

Ils sont à l'origine des symptômes observés: asthme, rhinoconjonctivite, kératite, prurit, eczéma, ou de son expression la plus aiguë: l'anaphylaxie (POITEVIN, 2008).

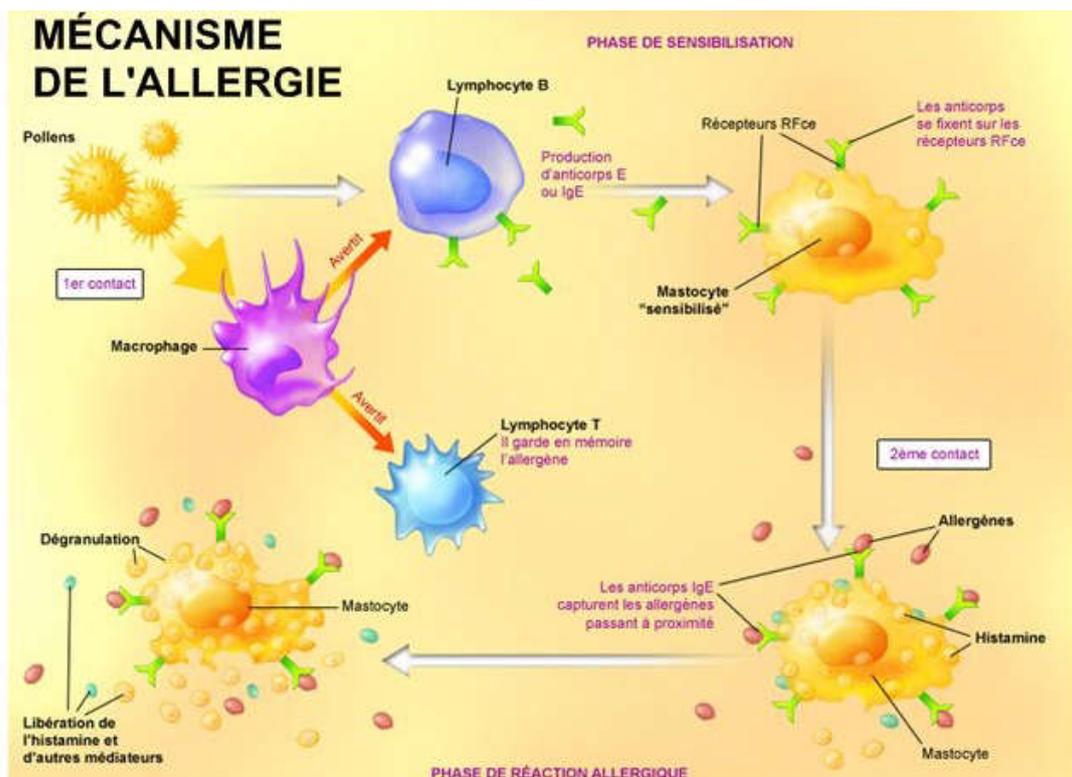


Figure 7 : Mécanisme de déclenchement de l'allergie (ANONYME 4)

De nombreuses substances peuvent être la cause d'une sensibilisation de l'organisme chez les sujets prédisposés et entraîner, lors des contacts répétés, des manifestations cliniques d'allergie (FADLOU-ALLAH, 2007), parmi eux on trouve les allergènes alimentaires.

Les antigènes alimentaires ou trophallergènes, ont une origine animale ou végétale. Il s'agit essentiellement de glycoprotéines, très rarement de polysaccharides. A côté de ces antigènes complexes existent des haptènes provenant de l'aliment lui-même, ou d'un additif autorisé, ou d'un contaminant «accident». Leur liaison à une protéine est indispensable pour qu'ils acquièrent une propriété immunogénique. Chaque aliment comporte un grand nombre de substances potentiellement antigéniques, parmi lesquelles on distingue un ou plusieurs antigènes majeurs et les antigènes mineurs.

La cuisson, pasteurisation, stérilisation à haute température, stockage en milieu réfrigéré, maturation (fruits et légumes) ne diminuent pas sensiblement l'activité allergénique. Bien au contraire, lorsque les déterminants allergéniques sont séquentiels, le chauffage peut les démasquer et augmenter leur potentiel allergénique. Le stockage peut également faire apparaître de nouveaux allergènes. Cinq allergènes sont responsables des trois-quarts des allergies alimentaires de l'enfant: lait, œuf, poisson, arachide et moutarde (**FADLOU-ALLAH, 2007**)

2.5. L'allergie alimentaire

Les aliments permettent de fournir des matières premières et de l'énergie indispensables à l'organisme et ne constituent pas en eux même un danger pour l'organisme. Chez le sujet sain, les aliments induisent naturellement une tolérance immunitaire, cependant, chez certains sujets génétiquement prédisposés, une réaction immunitaire spécifique et inappropriée s'initie contre certaines protéines alimentaires, les transformant ainsi en allergènes alimentaires appelés trophallergènes. Cette réponse engendre une cascade de réactions inflammatoires à l'origine de la symptomatologie clinique de l'allergie alimentaire.

L'allergie alimentaire est une pathologie qui affecte des individus génétiquement prédisposés qui développent une réponse immunitaire inappropriée contre certaines protéines alimentaires. Les causes du développement de cette pathologie sont multifactorielles. La colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal à la naissance participe aux processus de maturation du système immunitaire de l'hôte. Cette influence suggère que l'établissement du microbiote intestinal peut jouer un rôle important dans le développement de maladies allergiques (**MORIN, 2012**).

2.5.1. Généralités

Le risque de développer une allergie alimentaire est lié à la consommation de certains aliments et aux caractéristiques des allergènes alimentaires. Ce risque est influencé par le taux d'allergènes majeurs contenus dans l'aliment. La plupart des allergènes sont des

glycoprotéines appartenant à la famille des albumines (solubles dans l'eau) ou des globulines (solubles dans les solutions salines). Dans des cas plus rares, les allergènes peuvent être solubles dans l'alcool comme par exemple les gliadines. Le potentiel allergénique de certaines protéines alimentaires est dû à la présence de déterminants antigéniques (épitope) pouvant réagir avec les lymphocytes T (épitope T) ou pouvant se lier aux IgE ou aux lymphocytes B (épitope B). Certains épitopes sont dits thermostables ; c'est dire qu'ils sont capables de résister à la dénaturation thermique (ovalbumine, caséines, allergènes de poisson). D'autres pourront résister à la protéolyse (β -lactoglobuline) ou à des pH acides comme certains allergènes de l'arachide. Les technologies agroalimentaires peuvent également avoir des conséquences sur l'allergénicité des protéines alimentaires.

Les allergènes peuvent causer des allergies croisées dues à la présence d'IgE spécifiques d'un allergène mais capables de réagir avec plusieurs allergènes différents qui présentent une homologie immunochimique.

2.5.2. Définition

L'allergie alimentaire dite « vraie » par opposition à celles dites « fausses » implique le développement d'un mécanisme immuno-allergique en réponse à l'ingestion d'un allergène alimentaire. Les allergies « fausses » sont aussi appelées « intolérances alimentaires » et ne nécessitent pas d'intervention du système immunitaire même si les manifestations cliniques qu'elles déclenchent peuvent être similaires à celles retrouvées en cas de « vraie » réaction allergique.

L'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) a proposé en 2001, une nomenclature qui définit les réactions adverses aux aliments en fonction des manifestations cliniques et des mécanismes impliqués (**Figure 8**). Selon cette nomenclature, les réactions toxiques liées à des contaminants bactériens par exemple (intoxications alimentaires) doivent être distinguées des réactions non toxiques qui peuvent impliquer un mécanisme immunologique ou non (**JOHANSSON *et al*, 2001**).

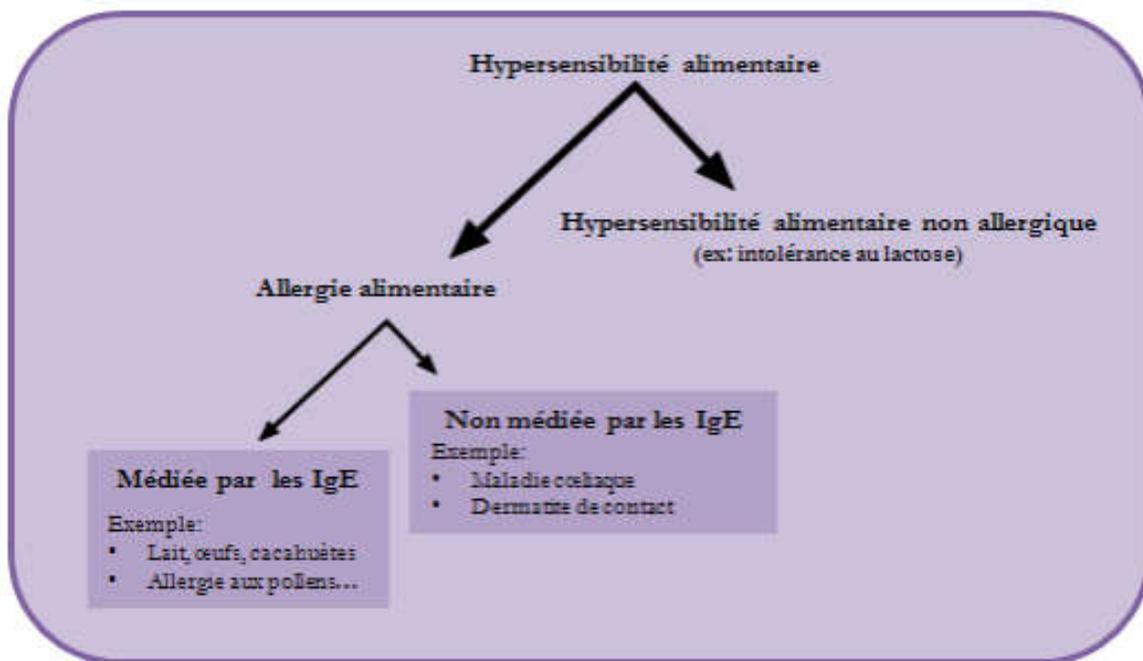


Figure 8: Définitions des hypersensibilités alimentaires

D'après (JOHANSSON *et al*, 2001).

2.5.3. Exemples d'aliments allergènes

Les aliments ayant la capacité de provoquer des réactions allergiques sont très nombreux. Cependant quelques aliments sont à l'origine de la majorité des allergies. Les allergènes alimentaires ou trophallergènes sont classés en deux groupes en fonction de leur provenance (végétale ou animale) (MORIN, 2012).

2.5.3.1. Aliments d'origine animale

2.5.3.1.1. Le lait de vache

Le lait est constitué en majorité d'eau (90%). La matière sèche comprend des glucides, principalement sous forme de lactose, de la matière grasse en émulsion, de la matière azotée (protéines et azote non protéique) et des sels minéraux. Les protéines du lait de vache se répartissent en deux groupes : les caséines (80%) et le lactosérum (20%) (α -lactalbumine, β -lactoglobuline, séralbumine, lactoferrine). Les réactions allergiques sont principalement observées à l'égard de l' β -lactoglobuline et de l' α -lactalbumine (MORALI, 2004).

L'allergie aux protéines du lait de vache se caractérise par sa prévalence élevée puisque l'on estime qu'elle atteint 2 à 3% des nourrissons dans la population générale (VIOLA et SARRIO, 2004). Elle est au 4^{ème} rang de l'allergie alimentaire chez l'enfant, derrière l'œuf, l'arachide et le poisson. Dans l'allergie au lait de vache, les symptômes apparaissent

précocement, le plus souvent avant l'âge de 6 mois. Les manifestations cliniques sont essentiellement cutanées (urticaire, eczéma). Elles peuvent être digestives (vomissements, diarrhées, reflux gastro-œsophagien) et respiratoires (toux, asthme) (HOST, 2002). De plus, on notera que les protéines du lait sont de plus en plus fréquentes en tant qu'ingrédient alimentaire dans des produits variés. C'est pourquoi un étiquetage clair et précis est indispensable pour les personnes sensibles.

2.5.3.1.2. Le poisson

Le poisson est également un aliment à fort potentiel allergisant, en particulier les poissons de mer. Il existe souvent une allergénicité croisée entre les différentes familles. L'activité allergénique siège dans les constituants sarcoplasmiques qui représentent 20 à 30% du tissu musculaire. Elle est retrouvée dans les molécules volatiles (allergènes aéroportés): odeur de poisson ou vapeur de cuisson. Elle résiste totalement au chauffage. Par ailleurs, certains poissons comme le thon sont riches en histamine et peuvent provoquer ce qu'on appelle une fausse allergie. En France, l'allergie au poisson se situe au troisième rang après l'œuf et l'arachide. L'allergie au poisson est plus courante, dans les pays côtiers, tels que le Japon, l'Espagne et la Scandinavie, où de grandes quantités de poissons sont quotidiennement consommées (HAMADA *et al*, 2001).

L'allergène majeur responsable de l'allergie au poisson, au moins au Japon, est une protéine cytoplasmique liée au calcium, de type parvalbumine et de poids moléculaire 12 kDa, appelée Gad c1 (ELSAYED, et Aas, 1971; ELSAYED et BENNICH, 1975). Elle a été retrouvée chez plusieurs espèces de poissons tels que le cabillaud (VAN Do *et al*, 2003) le saumon d'Atlantique (LINDSTROM *et al*, 1996), la carpe (BUGAJSKA-SCHRETTE *et al*, 1998), et le chinchard japonais (SHIOMI *et al*, 1998).

Chez des patients allergiques aux poissons, des IgE spécifiques à la gélatine de poisson (collagène) ont aussi été mis en évidence. De plus, une étude réalisée par une équipe japonaise a identifié un allergène de haut poids moléculaire chez le thon. Cinq fractions protéiques préparées à partir du muscle du thon et analysées par la technique ELISA ont montré que l'allergène de haut poids moléculaire se trouvait dans la fraction protéique (SATO *et al*, 1986). A partir des tests de SDS-PAGE, immunoblot et analyse d'acides aminés de cette fraction, il a montré que cet allergène de haut poids moléculaire reconnu par le sérum de plusieurs patients était le collagène (HAMADA *et al*, 2001).

2.5.3.1.3. Protéines des œufs

Le blanc d'œuf, plus allergisant que le jaune d'œuf, contient 23 glycoprotéines différentes dont quatre sont considérées comme des allergènes majeurs (ovomucoïde [Gal d1], ovalbumine [Gal d2], ovotransferrine [Gal d3] et lysozyme [Gal d4]), thermostables, excepté l'ovalbumine qui est thermoinstable, ce qui explique la possibilité pour les patients monosensibilisés à l'ovalbumine de manger des œufs cuits (CAUBET et WANG, 2011).

2.5.3.2. Aliments d'origine végétale

2.5.3.2.1. Les fruits

Parmi les fruits, l'allergie à l'orange est fréquente, la manipulation des agrumes pouvant entraîner de l'eczéma des mains. Les rosacées, qui regroupent des fruits de consommation courante comme la pêche, la prune, l'abricot, la cerise, l'amande, la pomme, la poire, la framboise, la fraise sont souvent incriminées. Elles représentent la cause la plus fréquente d'allergie alimentaire chez l'adulte, en France, par exemple. Néanmoins chez l'enfant, peu de cas sont rapportés (GIOVANNINI *et al*, 2004).

Cette allergie débute tardivement car, classiquement en Europe du Nord, la sensibilisation aux rosacées nécessite la sensibilisation préalable au pollen de bouleau (syndrome pomme-bouleau). En Italie et en Espagne, la prévalence de l'allergie aux rosacées chez l'enfant est beaucoup plus élevée (CRESPO *et al*, 1995). Il est à noter que les allergènes de la pomme sont fragiles et disparaissent du jus en quelques heures. A noter aussi que depuis quelques années on voit de nouvelles allergies apparaître à la banane, au kiwi, à l'ananas, à la mangue et à l'avocat.

2.5.3.2.2. Le lupin

Le lupin est une légumineuse du genre *Lupinus* de la sous famille des Papilionacées qui comporte 450 espèces. Il est cultivé depuis plus de 4 000 ans, c'est un proche parent du pois, de la fève, du soja et du haricot. Aujourd'hui quatre espèces ont un intérêt agronomique : le lupin blanc (*Lupinus albinus*) dans les pays méditerranéens, le lupin bleu (*Lupinus angustifolius*) en Australie, le lupin jaune (*Lupinus luteus*) en Europe centrale, le lupin sud-américain (*Lupinus mutabilis*) (KANNY *et al*, 2000). La farine de lupin est une excellente source protéique variant de 39 à 45% selon les espèces, et contenant particulièrement des acides aminés essentiels (lysine, leucine et thréonine). Elle est également une source intéressante d'acides gras monoinsaturés (YANEZ *et al*, 1983).

L'inclusion de la farine de lupin blanc dans la farine de blé a été proposée récemment en alimentation humaine. L'addition de farine de lupin intéresse les produits céréaliers : elle

limite la rétraction des biscuits après cuisson, améliore le moelleux et la conservation, ainsi que la couleur grâce à sa teinte jaune. Des concentrés sont à l'étude pour leurs propriétés émulsifiantes destinées aux industries de la viande et de la charcuterie. Elle est également utilisée dans l'élaboration de plats végétariens. Enfin, le lupin ne contient pas de gluten et pourrait être utilisé dans les aliments sans gluten (MARSS, 1996).

A ce jour les cas rapportés sur l'allergie au lupin concernent des réactions de type urticaire, un syndrome oral (HELF *et al*, 1994, GUTTIEREZ, 1997) et de réaction anaphylactique sévère (DUTAU, 2002). Kanny, rapporte le premier cas d'asthme aigu grave à la farine de lupin. La dose réactogène est faible (965 mg) et pourrait être contenue dans 100 g de pain, ce qui souligne le haut risque allergique de l'utilisation de farine de lupin en boulangerie.

Il existe une réactivité croisée entre lupin et arachide, celle-ci a été évaluée par prick-tests par Helf et son équipe et a été estimée à cinq patients sur sept (HELF *et al*, 1994). Dans l'étude de Kanny, elle est évaluée à 44% (11 patients sur 24). Les manifestations cliniques liées à une réactivité croisée entre légumineuses sont évaluées à 34- 35% des cas. Le lupin se singularise donc par la fréquence des réactions croisées avec l'arachide d'où l'importance d'étiquetage. Les allergènes du lupin sont multiples. L'étude par inhibition de l'immunoblot de farine de lupin par l'arachide montre que la réactivité croisée concerne des protéines de 43-45, 58 et 65 kDa. La protéine de 43-45 kDa pourrait correspondre à l'allergène majeur (LEDUC *et al*, 1999).

D'après plusieurs études le risque de l'allergie au lupin serait élevé, car le test de provocation orale est positif à moins d'un gramme chaque fois que le prick-test est positif. Cependant, un prick test négatif n'élimine pas formellement le diagnostic d'allergie alimentaire au lupin, l'ingestion pouvant déclencher des symptômes même en l'absence de réactivité cutanée à l'allergène.

2.5.3.2.3. L'arachide

L'arachide est une légumineuse annuelle originaire du Brésil, mais l'Inde reste le principal producteur de ses graines. Elle est cultivée pour son fruit, une gousse connue sous le nom de cacahuète. Ces graines renferment de 35 à 55% de matière grasse et sont utilisées en tant qu'ingrédient nutritionnel, complément protéique ou améliorant des caractéristiques fonctionnelles des aliments. L'obtention d'un produit de texture définie avec un goût résiduel de cacahuète, plus au moins prononcé, en fait toute sa dangerosité car c'est un allergène masqué, qui peut être intégré à n'importe quelle préparation culinaire, pharmaceutique ou cosmétique (MONERET-VAUTRIN *et al*, 1994, DUTAU, 2001, RANCE et G. DUTAU, 1998).

L'allergie à l'arachide est un véritable problème de santé publique dans certains pays en raison de sa fréquence, de la sévérité des manifestations cliniques et de sa persistance.

L'arachide est un aliment très riche en protéines (globulines, solubles dans les solutions salées, et albumines, hydrosolubles). L'arachine et la conarachine sont les principales globulines de l'arachide et leurs sous-unités Ara h I, Ara h II sont extrêmement allergéniques. Ces protéines seraient présentes uniquement dans la graine et non dans les autres parties de la plante (**BURKS, A.W *et al*, 1992 ; BURKS, A.W *et al*, 1995**). Ces derniers, sont thermostables et résistent à l'hydrolyse enzymatique notamment lors de la digestion. Elle constitue la principale cause des 31 réactions anaphylactiques (**HOST, A., S. HUSBY et OSTERBALLE, 1988**). Les allergies alimentaires à l'arachide sont de plus en plus fréquentes.

En effet, il a été montré que le fait de griller, les arachides pouvaient augmenter leurs propriétés allergéniques, notamment leur capacité de liaison aux IgE spécifiques par comparaison aux arachides crues (**MALEKI *et al*, 2000**). A l'inverse, l'allergénicité des arachides bouillies ou frites, telles qu'elles sont consommées traditionnellement en Chine, serait diminuée (**BEYER *et al*, 2001**). L'influence des traitements thermiques sur l'allergénicité de l'arachide est particulièrement importante car ils interviennent lors des procédés industriels comme lors des méthodes de cuisson traditionnelle. Toutefois, les études publiées montrent des résultats parfois divergents. Un traitement à très hautes températures aboutit à des réactions de brunissement (réactions enzymatiques de Maillard). Cette particularité conduit à la stabilité de la structure et à l'augmentation de l'allergénicité de l'arachide. Selon l'équipe de Maleki, la capacité de liaison aux IgE est 90 fois plus importante pour l'arachide grillée que pour la forme crue (**MALEKI *et al*, 2000**). A l'inverse, Burks et ses coéquipiers en 1992 n'obtiennent aucune modification de la capacité de liaison aux IgE et aux IgG spécifiques lorsque l'arachide est soumise à différents traitements thermiques (**BURKS, A.W *et al*, 1992**).

En accord avec cette dernière étude, les résultats de Mondoulet ne permettent pas de montrer de différence significative d'allergénicité entre l'arachide grillée et l'arachide crue (**MONDOULET *et al*, 2003**). Par opposition à ce que l'on observe lors du traitement thermique par voie sèche, la cuisson de l'arachide par ébullition entraîne une forte diminution d'allergénicité. Leurs résultats soulignent que les effets des procédés technologiques sur l'allergénicité des aliments sont très complexes et dépendent de l'interaction de nombreux paramètres comme la température, la cinétique de chauffage, les caractéristiques physicochimiques du milieu. La matrice alimentaires intervient également, et notamment la

composition en protéines. Cette composition est elle même variable en fonction de la variété d'arachide des conditions de culture, de stockage.... La baisse d'immunoréactivité des arachides bouillies, associée à une spécificité des IgE de patients allergiques contre de nombreuses protéines solubilisées dans l'eau de cuisson, semble avoir un impact positif sur la prévalence de l'allergie à l'arachide dans les populations pour lesquelles ce mode de consommation est traditionnel.

Des études ont suggéré que des facteurs pourraient conduire à plus de sensibilisation à l'arachide, à savoir l'atopie et les antécédents familiaux (ZIMMERMANN *et al*, 1989). Elles ont aussi rapporté que l'apparition de plus en plus précoce chez l'enfant de cette allergie serait due à la consommation des cacahuètes par les mères au cours de la grossesse ou de l'allaitement, la présence des dérivés de l'arachide dans les laits et les préparations huileuses de vitamines (MONERET-VAUTRINA *et al*, 1994, DUTAU, G.R.F, 2001, RANCE *et* DUTAU, 1998), ainsi que le recours à la diversification alimentaire prématurément et sans respect des règles diététiques. Un autre composé serait un élément de poids dans la diffusion de l'allergie à l'arachide ; il s'agit de la présence ubiquitaire de cet aliment et ses dérivés dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique. Cette présence élargie dans l'environnement du consommateur est associée à une défaillance réglementaire dans le système de l'étiquetage des produits. Par conséquent on consomme des dérivés de l'arachide sans s'en rendre compte. Par exemple on retrouve l'indication « huile végétale » sans précision détaillée : un patient dont la réaction allergique est bien maîtrisée par l'éviction du composé allergisant, risque une réaction plus importante et imprévisible en prenant des produits non bien étiquetés. Les voies de sensibilisation à l'arachide sont l'ingestion, le contact et l'inhalation.

2.6. Epidémiologie

En 20 ans à peine, les allergies, qui n'affectaient que 10 % de la population en 1980, ont explosé. Elles atteignent aujourd'hui plus de 50 % de la population dans les pays industrialisés. L'allergie alimentaire est un problème actuel de santé publique. Des études montrent que sa prévalence est en augmentation depuis une vingtaine d'années (GUPTA *et al*, 2007 ; LIU *et al*, 2010 ; MULLINS, 2007). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'allergie est située au quatrième rang des maladies les plus fréquentes (**International classification of disease (ICD)**). L'incidence de l'allergie augmente de 50 % à 80 % tous les 10 ans, pour devenir un important problème de santé publique.

Si l'on ne se dispose pas de chiffres assez fiables, on estime que la fréquence de l'allergie alimentaire aurait également doublé. La prévalence est estimée à environ 2 % de la population, chez les enfants entre 3 et 7 %. En Australie, la fréquence de sensibilisation due aux aéroallergènes est si élevée que plus de la moitié de la population a déjà eu des symptômes associés à une rhinite allergique. L'augmentation des cas d'allergies alimentaires a été observée dans les pays occidentaux et l'Australie. Une étude réalisée aux Etats-Unis indique que durant la période comprise entre 1997 et 2008, la prévalence de l'allergie à l'arachide a triplé chez les enfants âgés de moins de 18 ans. (SICHERER *et al*, 2010). Des taux similaires ont été retrouvés au Royaume-Uni et en Australie (HOURIHANE *et al*, 2007). (figure 9)

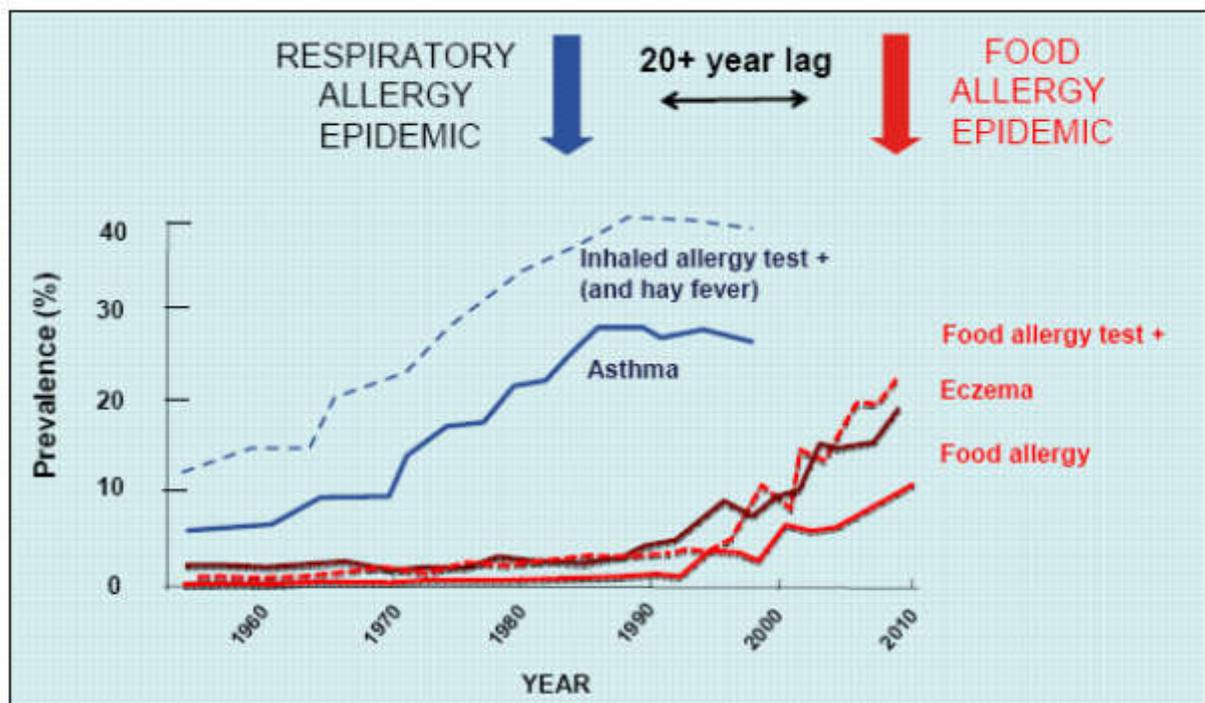


Figure 9 : Progression des maladies allergiques (ANONYME 5)

L'augmentation des cas d'allergies alimentaires étant relativement récente, des données précises sur la prévalence sont encore limitées et certaines se révèlent être erronées à cause du manque d'études basées sur des techniques de diagnostics performantes comme par exemple les tests de provocation orale (TPO). D'après une méta-analyse la prévalence de l'allergie est comprise entre 3 et 35% lorsqu'elle est calculée par questionnaire et entre 1 et 10%, lorsqu'elle est diagnostiquée avec un test oral (RONA *et al*, 2007). En France, la prévalence de l'allergie alimentaire est estimée à environ 3% de la population adulte (Tableau II). Concernant la population pédiatrique, une étude rapporte que la prévalence dépasse les 10% chez des enfants australiens âgés de 1 an (SICHER et LEUNG, 2012) faisant de l'Australie, l'un des pays ayant l'un des plus fort taux d'allergie au monde.

Pays	Auteur	Année d'étude	Méthode d'enquête	Taille de population	Enfants ou adultes	Prévalence (%)
France	Kanny	2001	2questionnaires à 9 mois d'intervalle	32000	A+E	3,24
Australie	Woods	2002	Clinique + PT	1041	A (20-45 ans)	1,3
Allemagne	Zuberbier	2004	Clinique Sous- groupes : PT et TPO	4093 814	A	3,6(2,5 AA IgE dépendantes)
Etats-Unis	Vierk	2007	Questionnaire		A	5,3
Danemark	Osterballe	2005	PT, IgE, TPO	111<3 ans 301>3 ans 936 A	E E A	2,3 1 3,2
Royaume-Uni	Pereira	2005	clinique, PT, TPO	775 :cohorte 11ans 757 :cohorte 15ans	E E	2,3 2,3
France	Rancé	2005	Questionnaire	2716 enfants	E 25ans 6-10ans 11- 14ans	4 6,8 3,4
Royaume-Uni	Venter	2006	PT, TPO, IgE	798 : 6 ans	E	1,6 TPODA 2,5 TPO ouv
Europe	Steinke	2007	Questionnaire	8825	E	4,7
Etats-Unis	Sicherer	2003	Questionnaire standardisé	13493	A+E	1,1
Royaume-Uni	Hourihane	2007	Clinique PT AA arachide	1072 4-5 ans	E	1,8

Tableau 2: Epidémiologie de l'allergie alimentaire chez l'enfant et chez l'adulte

Extrait de (MONERET-VAUTRIN 2008)

Les aliments ayant la capacité de provoquer des réactions allergiques sont très nombreux. Cependant quelques aliments sont à l'origine de la majorité des allergies. En France, les données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) (**Figure 10**), indiquent que parmi les aliments les plus fréquemment mis en cause chez l'enfant, on retrouve l'œuf (34% des cas), l'arachide (25% des cas), le lait (8% des cas) et le poisson (5% des cas). Chez l'adulte, les allergènes d'origine végétale et en particulier les rosacées (abricots, cerises, fraises, framboises, noisettes, pêches, poires, pommes, prunes,...) et les fruits dits du groupe latex (bananes, avocats, châtaignes, kiwis,...), sont le plus souvent incriminés. Selon ces données, on pourra distinguer des catégories d'aliments allergisants dont la prévalence augmente (rosacées...) ou diminue (œuf, lait de vache) avec l'âge. L'aliment et l'âge apparaissent donc comme des facteurs de risques associés au développement d'une réaction allergique.

2.6.1. Données épidémiologiques concernant les allergènes alimentaires

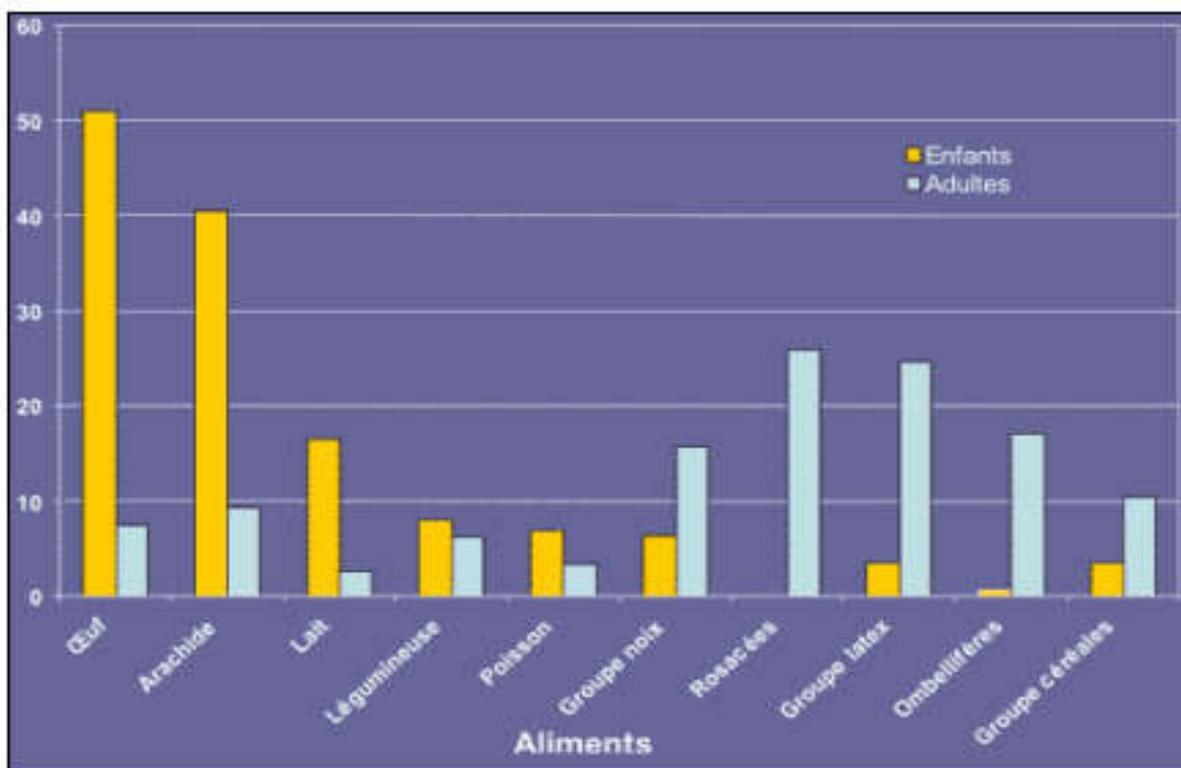


Figure 10: Fréquence des allergies alimentaires à 10 catégories d'aliments chez l'enfant et chez l'adulte

Données du CICBAA, février 2005. (ANONYME 6)

La fréquence des allergènes incriminables est d'appréciation délicate en raison de disparités considérables selon les publications. Une méta-analyse a relevé les chiffres suivants : de 1,2 à 17 % pour le lait, de 0,2 à 7 % pour l'œuf, de 0 à 10 % pour les fruits de mer, de 3 à 35 % pour tous les autres aliments (RONA RJ *et al*, 2007). Des statistiques globales ne tenant pas compte de la catégorie d'âge expliquent en partie ces divergences.

En France les données du CICBAA intègrent tous les cas d'allergie alimentaire authentifiés par un bilan comportant prick-tests, IgE spécifiques et tests de provocation orale (ou labiale dans certains cas). L'analyse de 1161 observations montre la disparité des fréquences relatives selon l'âge de l'enfant. Le lait et l'œuf sont les deux principaux allergènes chez l'enfant de moins d'un an. Au-delà de trois ans l'arachide est le premier allergène alors que l'allergie au lait et à l'œuf ont considérablement décru. Les légumineuses et les fruits à coques sont bien représentés. Chez l'adulte, les allergies prédominantes sont dues aux fruits Prunoïdées, au céleri, aux fruits du groupe latex, aux fruits à coque et au blé (Tableau 3). Il est net également que la prévalence relative varie selon les pays et les consommations alimentaires : riz plus fréquent au Japon, crustacés dans les régions asiatiques et l'Australie (RONA *et al*, 2007).

Allergènes	147 enfants 0-1 ans(%)	359 enfants 1-3 ans(%)	468 enfants 3-15 ans(%)	287 adultes(%)
Œuf	77,5	69,6	24,3	6,3
Lait	29,2	25,6	7	3,5
Arachide	19,7	37,6	49,3	10,1
Fruits à coque	2,7	4,4	10,2	15,7
Légumineuses	0,6	4,4	13,4	5,9
Poisson	0,6	5	10	3,1
Prunoides	0	0	0	31,3
Avocat, banane, kiwi	0,6	1,3	5,3	22,6
Apiacées	0	0	1,7	16,4
Blé, céréales	6,1	6,4	2,7	13,2

Tableau III : Allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte

(MONERET-VAUTRIN DA, 2006)

2.7. Formes cliniques

La réaction allergique se manifeste de différentes façons. A côté du choc anaphylactique qui est l'expression la plus grave de l'allergie, on trouve les manifestations respiratoires, cutanéomuqueuses et digestives (LAHJOURMI NAJOUA, 2000).

2.7.1. Les urgences allergologiques

2.7.1.1. Le choc anaphylactique

Le choc anaphylactique est un trouble hémodynamique grave, résultant le plus souvent de l'activation des IgE présentes sur les basophiles et les mastocytes. Plus rarement, le choc peut ne pas procéder selon un mécanisme immunologique, mais être d'aspect clinique et de traitement identiques (on parlait autrefois de « choc anaphylactoïde »). C'est une urgence médicale. L'efficacité du traitement dépend de sa reconnaissance rapide et de l'injection immédiate d'adrénaline, associée aux mesures de remplissage vasculaire.

Les autres thérapeutiques (antihistaminiques, glucocorticoïdes) ne sont pas des médicaments d'urgence. Les étiologies sont nombreuses dominées par les réactions médicamenteuses, les aliments, les venins, le latex. L'enquête allergologique est indispensable, permettant de mettre en place les mesures de prévention des récurrences (CHIRIAC A et DEMOLY P, 2010).

2.7.1.2. L'œdème de Quincke

C'est une crise allergique dangereuse et violente, il s'agit d'un œdème des tissus sous cutanés touchant généralement le visage, se traduisant par un gonflement parfois spectaculaire. Les paupières sont souvent les premières touchées. Dans les rares cas où l'œdème touche la gorge, des troubles respiratoires peuvent survenir et un traitement urgent est nécessaire. Il est lié à une hypersensibilité immédiate de type I.

Quelques minutes après le contact avec l'allergène, on observe: sensation de brûlure intense, gonflement du visage (lèvres, yeux), coloration rose ou rouge pâle, dyspnée et insuffisance de la circulation sanguine qui se manifeste par une sensation de malaise général, frissons, sueurs, pâleur, pouls rapide et surtout effondrement de la pression artérielle. L'œdème de Quincke peut être lié à une allergie alimentaire, médicamenteuse ou une sensibilisation au venin d'hyménoptères (FADLOU-ALLAH, 2007).

2.7.2. Les manifestations respiratoires

2.7.2.1. La rhinite allergique

La rhinite allergique est définie cliniquement comme une maladie symptomatique du nez, déclenchée après exposition allergénique, par une inflammation IgE-médiée de la muqueuse nasale. Elle a été définie en 1929 par les trois symptômes cardinaux que sont la rhinorrhée, les éternuements et l'obstruction nasale.

La rhinite allergique représente un problème de santé publique. La fréquence des rhinites allergiques est élevée car au moins 25 % des sujets en souffrent dans les pays occidentaux. Elle est, en outre, fréquente dans les zones urbaines des pays en voie de développement. Plus de 500 millions de personnes souffrent de rhinite allergique. Elle est de plus en augmentation constante, comme l'ensemble des maladies allergiques. La rhinite allergique altère la qualité de vie, compromet l'apprentissage scolaire et la productivité professionnelle. Son impact économique est importante car, de plus, la rhinite est souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée. Du point de vue physiopathologique, il s'agit de la manifestation nasale de l'allergie immédiate et non immédiate. L'inflammation prédomine, faisant intervenir de nombreux médiateurs et cellules inflammatoires. Une nouvelle classification (allergic rhinitis and its impact on asthma [ARIA]) avait été proposée lors d'un atelier de l'OMS (**BOUSQUET *et al*, 2001 ; BOUSQUET *et al*, 2008**). On distinguait classiquement deux grands types de rhinites allergiques: les rhinites saisonnières et les rhinites perannuelles. Cependant, devant les difficultés de différencier les saisons polliniques, de caractériser avec précision les allergies perannuelles et le fait que plus de la moitié des patients sont allergiques aux pollens et aux acariens, le groupe ARIA a choisi de changer la classification de la rhinite allergique. La nouvelle classification a recours à la fois aux symptômes et aux paramètres de qualité de vie. Elle est par ailleurs fondée sur la durée permettant la distinction en maladie « intermittente » ou « persistante », et basée sur la sévérité, permettant la distinction entre maladie « légère » et maladie « modérée à sévère ». Cette classification proposée par un consensus d'expert a été validée par plusieurs études, environ la moitié des rhinites polliniques, dites « saisonnières », sont persistantes et environ la moitié des rhinites, dites « perannuelles », sont intermittentes (**ARIA, 2008**).

2.7.3. Les manifestations cutaneo-muqueuses

2.7.3.1. L'urticaire allergique

L'urticaire est une allergie qui se manifeste au niveau de la peau par un œdème dermique. Il survient souvent rapidement après l'ingestion d'un

médicament ou d'un aliment, et se manifeste par des lésions cutanées sous formes de petites papules rouges ou de plaques en relief sur la peau, érythémateuses accompagnées d'une intense démangeaison et d'aspect changeant (taches, anneaux...). Ces lésions peuvent apparaître sur tout le corps. Elles sont de durée variable, s'estompant rapidement et pouvant réapparaître 24h ou 48 heures plus tard. La forme aiguë est souvent une manifestation d'allergie alimentaire ou médicamenteuse. L'urticaire chronique est, quant à elle, beaucoup plus difficile à traiter et rebelle à toute thérapeutique. Elle dure donc plusieurs mois, voire plusieurs années. Les allergènes sont différents : alimentaires, pneumoallergènes ou de contact (végétaux, textiles cosmétiques, médicaments à usage externe, agents industriels, aliments...) (PERRIN, 1998 ; CEDEF, 2003)

2.7.4. Les manifestations digestives

Elles sont observées lors d'une allergie alimentaire qui peut se traduire par des signes digestifs ou extradiigestifs. Les signes sont variés : nausées, sensation de malaise, vomissements, troubles du transit (constipation, diarrhée), douleurs abdominales, météorisme, coliques, ballonnement (PERRIN, 1998 ; LAHJOURMI, 2000). Devant des signes évoquant une allergie, l'avis d'un allergologue est indispensable pour identifier l'allergène (ou les allergènes) en cause et s'assurer de sa (leur) responsabilité dans la survenue de ces symptômes. La **figure 11** résume la stratégie d'une enquête allergologique.

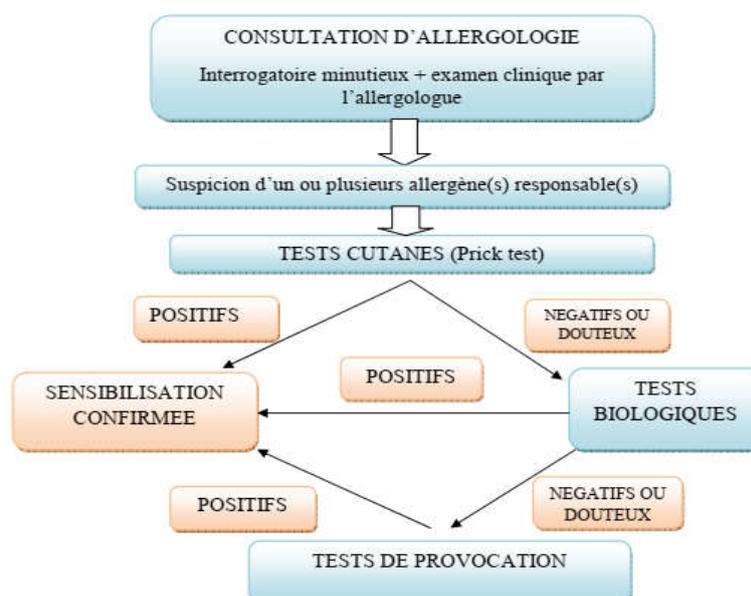


Figure 11: Stratégie d'une enquête allergologique (LEYNART, 1999)

2.8. L'interrogatoire (anamnèse)

C'est la base de la première consultation. Rigoureux et minutieux, il permet d'évoquer la présence d'un facteur allergique dominant à l'origine des manifestations, il doit confirmer l'hypothèse d'allergie et permettre d'établir une première liste d'allergènes potentiellement responsables des signes présentés. Pour chaque allergène, il existe une histoire clinique évocatrice. L'interrogatoire, indispensable au diagnostic de l'allergène en cause, recherche:

- L'histoire des symptômes (ancienneté, nature, périodicité et facteurs déclenchant
- Les antécédents familiaux d'allergie (un parent proche allergique), ainsi que les

Antécédents personnels (une allergie dans l'enfance)

- L'environnement général : climat, habitation, présence d'animaux domestiques, habitudes alimentaires
- Les activités (professionnelles, de loisir)...

Aucun test ne remplace une bonne anamnèse et le choix des allergènes testés ainsi que l'interprétation des résultats dépendra de celle-ci (**LEYNART, 1999 ; BOURRILLON, 2000**).

2.8.1. L'examen clinique

Il consiste en un examen général (poids, tension artérielle) et un examen ciblé sur les organes souvent touchés par l'allergie (peau, poumons, nez, bronches). Il oriente vers d'éventuelles explorations complémentaires qui peuvent être hors du domaine allergique (explorations fonctionnelles respiratoires dans l'asthme). Ces examens reposent sur le principe de la sensibilisation qui correspond à la fabrication d'IgE spécifiques d'un allergène, à la suite de son contact, cela se traduit par la présence d'IgE tissulaires (tests cutanés positifs) et plasmatiques (**LEYNART, 1999 ; BOURRILLON, 2000 ; LOIC, 2004**).

2.8.1.1. Les tests cutanés

Ils sont nécessaires quand les symptômes faisant craindre l'allergie persistent, et cela pour:

- Identifier précocement les sujets à risque susceptibles de développer plus tard une maladie allergique;

- Un traitement spécifique de l'allergie: (mesures d'éviction spécifiques, traitement médicamenteux, immunothérapie spécifique);

- Obtenir un instantané de l'état atopique de l'enfant afin d'améliorer la connaissance des parents sur la maladie, ce qui conduit à une meilleure observance (**LEYNART, 1999 ; BOURRILLON, 2000**).

2.8.1.1.1. Les principales indications des tests cutanés

- Enfants de moins de 3 à 4 ans avec des sifflements respiratoires répétés ou asthme: symptômes persistants sans cause connue et nécessitant un traitement quotidien.
- Enfants de plus de 3 à 4 ans avec de l'asthme. Une rhinite devrait toujours être recherchée.
- Dermatite atopique: symptômes persistants ou liés à des contacts allergéniques, surtout lorsqu'il existe d'autres signes d'atopie.
- Rhinite: dans les cas résistants au traitement. Recherche d'un asthme concomitant.
- Conjonctivite: dans les cas résistants au traitement.
- Urticaire/angio-œdème aigu: cas sévères et/ou suspects d'allergie (**LEYNART, 1999 ; BOURRILLON, 2000**).
- Urticaire chronique: urticaire durant plus de 6 semaines.
- Symptômes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, coliques, troubles de croissance): persistants ou intermittents sans aucune raison identifiable, surtout lorsqu'il existe d'autres signes d'atopie.
- Réactions aux piqûres d'insectes: seuls les enfants ayant présenté des réactions systémiques sévères grades III-IV devraient être testés.
- Anaphylaxie: devrait toujours être explorée sous surveillance spécialisée.

1.8.1.2. Les principaux tests cutanés

2.8.1.2.1. Les Prick tests

Il ne fait aucun doute que la batterie « standard » de Prick tests est la pierre angulaire du diagnostic allergologique (pour confirmer une probabilité à priori forte de maladie allergique par la mise en évidence d'un terrain atopique compatible avec les symptômes ou l'exclure en l'absence d'atopie si la probabilité est à priori faible) (**PIETTE, 2002 ; PIETTE, 2009**), mais elle est également très utile au traitement: éviction ciblée, confirmation du caractère persistant ou intermittent de certains symptômes... (**PIETTE et DEMOLY, 2009**).

2.8.1.2.2. Les tests épicutanés «Patchs tests»

Les patch tests sont utilisés pour le diagnostic des manifestations allergiques par hypersensibilité retardée, comme l'eczéma allergique de contact. Plus récemment, les atopy patch tests (APT) ont été développés avec les aéroallergènes et les allergènes alimentaires pour le diagnostic allergologique des manifestations retardées de la dermatite atopique (DA) (**GIANNETTI et GIROLOMONI, 2007 ; TAIEB, 2007**). En effet, l'exposition des patients

souffrant de DA à des pneumallergènes (antigènes d'acariens, phanères de chat, pollens de graminées) ou des trophallergènes (allergènes alimentaires) peut provoquer une exacerbation de la pathologie ou la persistance de celle-ci (TAIEB, 2007 ; SAMOCHOCKI *et al*, 2006). Les prick-tests et le dosage des IgE sériques spécifiques peuvent être utiles pour détecter ces facteurs d'aggravation, mais la pertinence de leur implication dans la genèse des lésions cutanées (**figure 12**) doit être contrôlée par la réalisation d'APT, plus adaptés à la physiopathologie de la DA (KERSCHENLOHR *et al*, 2004 ; MAINTZ et NOVAK, 2007).



Figure 12 : Patch test
(DÉZFOULIAN et BRASSINE, 2005)

***Effets secondaires**

Pigmentation résiduelle de la peau, persistance de démangeaisons, parfois une poussée d'eczéma chez un patient atteint d'eczéma très évolutif (LEYNART, 1999).

***Les autres tests cutanés**

Scratch tests, Open tests, cuti-réaction

Perspectives

La possibilité de déterminer avec précision des IgE qui reconnaissent spécifiquement des allergènes moléculaires recombinants ou des allergènes naturels purifiés ouvre une ère nouvelle dans le domaine de l'allergologie. La

véritable performance diagnostique de ces nouveaux outils en particulier des micro-arrays doit être encore précisée par des études cliniques bien documentées. L'information fournie par les résultats des micro-arrays est très dense et doit être parfaitement maîtrisée pour donner une information pertinente à l'allergologue. C'est là un nouvel enjeu pour les professionnels en charge des patients allergiques : ils doivent acquérir les bases fondamentales relatives aux composants allergéniques pour pouvoir réaliser une bonne interprétation des résultats et les confronter aux données cliniques. Les tests cutanés doivent aussi grandement bénéficier de l'apport des allergènes moléculaires avec une amélioration de leur spécificité. Une fois ces outils bien maîtrisés, il sera possible de déterminer un profil de sensibilisation caractéristique d'un patient donné et de décider de la sélection de la composition des allergènes les mieux adaptés à la mise en place d'une induction de tolérance à la carte évitant ainsi le risque de néosensibilisation. C'est seulement quand cette étape sera validée que nous pourrons dire que les allergènes moléculaires constituent une révolution dans la prise en charge du sujet allergique (WANG *et al*, 2010).

Conclusion

L'allergie alimentaire est aujourd'hui un sujet de préoccupation majeure compte-tenu de sa prévalence et de sa gravité. En constante expansion, les allergies alimentaires sont de plus en plus fréquentes dans le paysage médical. Le fait marquant actuellement est la rapide progression de fréquence de l'anaphylaxie sévère. De plus, de nombreuses études et de publications sont consacrées à cette maladie, notamment sur l'identification des allergènes et les moyens thérapeutiques. Même si nous disposons actuellement d'un panel assez large de moyens de traitement il ne faut pas oublier que la réussite d'un traitement passe par le bon usage de ces derniers. L'éducation thérapeutique joue un rôle important en apprenant aux parents et à l'enfant comment reconnaître les signes de gravité d'une réaction anaphylactique.

Longtemps négligée, l'éducation thérapeutique possède une place majeure dans l'allergie alimentaire. Elle ne consiste pas à donner de l'information mais à la transmettre pour que le patient se l'approprie et sache l'utiliser. La prise en charge optimale allergologique et diététique des manifestations d'allergie alimentaire permet une maîtrise de cette maladie et prévient les récurrences qui peuvent être graves : choc anaphylactique, asthme aigu grave, œdème laryngé.

Références bibliographiques

ABUL.K.A. et ANDREW H.L. (2009). Les bases de l'immunologie fondamentale et Clinique Elsevier ; 113-121

AROCK M. (2004). Similarities and differences between mast cells and basophil; Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Vol 44- N° 1, 23-36

A.W.MASSING M., COHN R., et ZELDIN D.C. (2010). National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*, 126(4): 798- 806.

BERGEREAU E. (2010). Role des LT-CD 8+ dans l'auto-immunité du SNC: influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. Thèse de doctorat, Toulouse.

BEYER K., MORROW E., LI X.M, BARDINA L., BANNON G.A., BURKS A.W. et SAMPSON H.A. (2001). Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*, 107(6): 1077-1081.

BLANC F. (2008). Développement d'un modèle cellulaire de déclenchement de la réaction allergique. Application à l'étude des allergènes du lait et de l'arachide, et évaluation de l'effet de traitements thermiques sur l'allergénicité de ara h1. Thèse de doctorat, Paris.

BOURRILLON A. (2000). Pédiatrie pour le praticien, 3ème édition Masson; 523-528.

BOUSQUET J., VAN CAUWENBERGE P. et KHALTAEV N. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma . *J Allergy Clin Immunol*, 108(Suppl 5): 147-334.

BOUSQUET J., DEMOLY P., DHIVERT H., BOUSQUET P G , DUTAU G., ANNESI-MAESANNO I., KLOSSEK J.M. et DUMUR J.P. (2008). La rhinite allergique et son impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 108 (Suppl 5): 147-334.

BOUSQUET J.,DEMOLY P., DHIVERT H., BOUSQUET P.G, DUTAU G.,ANNESI-MAESANNO I.,KLOSSEK J.M. et DUMUR J.P. (2008). La rhinite allergique et son impact sur l'asthme (ARIA 2008). *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 48 : 376-379.

BRILL H.(2008). Approach to milk protein allergy in infants. *Canadian Family Physician*. Le Médecin de famille canadien,54: 1258-1264.

BUGAJSKA-SCHRETTER A., ELFMAN L., FUCHS T., KAPIOTIS S., RUMPOLD H., VALENTA R., et SPITZAUER S. (1998). Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca²⁺ depletion. *J Allergy Clin Immunol*, 101(1 Pt 1): 67-74.

BURKS A.W., COCKRELL G., CONNAUGHTON C., KARPAS A., RICKI M. et HELM R.M. (1995). Epitope specificity of the major peanut allergen, Ara h II. *J Allergy Clin Immunol*, 95(2) : 607-611.

BURKS A.W., LAUBACH S. et JONES S.M. (2008). Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy : Implications for future treatment . *J Allergy Clin Immunol*, 121 : 1344 – 1350.

BURKS A.W., WILLIAMS L.W., CONNAUGHTON C., COCKRELL G., O'BRIEN T.J., et HELM R.M. (1992). Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, with use of the sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol*, 90(6 Pt 1): 962 -969.

BURKS A.W., WILLIAMS L.W., CONNAUGHTON C., COCKRELL G., O'BRIEN T.J. et HELM R.M.(1992). Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, with use of the sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol*, 90(6 Pt 1): 962-969.

CAUBET J.C. et WANG J.(2011) . Current understanding of egg allergy.*Pediatr Clin North Am*, 58(2): 427-443.

CEDEF ,(2003). Abrégé de dermatologie, 2ème édition, éditions MASSON ; 113-138; 225-232.

CHIRIAC A. et DEMOLY P. (2010). Choc anaphylactique : quoi de neuf? *Revue française d'allergologie*, 50 : 64-71.

CRESPO J.F., PASCUAL C., BURKS A.W., HELM R.M. et ESTEBAN M.M.(1995). Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*, 6(1): 39-43.

DÉZFOULIAN B. and BRASSINE M. (2005). Etude comparative des prick et patch test aux moisissures aux dematophytes et aux levures dans la dermatite atopique de la tête et cou, la dermatite séborrhéique et la sébosporiasis. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 5 : 376-384.

DUTAU G. (2011). Histoire parallèle de l'allergie et de l'immunothérapie allergénique. *Revue française d'allergologie Clinique*, 41 :187-198

DUTAU G. et LAVAUD F. (2001). Allergie à l'arachide. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 41: 187-198.

- DUTAU G., RANCE F., MICHAUD P., JUCHET A. et BREMONT F. (2002).** Farines et allergie : les pièges à ne pas méconnaître: Flour and allergy: pitfalls which must be 112 recognized. *Revue Française Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 42(3): 289-298.
- ELSAYED S. et AAS K. (1971).** Isolation of purified allergens (cod) by isoelectric focusing. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 40(3): 428-438.
- ELSAYED S. et BENNICH H.(1975).** The primary structure of allergen M from cod. *Scand J Immunol*, 4(2): 203-208.
- FADLOU-ALLAH M. (2007).** Les allergies et leurs traitements. Thèse de doctorat en pharmacie, Rabat
- GIANNETTI A. et GIROLOMONI G. (2007).** Skin diseases with high public health impact. Atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*, 17 (6) : 566.
- GIOVANNINI L.B., T. NOORMAHOMED M.T., ALBERTINI M. et BOUTTÉ P. (2004).** L'allergie aux Rosacées chez l'enfant : à propos de vingt-deux cas. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 44(8): 625-633.
- GUPTA R.S., KIM J.S., BARNATHAN J.A., AMSDEN L.B., TUMMALA L.S. et HOLL J.L.(2007).** Food allergy knowledge, attitudes and beliefs : Focus groups of parents, physicians and the general public. *BMC Pediatrics*,8(36):1-10
- GUTTIEREZ D., CONDE A., DURAN S., DELCHGO J., GUARDIA P. et MATINEZ R. (1997).** Contact urticaria from lupin. *Contact Dermatitis*, 36: 311.
- HAMADA Y., NAGASHIMA Y., et SHIOMI K. (2001).** Identification of collagen as a new fish allergen. *Biosci Biotechnol Biochem*, 65(2): 285-291.
- HELFF S.L., R.F., LEMANSKE JR. et BUSH R.K. (1994).** Adverse reaction to lupinefortified pasta. *J Allergy Clin Immunol*, 94(2 Pt 1): 167-172.
- HOST A. (2002).** Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 89(6 Suppl 1): 33-37.
- HOST A., HUSBY S. et OSTERBALLE O. (1988).** A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand*, 77(5): 663-670.
- HOURIHANE J.O., AIKEN R., BRIGG R., GUDGEON L.A., GRIMSHAW K.E.C., DUNNGALVIN A., et ROBERTS S.R. (2007).** The impact of government advice to

pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol* , 119(5): 1197-1202

JANEWAYT CA, TRAVERS P, WALPORT M et SHLOMCHIKT MJ (2003). Allergies et hypersensibilité. In *Immunobiologie*, 2ème édition française. De Boek Université; 472

JOHANSSON S. G. O., HOURIHANE J. O'B., BOUSQUET J., BRUIJNZEEL-KOOMEN C., DREBORG S., HAAHTELA T., KOWALSKI M.I., MYGIND N., RING J., VAN CAUWENBERGE P., VAN HAGE-HAMSTEN M., et WU TRICH B. (2001). An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 56:813-824

KANNY G., GUERIN L. et MONERET-VAUTRIN D.A. (2000). Risk of serious acute asthma due to lupine flour associated with peanut allergy. *Rev Med Interne*, 21(2): 191-194.

KERSCHENLOHR K., DARSOW U., BURGDORF W.H., RING J. et WOLLENBERG A.(2004). Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 4 : 285-289.

LAHJOURI N. (2000). Les thérapeutiques de l'allergie. Thèse de doctorat en pharmacie N 73. Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat.

LEANDRO NUNES DE CASTRO, FERNANDO J. VON ZUBEN. (2003). The Construction of a Boolean Competitive Neutral Network Using Ideas from Immunology. S.1.: Neurocomputing pp. 51-85

LEDUC V.V., KANNY C., GUERIN G. et L.MONERET-VAUTRIN D.A. (1999). Characterisation of lupine flour allergens by SDS-PAGE and 2D-Electrophoresis followed by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol*, 103: 103.

LEYNART B. (1999). Lessons from the french part of European Community Respiratory Health Surveny (ECRHS).allergyG. *clin.Immunol.Inter*, 11(6): 218-224.

LINDSTROM C.D., VAN DÔ T., HORDVIK I., ENDRESEN C. and ELSAYED S. (1996). Cloning of two distinct cDNAs encoding parvalbumin, the major allergen of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Scand J Immunol*, 44(4): 335-344.

LIU A.H., JARAMILO R., SICHERER S. H., WOOD R.A., BURKS. LOIC G.,(2004). Sémiologie médicale éditions Flammarion, 13-29;237

- MAINTZ L. et NOVAK N. (2007).** Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol*, 17:267-283.
- MALEKI S.J., CHUNG S.Y., CHAMPAGNE E.T. et RAUFMAN J.P.(2000).** The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol*, 106(4): 763-768.
- MALEKI S.J., CHUNG S.Y., CHAMPAGNE E.T. et RAUFMAN JP.(2000).** The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol*, 106(4): 763-768.
- MARSS T.(1996).** Lupin based food. *Health Bull*, 64: 366-367.
- MCGUINNESS, D.H., DEHAL P.K. et PLEASS R.J. (2003).** “Pattern recognition molecules and innate immunity to parasites”. *Trends Parasitol* 19 (7): 312- 319
- MEHDI DASTANI, AMAL EL FALLAH , SCHROUCHINI. (2003).** Programming Multi Agents Systems. S.1.: First International Workshop, ProMAS
- MONDOULET L., DRUMARE M. -F., AH-LEUNG S., PATY E., SCHEINMANN P., WAL J. -M. et BERNARD H.(2003).** Influence des procédés thermiques sur l’allergénicité de l’arachide. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 43(8): 486-491.
- MONERET-VAUTRIN D.A. (2006).** Les plantes transgéniques (OGM végétaux): connaissances et inconnues sur les risques d’allergénicité. *Revue française d’allergologie et d’immunologie clinique*, 46, 85-91
- MONERET-VAUTRIN D.A. (2008).** Epidemiology of food allergy . *Revue française d’allergologies et d’immunologie Clinique*, 48: 171-178
- MONERET-VAUTRIN D.A., HATAHET R. et KANNY G. (1994).** Risks of milk formulas containing peanut oil contaminated with peanut allergens in infants with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*, 5(3): 184-188.
- MORIN S. (2012) .** Influence de la présence et de la composition du microbiote intestinal sur le développement et la prévention des allergies alimentaires . Thèse de doctorat, Paris
- MULLINS R.J. (2007).** Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995- 2006. *MJA*, 186 (12) : 618-621
- PERRIN L.F. (1998).** *Allergologie pratique*, 3ème édition éditions Masson, 3-29; 35-59; 64-124; 132-133; 140-144; 148-160.

PIETTE V., DHIVERT-DONNADIEU H. et DEMOLY P. (2002). Tests cutanés aux pneumallergènes : quelles techniques, quels extraits, quelle batterie ? *Rev Mal Respir*, 19:529-531.

PIETTE V. et DEMOLY P. (2009). Tests allergiques durant la grossesse. *Revue française d'allergologie*, 49 : 443-446.

POITEVIN M.(2008). Contribution au développement d'un microsystème pour la réparation bidimensionnelle de protéines par électrophorèse. Thèse de doctorat Paris

POTTER L.H. (2010). Immunotherapy throughout the decades : from Noon to now. *An Allergy Asthma Immunol*, 105: 328-336

RANCE F. et DUTAU G. (1998). Aspects pratiques de l'allergie à l'arachide: du diagnostic à la prévention. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 8(10): 896- 899.

RICHARD-A G., THOMAS-J K., JANIS K., BARBARA-A O. (2000). Cellules, organes et microenvironnements du système immunitaire, page 27 livre immunologie le cours de JANIS KUBY, 7^{ème} édition DUNOD volume 800

RONA R.J., KEIL T., SUMMERS C., GISLASON D., ZUIDMEER L., SODERGREN E. et al.(2007). The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120 : 638–646.

ROULOU H. (2013). Les allergies: données générales ET protocole diagnostique. Thèse de doctorat, Rabat.

SAMOCHOCKI Z., OWCZAREK W. et ZABIELSKI S. (2006). Can atopy patch tests with aeroallergens be an additional diagnostic criterion for atopic dermatitis? *Eur J Dermatol*, 16:151-154.

SATO K., YOSHIYAMA R., SATO M. et IKEDA S. (1986). A simplified method for determining collagen in fish muscle. *Nippon suisan Gakkaishi*, 52: 889- 893.

SHIOMI K., HAYASHI S., ISHIKAWA M., SHIMAKURA K. et NAGASHIMA Y.(1998). Identification of parvalbumin as an allergen in horse mackerel muscle. *Fisheries Sci*, 64: 300-304.

SICHERER, S. H., MUNOZ-FURLONG A., GODBOLD J.H., et SAMPSON H.A.(2010). US Prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 125(6) : 1322-1326

SICHERER, S. H. & D. Y. LEUNG (2012). Advances in allergic skin disease, anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2011. *J Allergy Clin Immunol* 129, 76-85

TAIEB A.(2007). When and how to perform allergy tests in children and adults with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*, 17: 263-266.

TOIBANEN P., NAUKKARINENE H., D VANNINO O.,(1987). What is the fonction of the brusa of Fabricius . *Avian immunology (Basis and practice)*, Vol 1: 79-92

VAN DO T., HORDVIK I., ENDRESEN C. et ELSAYED S. (2003). The major allergen (parvalbumin) of codfish is encoded by at least two isotypic genes: cDNA cloning, expression and antibody binding of the recombinant allergens. *Mol Immunol*, 39(10): 595-602.

VIOLA S. et SARRIO F. (2004). Traitement diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. *EMC-Pédiatrie*, 1(4): 335-340.

WANG J., LIN J., BARDINA L., GOLDIS M., NOWAK-WEGRZYN A., SHREFFLER W.G. et SAMPSON H.A. (2010). Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milkspecific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 125 : 695-702.

WILLIAMSON F. (1973). Elie Metchnikoff: advocate for phagocytes *Nursn Times*, 69 (50): 1702-1703

YÁÑEZ E., IVANOVIĆ D., OWEN D.F.et BALLESTER D. (1983). Chemical and nutritional evaluation of sweet lupines. *Ann Nutr Metab*, 27: 513-520.

ZIMMERMAN B., FORSYTH S. et GOLD M. (1989). Highly atopic children: formation of IgE antibody to food protein, especially peanut. *J Allergy Clin Immunol*, 83(4): 764-770.

Webographie:

<https://journals.openedition.org/>: Thymus .ANONYME 1.

<http://www.cours-pharmacie.com/>: La rate .ANONYME 2.

<http://www.cours-pharmacie.com/>: Les amygdale .ANONYME 3.

<http://docteur-gerardbouvier.fr/>: Mécanisme de déclenchement de l'allergie .ANONYME 4.

<http://www.worldallergy.org/>: Progression des maladies allergiques .ANONYME 5.

<http://www.cicbaa.com/>: Fréquence des allergies alimentaires à 10 catégories d'aliments chez l'enfant et chez l'adulte .ANONYME 6.