

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida-1

Faculté de Médecine



جامعة سعد دحلب البليدة-1

كلية الطب

Département de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en pharmacie

Intitulé :

Influence des facteurs infectieux dans la survenue de l'allergie chez une population algérienne

Présenté et soutenu par :

ABBAD	Sarah
AOUFI	Dalila
BENALIA	Asma

Jury d'évaluation :

Président du jury :	Dr OUKID.S Maître assistante en microbiologie
Examineur :	Dr RACHEDI .N Assistante en immunologie
Examineur :	Dr BENREBHA.N Assistante en immunologie
Encadreur :	Pr BOUDJELLA.M.L Maître de conférence A en immunologie

Année universitaire 2018 – 2019

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, et la reconnaissance...

Je dédie ce mémoire...

A mes très chers parents **BENALIA Hamid** et **LARABI Souad** qui ont si œuvré et si sacrifié pour voir ma réussite, tant par leurs amour, leurs soutien, et leurs présence. Je vous dois la personne que je suis devenue. Que vous trouviez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mes sentiments affectueux.

A ma très chère sœur **Mouna** et mon frère **Djalil** qui m'ont toujours encouragé et soutenu. Que DIEU vous réserve un avenir plein de bonheur et de réussite. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A ma chère grand-mère et mes tantes **Chiraz ; Majda ; Loubna** pour leur amour, soutien et leur encouragement.

A mon cher cousin **Bassir** et mes chères cousines **Ichrak** et **Ihcen** et **Fatima** qui m'ont toujours entouré et motivé.

A mon fiancé **Hakim** que j'ai trouvé dans les moments difficiles, qui m'a soutenu sans mesure et n'a cessé de m'encourager. Son aide et sa patience m'ont été d'un apport indispensable.

A ma belle-famille pour son soutien et son encouragement. A la mémoire de ma chère belle-mère **Saliha** Puisse DIEU l'accueillir dans son vaste paradis.

A ma très chère amie **Ibtissem** je ne peux trouver les mots pour t'exprimer mon amour et mes pensées. Je te considère comme une sœur. Je te dédie ce travail et je te souhaite tout le bonheur du monde.

A ma très chère copine **Imene**, merci d'être l'épaule sur laquelle je peux compter, pour ton aide et ton soutien. Je te dédie ce travail et je te souhaite beaucoup de réussite et de succès.

A ma très chère amie **Manel**, les mots ne pourraient exprimer mon affection et mes pensées, pour ton encouragement. En témoignage de l'amitié qui nous unit, je te dédie ce travail.

A mes chères trinômes **Sara** et **Dalila**, pour votre dévouement, votre soutien et votre compréhension, que DIEU vous procure tout le bonheur que vous méritiez.

A Tous ceux ayant contribué à ce travail de près ou de loin que votre nom soit mentionné ou pas,

Je vous dis tout haut **Merci**.

Asma

Dedicace

Je ne peux clôturer mon mémoire qu'avec mes chers, mes piliers ou encore la raison de ce que j'ai pu devenir aujourd'hui, mes parents, ils ont été à mes côtés aux moments les plus difficiles, m'ont soutenu, m'ont encouragé à accomplir mon chemin avec leurs sacrifices, leur présence et leurs conseils, ils n'ont guère hésité d'enlever de leurs chairs pour me satisfaire sans jamais me faire sentir leurs efforts. Avec leur prière que j'arrivais à prendre mon souffle à chaque fois, merci beaucoup et j'espère pouvoir vous rendre le tiers de ce que vous m'avez donné que Dieu vous garde pour nous.

*Je tiens aussi à remercier mes cousines d'amour, sœurs et amies **Asma** et **Samia**. Avec vos petits beaux gestes vous me donnez beaucoup plus que vous croyez, je suis vraiment chanceuse de vous avoir dans ma vie, merci mes jolies perles*

*Encore je dédie ce mémoire à mes deux chéries que je considère comme étant sœurs également **Safaa** et **Samia**, pour tous les beaux moments qu'on a passé ensemble, les souvenirs qu'on a vécu, les rires qu'on s'y partageait, merci de faire parti de ma vie, merci d'être à mes côtés à n'importe quel moment que j'avais besoin de quoi que ce soit vous étiez toujours présentes pour moi*

*À mon trinôme **Asma** et **Sarah**, on a vécu tant de moments ensemble, parfois dur parfois pleins de rigoles, une année de labeur nous a réunis et nous va permettre de savourer le goût de succès, merci à vous et je vous souhaite pleines d'autres réussites*

*Enfin je remercie toute ma famille **AOUFI** et **MOKHTARI** du grand au petit ainsi que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour ce que ce projet soit possible*

Dalila

DEDICACE

A mes parents,

Aucun mot si sacré soit-il, ne suffira à apprécier à sa juste valeur le soutien et les sacrifices que vous ne m'avez cessés de déployer pour me permettre d'étudier dans les meilleures conditions possibles. Vos encouragements et vos prières étaient mon coup de pouce à avancer durant toutes mes années d'études.

Ma chère maman, mon cher père je vous dédie ce mémoire.

A mon mari HAMID,

Ton amour et ta tendresse ne m'ont procuré que confiance et stabilité, sans ton aide, ta patience et ton soutien moral et matériel ce travail n'aurait vu le jour, tu es toute ma force et ma fierté ...

A ma princesse, ma joie de vie, ma fille AMIRA ...

A mon frère ABDOU et ma sœur ASMA, j'ai de la chance de vous avoir à mes côtés ...

A ma belle-famille ...

A mon trinôme ASMA et DALILA, votre souplesse et compréhension et gentillesse a rendu ce travail parmi les expériences inoubliables de ma vie, merci pour tout...

A mes meilleures amies, MERJEM, Khadîdja, et les deux AMINA.

SARAH

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promoteur, professeur Mohamed Lotfi BOUDJELLA qui nous a permis de bénéficier de son encadrement, pour l'orientation et les conseils qu'il nous a prodigué, pour sa patience et son encouragement. Son œil critique nous a été très précieux pour structurer ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions

Nous tenons également à remercier Docteur A.F BOUDJELLA ainsi que Docteur BAKHTARI pour le soutien qu'ils n'ont pas hésité à nous montrer et pour leurs esprits généreux lors du recrutement des patients

Bien sûr on n'oublie pas de remercier madame N.TELIOUINE la plus gentille de l'unité hémobio et transfusion sanguine pour son aide aux journées de prélèvement elle nous a vraiment facilité la tâche

On adresse également une pensée spéciale à docteur O.RANDJA qui nous a orienté dans le choix de ce thème.

Tables des matières

Introduction	01
I. Rappels bibliographiques	
I.1 Historique.....	02
I.2 Epidémiologie.....	04
I.3 Définition.....	05
I.3.1 Hypersensibilité.....	05
I.3.2 Allergie.....	05
I.3.3 Atopie.....	05
I.3.4 Allergène.....	06
I.3.5 Sensibilisation.....	06
I.4 Classification des hypersensibilités.....	06
I.5 Facteurs favorisant le développement d'une allergie.....	07
I. 5.1 Facteurs génétiques.....	07
I. 5.2 Facteurs environnementaux	08
I.5.3 Facteurs hormonaux.....	15
I.6 Immunopathologie de l'allergie IgE-dépendante.....	16
I.6.1 Les acteurs de l'allergie.....	16
I.6.2 Mécanisme de la réponse immunitaire.....	22
I.6.3 Mécanisme de régulation.....	28
I.7 Les manifestations cliniques de l'allergie.....	30
I.8 Traitement.....	35
I.8.1 Eviction de l'allergène.....	35
I.8.2 Traitement d'urgence.....	35
I.8.3 Traitement symptomatique.....	35
I.8.4 Traitement curatif	38
I.8.5 Perspectives thérapeutiques.....	39
II. Objectif	
1. Objectif principal.....	41
2. Objectifs secondaires.....	41
III. Patients et méthodes	
1. Patients.....	44
1.1. Cadre et type d'étude.....	44
1.2 Population d'étude.....	44

2. Méthodes.....	45
IV. Résultats et discussion.....	54
V. Conclusion.....	74
VI. Perspectives.....	75
VII. Bibliographie	
VIII. Annexes	

Résumé et mots clés

Liste des abréviations :

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Anti-H₁ :Antihistaminiques H₁

ARIA :Allergic Rhinitis an its Impact on Asthma

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ASLO : Antistreptolysine O

Bim :BCL-2-interacting mediator of cell death

CD4 :Cluster de différenciation 4

CL : Cellules de Langerhans

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules Présentatrice d'Antigène

CRP : Protéine C réactive

DA : Dermatite atopique

EAACI : Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique

ECRHS :European Community Respiratory Health Survey

ECF-A :Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxix

EFA : European federation of allergy and airways diseases patients associations

EPS : Electrophorèse des protéines sériques

FcεRI :High-Affinity IgE Receptor

FcεRII :Low-Affinity IgE Receptor

FNS : Formule Numération sanguine

Foxp3+ : Forkhead box P3

GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

HEPA :High efficiency particulate air

HLA: Human Leucocyte Antigen

HUG: Hopital universitaire de Genève

IC : Intervalle de confiance

IFN γ : Interféron γ

IgE : Immunoglobuline E

IL : Interleukine

ITA : Immunothérapie allergénique

ITAM :Immunoreceptor tyrosine-based activation motif

ITO : Immunothérapie par voie orale

ITSC : Immunothérapie sous-cutanée

ITSL : Immunothérapie sublinguale

LAG-3 :Lymphocyte activation gene-3

LB :Lymphocyte B

LT :Lymphocyte T

LTs : Leucotriènes

MBP :Major Basic Protein

Nrp-1 :Neurophiline-1

nTreg :Lymphocytes Treg naturels

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

P:Chi 2

PAF: Platelet Activating Factor

PGs: prostaglandines

RA : Rhinite allergique

SIN : Stéroïdes intranasaux

TCR: Récepteur du lymphocyte T

TGF- β : Facteur de croissance transformant bêta

Th1 :Lymphocytes T helper de type 1

Th2 :Lymphocytes T helper de type 2

TLR : Toll like receptors

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VRS : Virus respiratoire syncytial

VS : Vitesse de sédimentation

WAO : Organisation mondiale de l'allergie

Liste des tableaux

Tableau 01 :Classification de la rhinite allergique selon le dernier consensus ARIA.....	31
Tableau 02 :Les valeurs normales des résultats de la formule sanguine	53
Tableau 03 :Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	55
Tableau 04 :Répartition de la population étudiée selon la moyenne d'âge.....	56
Tableau 05 :Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.....	58
Tableau 06 :Répartition des patients selon les manifestations allergiques de sévérité modéré.....	58
Tableau 07 :Répartition des patients selon les manifestations allergiques de sévérité intense.....	59
Tableau 08 :Répartition des résultats de tests cutanés selon les manifestations allergiques.....	60
Tableau 09 :Répartition de la population étudiée selon les résultats d'IgE totales.....	60
Tableau 10 :Répartition de la population étudiée selon les résultats des neutrophiles.....	61
Tableau 11 :Répartition de la population étudiée selon les résultats des lymphocytes.....	63
Tableau 12 :Répartition de la population étudiée selon les résultats des éosinophiles.....	63
Tableau 13 :Répartition de la population étudiée selon les résultats des basophiles.....	64
Tableau 14 :Répartition des patients selon les résultats de la CRP.....	65
Tableau 15 :Répartition des patients selon les résultats de la VS.....	66
Tableau 16 : Répartition des patients et des témoins selon les résultats d'EPS.....	68
Tableau 17 : Répartition des patients et des témoins selon les résultats de l'ASLO.....	70

Tableau 18 : Répartition des différents paramètres selon le nombre de manifestations cliniques	71
---	----

LISTE DES FIGURES

Figure 01 :Epidémiologie de l'allergie en France.....	04
Figure 02 :Schéma détaillé des mécanismes d'hypersensibilité.....	06
Figure 03 :Schéma d'immunoglobulineE.....	18
Figure 04 :Cytokines et médiateurs du mastocyte et du basophile.....	21
Figure 05 :Représentation schématique du mécanisme de l'allergie.....	22
Figure 06 :Mécanisme de dégranulation des mastocytes et des basophiles pendant la réaction allergique.....	26
Figure 07 :Balance lymphocytes effecteurs et régulateurs.....	28
Figure 08 : Dépôt du sérum	46
Figure 09 : Profil normal d'EPS	46
Figure 10 : Profil inflammatoire aigu d'EPS.....	47
Figure 11 : Profil inflammatoire chronique d'EPS	47
Figure 12 : Profil inflammatoire chronique évolutif d'EPS	48
Figure 13 : Absence d'agglutination d'ASLO	49
Figure 14 : Agglutination et présence d'anticorps ASLO dans les puits 2-3-4.....	50
Figure 15 : Absence d'agglutination de CRP	51
Figure 16 : Présence d'agglutination de particules de CRP dans le puit 4.....	51
Figure 17 : Portoir à 12 pipettes pour la VS	52
Figure 18 : Répartition de la population étudiée selon le sexe	55

Figure 19 : Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.....	57
Figure 20 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques de sévérité modérée.....	58
Figure 21 : Répartition des patients selon les manifestations allergiques de sévérité intense.....	59
Figure 22 :Répartition de la population étudiée selon les résultats d'IgE totales.....	61
Figure 23 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des neutrophiles.....	62
Figure 24 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des lymphocytes....	63
Figure 25 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des éosinophiles....	64
Figure 26 :Répartition de la population étudiée selon les résultats des basophiles.....	65
Figure 27 :Répartition des patients selon les résultats de la CRP.....	66
Figure 28 :Répartition des patients selon les résultats de la VS.....	67
Figure 29 :Répartition des patients et des témoins selon les résultats d'EPS (albumine)	68
Figure 30 :Répartition des patients et des témoins selon les résultats d'EPS (alpha 1 globuline).....	69
Figure 31 :Répartition des patients et des témoins selon les résultats d'EPS (gamma globuline).....	69
Figure 32 :Répartition des patients selon les résultats d'ASLO.....	70

Introduction :

Au cours de la dernière moitié du XX^{ème} siècle dans de nombreux pays industrialisés, une augmentation de la prévalence des pathologies atopiques a été observée, incluant l'asthme, la rhinite et l'eczéma allergique. Bien que les phénomènes atopiques aient une part génétique indéniable, celle-ci ne peut pas expliquer à elle-seule une augmentation aussi rapide de la prévalence d'une pathologie. Des modifications environnementales sont donc cruciales dans la survenue de l'accroissement de cette maladie, aujourd'hui classée au 4^{ème} rang mondial par l'OMS, puisque près d'un enfant sur trois souffre d'allergie de nos jours.

La théorie hygiéniste formulée par Strachan en 1989 reporte une relation inverse entre la taille de la famille et le développement de désordres atopiques. Il propose ainsi qu'une plus faible incidence d'infections dans la jeune enfance, transmises par des contacts avec des frères et sœurs plus âgés ou acquises juste après la naissance, pourrait être la cause de la hausse des allergies.

Par la suite, le concept a été repris par de nombreux spécialistes, et a évolué vers la notion que la baisse de l'exposition microbienne est le facteur causal majeur dans l'augmentation des phénomènes atopiques. De nombreux facteurs qui auraient pu donner lieu à une altération de l'exposition microbienne ont été examinés, comme la nourriture, les antibiotiques, les vaccins, les pratiques d'accouchement, ainsi que les facteurs indirects tels que le déménagement de la ferme à la vie urbaine.[1].

Dans ce présent travail, nous étudierons dans un premier temps les mécanismes précis de l'allergie, puis dans un second temps l'impact des infections sur le déclenchement des manifestations de l'allergie chez les individus atopiques.

I.Rappel bibliographique :

I.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 pollens.

En 1872Wyman, met l'accent sur les prédispositions familiales du rhume des foins dû aux pollens. Au début du 20ème 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 «allergologique ».

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 » et 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.

En 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 réaginique) 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 tuberculique) 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».

En 1968, la conférence de l'OMS de Lausanne, officialise la découverte d'une cinquième classe d'immunoglobuline sérique humaine sous le nom d'IgE[2.3.4].

En 2003, l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI) composée de spécialistes reflétant l'opinion consensuelle sur l'allergie et regroupant les différentes spécialités cliniques et fondamentales ayant trait à l'allergie, propose une révision de la nomenclature des réactions

allergiques et apparentées pouvant être utilisée indépendamment de l'organe cible ou de la tranche d'âge des patients [5].

I.2.Epidémiologie :

Selon les estimations de l'EAACI, les maladies allergiques affectent aujourd'hui la vie de plus d'un milliard de personnes dans le monde. Leur prévalence devrait atteindre jusqu'à 4 milliards en 2050[6].De même, l'Organisation mondiale de la santé (OMS)estime qu'en 2050, la moitié de la population mondiale sera concernée par l'allergie. L'OMS place les allergies au 4^{ème} rang des maladies chroniques dans le monde après le cancer, les maladies cardiovasculaires et le sida [7]. .L'Organisation mondiale de l'allergie (WAO) estime entre 10 et 40% la prévalence globale de l'allergie selon les pays [8].

En Europe, environ 150 à 200 millions de personnes ont une allergie, soit près de 40% de la population (9-10). Selon l'EAACI, 25% des enfants en âge scolaire en Europe souffrent d'allergie (11). L'EFA (European federation of allergy and airways diseases patients associations) estime qu'en 2025, si la situation ne change pas, 1 personne sur 2 en Europe sera atteinte d'allergie(12) .En France, selon le dernier rapport de l'association Asthme et Allergies, publié en mars 2017 à l'occasion de la journée française de l'allergie, 25% de la population française souffrirait des allergies respiratoires. D'autre part, selon ce même rapport, 30% de la population française serait affectée par unemaladie allergique, contre seulement 2-3% il y a 50 ans(Fig.1)[7].



Figure 1. Epidémiologie de l'allergie en France[12].

Au cours des 50 à 60 dernières années la prévalence de l'asthme, de la rhinite allergique et de la dermatite atopique, a augmenté dans de nombreux pays occidentaux. Actuellement la prévalence de ces maladies semble se stabiliser et avoir atteint un plateau dans certains pays industrialisés. En revanche dans les pays en voie de développement, et en particulier dans les zones urbaines, où la hausse des allergies n'a été décrite que plus récemment, la prévalence continue de progresser. L'allergie alimentaire, semble avoir augmenté que plus récemment au cours des 10 à 20 dernières années, notamment dans les pays industrialisés. Ainsi, dans les pays occidentaux après la vague des allergies respiratoires, on assisterait actuellement à la vague des allergies alimentaires [7,11, 12].

En Algérie, les allergies représentent une lourde charge pour le système national de santé, et pour les affections les plus fréquentes on cite l'allergie de pollen qui peut engendrer un rhume, dont elle touche 25% de la population algérienne, également la rhinite qui vient en première position des maladies allergiques en Algérie et la rhino-conjonctivite allergique qui représente de 5 à 10 % des consultations médicales, ainsi que l'asthme qui vient en troisième position des allergies les plus Répondues en Algérie [13].

I.3.Définitions:

I.3.1.Hypersensibilité : C'est une réponse anormale et excessive vis- à- vis d'une substance étrangère (antigène) qui ne s'accompagne d'aucune manifestation chez des individus normaux, et qui peut apparaître même à des doses très faibles.

Selon le mécanisme, on différencie hypersensibilité allergique (immunologique) de l'hypersensibilité non allergique (intolérance).

I.3.2.Allergie : du grec allos - autre - et ergos –action ; est une réaction inadaptée, exagérée 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.

I.3.3.Atopie : c'est le terrain génétique, la capacité héréditaire à développer des réactions allergiques par production d'anticorps particuliers de type IgE au contact d'une substance le plus souvent banale entrant au contact des muqueuses ou de la peau.

I.3.4.Allergène : c'est un antigène capable, chez certains individus prédisposés et/ou dans un environnement favorable, d'induire des réponses immunes de type allergique.

I.3.5.Sensibilisation : c'est une réponse IgE-dépendante contre des allergènes sans référence à la présence de symptômes cliniques. [14] [15]

I.4.Classification des hypersensibilités :

Depuis 1968, la classification de GELL et COOMBS(Voir annexe 01)classe les réactions d'hypersensibilité en 4 types en fonction des mécanismes immunologiques.

Cependant, depuis la révision de la nomenclature del'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) de 2001, validée par l'Académie américaine d'allergologie asthme et immunologie clinique en 2004, cette classification a été remise en question, notamment en raison de l'avancée des connaissances immunologiques depuis 40 ans [16].

Ainsi, la nouvelle nomenclature se fonde sur la physiopathologie et les manifestations cliniques (figure 2) [17].

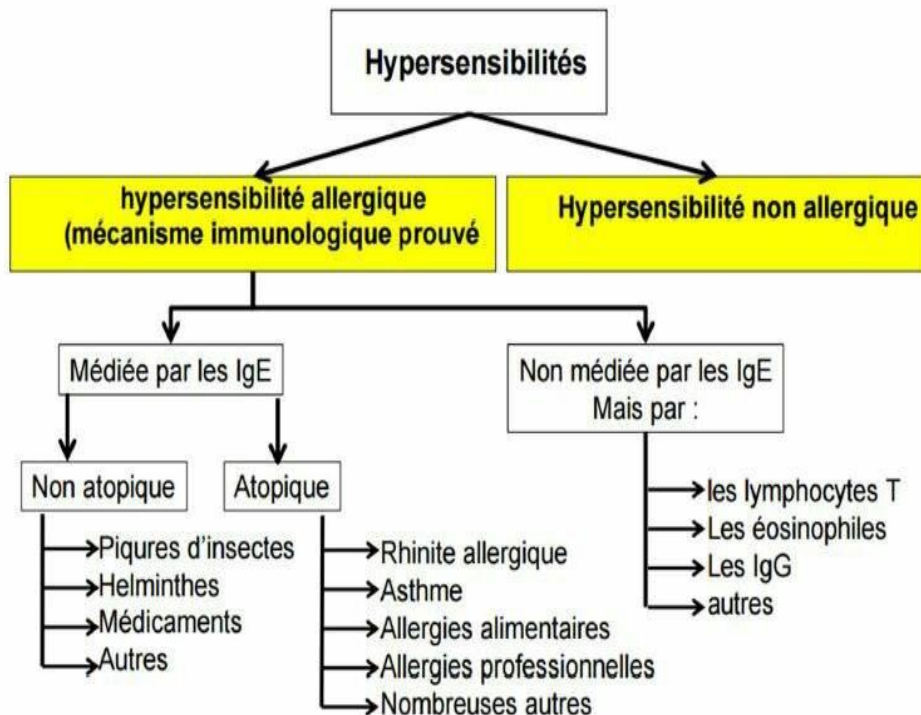


Figure 2. Schéma détaillé des mécanismes d'hypersensibilité[17].

I.5.Facteurs favorisant le développement d'une allergie :

la prévalence et la sévérité des maladies allergiques ne cesse d'augmenter de façon exponentielle et sont reconnues par l'organisation mondiale de la santé comme des problèmes de santé publique majeurs, des facteurs à la fois personnels (predisposition génétique) et/ou liés à l'environnement jouent un rôle essentiel dans leurs genèses

I.5.1.Facteurs génétiques:

Des études récentes suggèrent des associations fortes entre certains variants HLA des cellules présentatrices d'antigène telles que les cellules dendritiques et le développement de la sensibilisation allergénique [18]. De plus, une région du chromosome 11 (C11orf30-LRRC32), déjà associée à la dermatite atopique a été récemment reliée aux concentrations sériques en IgE totales chez des asthmatiques [19].

L'expression du locus C11orf30 a aussi été positivement corrélée à la fréquence de la polysensibilisation dans l'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) [20]. La méthylation des locus riches en sites CpG au niveau des polynucléaires éosinophiles a par ailleurs été montrée différente entre des patients asthmatiques présentant des concentrations sériques élevées en IgE totales et des sujets sains [21].

Les études de cohortes de naissances en population générale indiquent que 39 à 67% des nouveau-nés ont une mère et/ou un père atteint d'une maladie allergique et que 4 à 10% ont une double hérédité parentale [22,23].

De nombreuses études épidémiologiques [24] ont relié les antécédents parentaux de maladies allergiques à une sensibilisation allergénique chez les descendants, avec parfois des associations statistiques plus fortes lorsque les deux parents sont concernés [25].

Certaines équipes ont aussi tenu compte des antécédents de maladie allergique dans la fratrie. L'hérédité parentale serait de plus un facteur de risque de multi sensibilisation parmi les enfants sensibilisés [26]. Les antécédents maternels des maladies allergiques semblent plus délétères que les antécédents paternels [27], bien que l'inverse ait aussi été ponctuellement montré [27, 28]. Les concentrations en IgE totales dans le sang du cordon sont également plus élevées [29]. Une étude a par ailleurs révélé une synergie entre les antécédents maternels et le sexe féminin de l'enfant [30]. Néanmoins, le potentiel biais de classification a été mis en avant lors du suivi de la cohorte prospective de naissances MAS (Multicenter Allergy Study) : les parents

s'attribueraient davantage de maladies allergiques face au développement de maladies allergiques chez leurs enfants [31].

I.5.2.Facteurs environnementaux :

Le Tabac :

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques de la fumée de tabac (anthracène, pyrène, phénanthrène, fluoranthène, etc.) sont à l'origine d'une réponse immunitaire allergique aux immunoglobulines E (IgE) [32]. Cela a été évalué dans un premier temps sur la pénétration trans-épithéliale d'allergènes majoritairement impliquée dans les réactions allergiques. Il a été montré que l'exposition à la fumée de cigarette à différentes concentrations, entraîne une diminution de la résistance trans-épithéliale, ce qui favorise la pénétration des allergènes au travers de cet épithélium. Cet effet est observé pour de faibles concentrations de fumée de cigarette, en relation avec un endommagement de la barrière épithéliale. La quantité d'allergène qui passe est physiologiquement pertinente, car capable d'induire une histamino-libération par des basophiles circulants. Un autre mécanisme a été évoqué qui montre que les cellules dendritiques [33], qui sont des cellules présentatrices d'antigène, subissent une augmentation de leur maturation et de leur activation ce qui leur confère une capacité accrue à capturer et transporter les allergènes. L'inhalation concomitante de cette fumée de cigarette active les cellules dendritiques et induit une inflammation allergique des voies aériennes.[34] ainsi, le tabagisme passif augmente clairement le risque de sensibilisation allergénique chez l'adulte [35,36] comme chez l'enfant [37,38], parfois exclusivement lorsque la mère fume de façon régulière [38].

Le lait maternel :

La contribution de l'allaitement à la prévention des pathologies allergiques a été fortement discutée [39].

Certaines études tendent à montrer son effet protecteur, particulièrement chez les enfants montrant une atopie, de nombreuses molécules immuno-actives ont été trouvées dans le lait maternel. La plupart des études menées à ce jour étaient principalement axées sur le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et l'interleukine-10 (IL-10). Parce que ces cytokines dites tolérogéniques sont prédominantes dans le lait maternel, elles pourraient contribuer à induire un état de tolérance face à certains allergènes [40] alors que d'autres études laissent sous-entendre que la présence d'allergènes alimentaires dans le lait maternel pourrait contribuer à la

sensibilisation dite occulte du bébé à certains aliments [41]. Il existe plusieurs cas répertoriés d'enfants réagissant à la consommation d'un aliment alors qu'ils n'y ont jamais été exposés auparavant [42].

L'alimentation est un aspect important du mode de vie et joue un rôle dans la prévention des allergies [43]. C'était une pratique courante pour une période de temps de recommander aux mamans l'élimination de certains aliments ainsi appelés "aliments allergènes" pendant la grossesse et l'allaitement en tant que mesure primaire de prévention des allergies [44]. Dans une autre étude, Morales et Al Ont découvert qu'il n'y a pas d'association entre les concentrations d'acide arachidonique, acide docosahexaénoïque et n-3 total dans le colostrum et le risque des manifestations allergiques [45]. Soto-Ramirez et al suggèrent que des niveaux élevés d'AGPI n-6 totaux dans le lait maternel ont été associés à un risque plus élevé d'asthme allergique, tandis que des niveaux élevés d'AGPI n-3 totaux étaient associés à un moindre risque d'atopie. Furuholm et al, ont enquêté sur le rôle de la supplémentation en acides gras n-3 chez la femme enceinte dans la prévention du développement des allergies [46].

La pollution atmosphérique :

L'incidence des maladies allergiques a augmenté dans la plupart des pays industrialisés. L'exposition chronique aux particules de la pollution atmosphérique, produites en grande partie par la circulation automobile, est l'un des facteurs incriminés dans l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques respiratoires [47, 48]. Les polluants atmosphériques les plus abondants en milieu urbain sont les particules diesel, les oxydes d'azote et l'ozone.

Le diesel, provient des moteurs de type diesel, dont la combustion produit des oxydes d'azote, des précurseurs d'ozone et des suies sous forme de microsphères de carbone agrégées les unes aux autres.

Les particules diesel (PDi) exercent un effet adjuvant sur le développement et l'intensité des réponses inflammatoires allergiques. Elles favorisent la production de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules épithéliales respiratoires et immunitaires, et interviennent à différentes étapes de la cascade allergique. Ainsi, elles augmentent la production d'IgE par les lymphocytes B humains cultivés en présence d'IL-4.

Les particules diesel augmentent également l'adhérence des polynucléaires éosinophiles humains aux cellules épithéliales nasales, et induisent leur dégranulation [49].

L'ozone, est retrouvé dans l'air ambiant et provient des réactions photochimiques impliquant les rayons solaires ultraviolets et les mélanges de dioxyde d'azote (NO₂) et d'hydrocarbures produits par les véhicules à moteurs et les industries. Un des effets les plus importants de l'ozone est probablement l'aggravation de l'inflammation chronique des voies aériennes [50], L'exposition à l'ozone augmente la réponse immédiate et retardée à l'allergène chez les sujets asthmatiques [51,52]. Il induit également une augmentation de la production intracellulaire de dérivés oxygènes et de la perméabilité des cellules épithéliales, qui pourraient favoriser la pénétration des allergènes inhalés dans la muqueuse respiratoire et la production de cytokines inflammatoires.

Le dioxyde d'azote, produit par les véhicules à moteur et l'industrie, c'est un précurseur de la pollution photo-oxydante, dont les effets sur la santé sont principalement dus à la formation d'ozone. La production de dérivés oxygénés induite par ce polluant participe à l'augmentation du stress oxydant au niveau de la muqueuse respiratoire et entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires [53].

Le Stress et l'incidence des maladies allergiques :

Les observations cliniques impliquant les effets indésirables du stress psychologique sur l'activité de la maladie chez les patients allergiques est étayée par des études qui ont montré que les réponses allergiques peuvent être modulées par l'humeur et les facteurs de stress psychologique, différentes études ont montré que les effets des événements de vie négatifs et les troubles de l'humeur actuels étaient associés à une augmentation du taux de l'admission pour l'asthme allergique [54].

Une autre étude a montré une amélioration des réponses inflammatoires allergiques, il s'agissait d'évaluer le niveau d'éosinophiles dans les expectorations de 20 étudiants en bonne santé après une provocation allergénique [55]. Bien qu'il y avait aucune différence de base avant la provocation par l'antigène et l'exposition au stress élevés (au cours des examens finaux). Les taux d'éosinophiles dans le sang étaient significativement plus élevés avant et après l'épreuve lors des examens finaux par rapport aux échantillons de mi-semestre. ainsi, Diverses études animales et humaines ont montré un lien entre le stress maternel et la dysrégulation immunitaire chez les enfants [55.56].

Wright et ses collègues ont signalé qu'une augmentation de stress dans la petite enfance était associée à un profil immunitaire atopique chez les enfants prédisposés [57]. Ces résultats

indiquent un potentiel significatif de l'effet du stress psychologique sur le développement ultérieur de l'allergie. Ces études et d'autres confirment le rôle important du stress dans l'exacerbation des maladies allergiques [58]

Hygiène :

Des scores d'hygiène élevés semblent être associés à des sifflements (type asthme) et de l'eczéma chez les enfants entre 30 et 42 mois. Les enfants dont le lavage des mains et du visage ainsi que le nombre de bains et douches sont très fréquents développent plus de symptômes asthmatiques et d'eczéma que les enfants ayant un niveau d'hygiène moins élevé. Ceci peut s'expliquer par de moindres contacts avec des agents infectieux, ce qui rejoint la théorie hygiéniste [59]

Hypothèse hygiéniste :

À la naissance, le système immunitaire est en effet orienté vers une réponse de type TH2. Face à une diversité microbienne dès le plus jeune âge, cette polarisation se déplace vers une réponse de type TH1 qui agit en inhibant la TH2. En l'absence d'infections répétées dans un environnement trop propre ; le système immunitaire maintient une réponse de type TH2, stimulant la production d'IgE et d'éosinophiles via les cytokines IL-4 et IL-5 [60]. Ceci a été l'un des mécanismes immunologiques proposés pour expliquer l'hypothèse hygiéniste qui repose principalement sur :

L'environnement rural :

Les enfants ayant grandi en milieu rural apparaissent moins souvent sensibilisés aux allergènes (aux pneumallergènes principalement) [61,62], avec des associations plus fortes en cas d'évolution en milieu rural dès la vie fœtale [63] ou les premières années de vie [64]. Un gradient croissant de prévalence de sensibilisation aux pneumallergènes suivant le niveau d'urbanisation du lieu de vie a même été récemment décrit [65]. Des associations plus fortes chez les femmes [66] ou lorsque la mère a travaillé à la ferme pendant la grossesse ont été rapportées [67]. De plus, les concentrations en IgE dans le sang de cordon sont plus faibles en cas de contact avec des animaux de ferme ou du foin pendant la grossesse

La taille de la famille :

Strachan considère qu'avoir des frères et sœurs plus âgés permet de limiter le risque de développement d'allergies [68].

Cet effet semble maximal si l'ordre dans la fratrie est élevé. En d'autres termes, plus la famille est grande, moins les derniers-nés ont des risques de développer des allergies. Cependant la fréquentation d'une garderie qui représente une situation propice aux infections pendant la petite enfance, a aussi été inversement associée au développement de la sensibilisation atopique, à la fièvre des foins et à l'asthme [69]. Des études ont fait ressortir que la fréquentation de la garderie était associée à l'augmentation des infections respiratoires tôt dans l'enfance, incluant des épisodes de sibilances avant l'âge de trois ans [70] Selon certains auteurs il existerait maintenant des évidences qu'entrer tôt en garderie réduirait le risque d'allergie et d'asthme plus tard dans l'enfance [71].

Toutefois, les études suggèrent que des facteurs additionnels, possiblement d'ordre génétique, influenceraient la relation entre la fréquentation de la garderie et le risque de sibilance.[72],

L'utilisation des antibiotiques :

L'exposition aux antibiotiques très tôt dans la vie peut augmenter le risque de pathologies atopiques en altérant l'exposition microbienne. Une compréhension plus précise est que la flore commensale, particulièrement la flore gastro-intestinale, est importante pour le développement d'un système immunitaire sain avec une bonne résistance à la sensibilisation allergique. Lors d'une étude conduite en 2010 sur 3306 enfants pendant la première année de vie, les chercheurs ont tenté de «démêler» le rôle des infections et de l'usage des antibiotiques dans le développement des allergies [73].

Pendant la première année :

- 43% des enfants ont été exposés à des antibiotiques
- 32% des enfants ont eu au moins une infection ORL (pneumonie, bronchite, otite) L'étude indique que l'association entre l'usage précoce d'antibiotiques et le développement de pathologies allergiques peut en partie être expliquée par les infections respiratoires pendant la première année [74].

La vaccination :

De nombreuses études ont été réalisées pour connaître l'influence de la vaccination sur le développement ultérieur d'allergies. Bien qu'elles amènent à des résultats souvent contradictoires, la plupart s'accordent à dire que le bénéfice apporté par la vaccination, tant d'un point de vue santé publique que pour la santé d'un individu seul, est largement supérieur au risque de voir développer une allergie à cause de cette même vaccination [75].

La flore bactérienne intestinale :

Des études épidémiologiques récentes suggèrent que la composition de la flore intestinale doit faire l'objet d'un intérêt particulier, car elle fournit une source majeure et précoce de stimulation immunitaire, ce qui apparaît comme un pré-requis pour le développement d'une tolérance envers les allergènes.

Au cours d'une méta-analyse, 14 études mettent en avant une relation entre la composition de la flore intestinale et la sensibilisation allergique [76]. Parmi les bactéries, trois groupes se distinguent :

- Les *lactobacilles*, ayant des effets différents selon les souches. La plupart semble favoriser les réponses de type TH1, certaines favorisent les réponses de type TH2 et d'autres permettent de réguler à la baisse les deux types de réponses en potentialisant les T-reg.
- Les *bifidobactéries* semblent posséder des propriétés équivalentes aux lactobacilles.
- Le groupe constitué d'*enterobactéries*, *staphylocoques* et *clostridium* est quant à lui potentiellement associé à des allergies.

Outre la composition de la flore intestinale, les six premiers mois de vie correspondent à une fenêtre au cours de laquelle le système immunitaire s'éduque en partie grâce au microbiote. Pendant cette période, la maturation n'est pas encore complète et il se construit une tolérance envers l'alimentation et les antigènes microbiens. La flore intestinale initiale du nouveau-né est directement en relation avec la flore vaginale de sa mère ; l'observation de l'allergie à l'âge de cinq ans est plus fréquente chez les enfants dont les mères avaient une flore riche en staphylocoques pendant leur grossesse ou avaient reçu des traitements antibiotiques [77]. Ceci est un argument supplémentaire en faveur des relations très étroites entre la flore intestinale et la prévention des allergies

ainsi, dans le cas d'un accouchement par césarienne, l'enfant est colonisé non pas par les bactéries du périnée et du vagin de la mère mais par celles de l'hôpital et de la peau. Une colonisation initiale par de « mauvais » micro-organismes peut potentiellement avoir des effets néfastes à long terme sur le système immunitaire (développement d'asthme, d'eczéma...).

La flore intestinale est donc un facteur très important dans la mise en place précoce et future du système immunitaire. De nombreuses études cherchent à savoir si ce microbiote acquis de

manière précoce peut être modifié par la suite, grâce à des prébiotiques et probiotiques. Les premiers essais d'utilisation de probiotiques pour traiter l'allergie ont été réalisés en 1994 : chez des étudiants volontaires mangeant du yoghourt, une diminution du taux des IgE et une réduction des manifestations allergiques avaient pu être observées et, depuis, plusieurs essais ont pu confirmer que l'ingestion de produits laitiers fermentés pourrait influencer favorablement le cours de la maladie allergique [78].

Les infections virales :

Beaucoup d'enfants infectés par le virus respiratoire syncytial (VRS) avant deux ans développent des symptômes bronchiques des voies aériennes basses, dont 1 à 2% sont admis à l'hôpital pour bronchiolite.

Il apparaît une relation très forte entre la bronchiolite sévère à VRS pendant la première année et l'asthme et la sensibilité allergique à l'adolescence [79].

Le mécanisme est cependant mal connu, deux hypothèses sont mises en avant :

- Le VRS favorise les réactions de type TH2, via une surexpression d'IL-4.

-Il existe un « manque » génétique associé à un retard de maturation des TH1, ce qui pourrait souligner une susceptibilité aux allergies et au développement d'une infection sévère au VRS, sans qu'il existe de lien de cause à effet entre les deux pathologies.

-Ainsi les infections virales pendant l'enfance n'offrent pas une conclusion plus aisée que les infections bactériennes au sens large du terme, ne protègent pas nécessairement du développement ultérieur d'allergie [80].

Les infections parasitaires :

Le plus grand argument contre la théorie hygiéniste est la forte corrélation négative entre l'infestation par les helminthes et le développement des allergies. Les helminthiases (ankylostomes, schistosomes...) sont en effet de puissants moteurs de réponses TH2 : une infection parasitaire est combattue par les mêmes systèmes immunitaires que ceux concourant au développement des allergies, il paraît donc paradoxal qu'une infection parasitaire protège du développement ultérieur d'allergies. Les études réalisées sur les helminthes amènent à des résultats contradictoires selon la chronicité de l'infection. En effet une infection chronique stimule la différenciation des lymphocytes T-reg, ce qui diminue les risques potentiels d'allergies, alors qu'une infection aiguë stimule la différenciation des lymphocytes vers un phénotype TH2, augmentant les phénomènes atopiques. Une infestation par *Trichuris suis* semble

être un traitement efficace et sûr dans les désordres immunologiques, par un potentiel anti-inflammatoire. De même, une infestation dermatologique par *Necator americanus* sur des modèles animaux d'allergie et d'asthme semble bénéfique et est actuellement à l'étude chez l'homme [81].

Facteurs hormonaux :

Sexe :

L'impact du sexe sur la sensibilisation allergénique est très bien documenté.

Les garçons apparaissent plus fréquemment sensibilisés [82, 83,84] aux trophallergènes [85, 86,87] et aux pneumallergènes [88]. La majoration du risque de sensibilisation serait plus forte chez les plus jeunes enfants [89,90]. De plus, le sexe masculin a été associé à des concentrations sériques plus élevées en IgE totales dans l'enfance [91], parfois uniquement en cas d'antécédents maternels de maladie allergique [92]. La multi-sensibilisation serait, mais pas toujours [93], plus fréquente chez les garçons [94]. Avec l'âge, cette tendance s'inverse avec une prédominance féminine (*sexe ratio* M/F à 0,4) présentant des concentrations sériques plus élevées en IgE totales [95].

Les Perturbateurs endocriniens :

Différentes études montrent que les perturbateurs endocriniens (PE) agissent sur l'homme, à partir de l'âge gestationnel en passant par l'adolescence jusqu'à un âge avancé, et peuvent être considérés comme d'importants facteurs qui contribuent au développement de maladies inflammatoires, en particulier les maladies allergiques [96].

*le bisphénol A (BPA) qui est présent dans le plastique de polycarbonate et les résines époxydes est utilisé dans la production de chlorure de polyvinyle [97]. La principale voie d'exposition du BPA est la voie orale [98]. Une enquête épidémiologique chez une population adulte décrit un potentiel lien entre l'exposition à des polluants environnementaux tel que le bisphénol A et l'occurrence des maladies allergiques.

Le BPA a récemment révélé un fort potentiel perturbateur entraînant le dérèglement des réponses immunitaires associé à un défaut de maturation des cellules dendritiques ce qui affaiblit les fonctions protectrices et régulatrices des cellules épithéliales conduisant à une détérioration des réponses tolérogènes. De plus, l'exposition au BPA peut moduler la réaction allergique en augmentant la sécrétion d'IL-4 [99,100].

D'une autre part, le BPA est connu pour être un xénoestrogène car il interagit avec les récepteurs aux œstrogènes (ER). Des études suggèrent que les œstrogènes ont des effets sur les DCs en augmentant la production de cytokines inflammatoires et en favorisant l'activation des lymphocytes T ce qui améliore la maturation des lymphocytes B et la production des anticorps [100].

Les phtalates sont des diesters synthétiques qui sont produits en grandes quantités et sont utilisés comme agents plastifiants.

L'utilisation de phtalates dans la fabrication de matériaux en PVC et d'autres produits de consommation a été fortement soupçonnée d'être associée à l'augmentation rapide de plusieurs maladies inflammatoires chroniques [101], y compris l'allergie chez les enfants. Des études ont montré que le phtalate de di-isononyle améliore l'expression locale des récepteurs des protéines impliquées dans l'infiltration de cellules présentatrices d'antigène, qui sont les premières à reconnaître les allergènes. Ces découvertes ont également suggéré que les mécanismes par lesquels les maladies allergiques sont exacerbées sont différents selon la substance chimique [102] enfin, si l'existence d'une relation entre ces substances chimiques et le développement des allergies est confirmée, il sera nécessaire de rechercher des méthodes préventives pour limiter leurs impacts [103].

I.6. Immunopathologie de l'allergie IgE-dépendente:

I.6.1. Les acteurs de l'allergie :

Les cellules présentatrices d'antigènes : CPA

Les CPA sont les cellules qui prennent en charge les antigènes et qui, après dégradation intracellulaire, les présentent à leur surface cellulaire sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II).

Les CPA peuvent être des cellules dendritiques, des macrophages activés ou des lymphocytes B activés.

Les cellules dendritiques sont les seules capables d'initier une réponse immunitaire adaptative aux antigènes qu'elles présentent. Les cellules dendritiques appartiennent à trois populations différentes : les cellules de Langerhans (peau et épithéliums muqueux), les cellules dendritiques

myéloïdes (tissus interstitiels, notamment le derme) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (organes lymphoïdes et sang) [104].

Les lymphocytes T et allergie IgE-dépendente :

Les lymphocytes T sont au coeur de la réponse immune adaptative.

Les lymphocytes T-helper ou auxiliaires sont reconnus par l'anticorps monoclonal CD4 Stimulés par un antigène, ils libèrent différents médiateurs : Interleukine 2 (IL2) qui entraîne la multiplication des autres T-helper et des T-cytotoxiques ; «B-cell growth factor» qui stimule la multiplication des lymphocytes B ; Interféron γ qui active les T-cytotoxiques et augmente la production d'anticorps par les lymphocytes B. Cette coopération lymphocytes T-Lymphocytes B essentielle pour la production d'anticorps.

Polarisation th2 :

La réponse Th2 est une des caractéristiques immunologiques essentielles chez les sujets atopiques. Ainsi, en réponse à l'exposition à des allergènes, on assiste à une sécrétion préférentielle, par les cellules T, des principaux inducteurs (cytokines IL-4, IL-5 et IL-13) de la sécrétion d'IgE par les lymphocytes. Ces cytokines jouent aussi un rôle dominant dans le déterminisme de la réponse des cellules CD4+ vers le type Th2. Le développement d'une réponse de type Th2 est certainement dépendant de la sécrétion d'IL 4 par les cellules T naïves elles-mêmes. On suppose cependant que les cellules T naïves sont soumises à des signaux émanant des CD qui, de façon analogue à l'IL-12 pour le type Th1, produisent une cytokine particulière et/ou une molécule d'adhésion capable d'induire une polarisation vers une réponse de type Th2 [105].

IgE et récepteurs d'IgE:

1. Immunoglobuline E (IgE) :

Elle est composée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Une région terminale (Fab) est spécialisée dans la reconnaissance d'un épitope spécifique de l'allergène tandis que la seconde région terminale (Fc) se lie avec une haute affinité à ses récepteurs présents à la surface cellulaire des mastocytes tissulaires, des basophiles circulants et d'autres cellules dont les

éosinophiles. L'IgE est dotée d'un domaine supplémentaire (CH4) au niveau de la région constante de la molécule. Ce domaine additionnel contribue à une modification de la conformation de la partie Fc de la molécule lui permettant de se lier aux récepteurs membranaires des mastocytes et basophiles. Alors que la demi-vie de l'IgE est de 2 à 3 jours dans le sérum, elle monte à plusieurs jours si elle est liée à ces récepteurs. L'IgE, comme les autres types d'anticorps, est présente physiologiquement dans le sang des individus sains (N=150 UI/ml). Chez les individus allergiques, les IgE sont en concentrations supérieures et, surtout, sont dirigées contre des allergènes spécifiques [106].

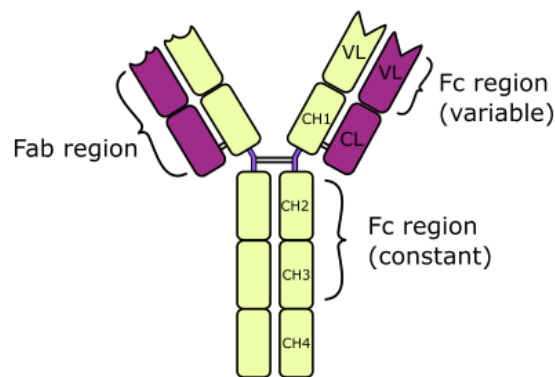


Figure 3.Schéma d'immunoglobulineE [107]

2. Récepteurs d'IgE :

L'activité de l'IgE dépend de sa capacité à se lier à un récepteur spécifique de la région Fc de la chaîne lourde ϵ ($Fc\epsilon R$). Deux classes de $Fc\epsilon R$ ont été identifiées, désignés $Fc\epsilon RI$ et $Fc\epsilon RII$.

Elles sont exprimées par divers types cellulaires et diffèrent par leur affinité pour l'IgE qui peut varier d'un facteur 1000.[106]

2.1 Récepteur de haute affinité $Fc\epsilon RI$:

Les mastocytes et basophiles expriment le $Fc\epsilon RI$ qui se lie à l'IgE avec une haute affinité.

La forte affinité de ce récepteur le rend capable de fixer l'IgE en dépit de la faible concentration de cette dernière. On a montré que 4 à 9.10⁴ molécules de $Fc\epsilon RI$ sont présentes sur un basophile humain. Un motif cytosolique du récepteur entre en interaction avec des tyrosines kinases qui assurent la transduction d'un signal d'activation vers la cellule [108].

2.2 Récepteur de faible affinité FcεRII :

L'autre récepteur de l'IgE, désigné FcεRII, possède une affinité pour l'IgE 1000 fois inférieure à celle de FcεRI. Il semble jouer un rôle dans la régulation de l'intensité de la réponse IgE. En effet, lorsque ce récepteur est bloqué par des anticorps monoclonaux, la sécrétion d'IgE par les plasmocytes diminue [108].

Les cellules effectrices :

1. Les mastocytes et basophiles :

Le mastocyte est la cellule la plus intimement liée à la notion d'allergie car elle est susceptible de résumer à elle seule les traits physiopathologiques essentiels de l'hypersensibilité immédiate:

Fixation d'IgE, activation par l'antigène, production et libération de médiateurs ayant un effet délétère sur les organes cibles que sont la peau, les vaisseaux ou les voies aériennes.

Le polynucléaire basophile partage de nombreuses propriétés avec le mastocyte et a beaucoup contribué à la compréhension des mécanismes de l'allergie. Il a longtemps été considéré comme une forme circulante de mastocyte, mais trouve, en fait, son origine dans une autre lignée cellulaire et peut lui aussi être présent dans les tissus.

Les mastocytes jouent un rôle primordial dans la phase initiale de la réaction allergique en libérant, après activation IgE-dépendante, les médiateurs responsables des premiers symptômes de l'hypersensibilité immédiate [109,110].

2. Les médiateurs :

Les basophiles et mastocytes constituent une des sources les plus importantes de médiateurs impliqués dans la réaction allergique. Il est habituel de distinguer les médiateurs préformés, stockés dans les granules cytoplasmiques et immédiatement disponibles en cas de dégranulation, et des médiateurs néo-synthétisés lors de l'activation cellulaire. Néanmoins, certaines substances d'origine mastocytaire comme les cytokines peuvent être générées sous les deux formes (Voir figure4).

2. a. Les médiateurs préformés :

Le mastocyte est capable de stocker dans les granules de nombreux médiateurs : histamine, protéoglycane, protéases neutres, hydrolases acides, métalloprotéases... Il représente, avec le basophile, le réservoir essentiel d'histamine de l'organisme ; chaque mastocyte en contient jusqu'à 3 ou 4 pg et chaque basophile environ 1 pg. L'histamine est stockée sous forme liée aux protéoglycane et à l'héparine pour les mastocytes et à la chondroïtine-4,6-sulfate pour les basophiles. Cette liaison est rapidement rompue lors des modifications ioniques et de la normalisation du pH, au cours de la dégranulation [111, 112, 113].

Les protéoglycane jouent également un rôle de stockage pour les protéases neutres comme la tryptase, la chymase et la carboxypeptidase. La tryptase est de loin la protéase quantitativement la plus représentée dans les mastocytes. Il s'agit d'un tétramère de 134 kDa qui représente la forme enzymatiquement active, spécifique des mastocytes et pour cela est utilisée comme marqueur tissulaire ou sérique.

2. b. Les médiateurs néo-synthétisés :

Les médiateurs néo-synthétisés sont peu spécifiques et essentiellement représentés par les produits du métabolisme des phospholipides par la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase. C'est l'activation IgE-dépendante qui conduit à la dégradation de l'acide arachidonique en métabolites connus pour leurs propriétés pro-inflammatoires.

Le produit majeur de l'action de la cyclo-oxygénase est la prostaglandine D₂ (PGD₂) alors que la lipo-oxygénase conduit essentiellement à la production de leucotriène C₄ (LTC₄) pouvant secondairement générer le LTB₄ et le LTD₄. Contrairement aux basophiles, les mastocytes produisent des quantités importantes de PGD₂ et LTC₄. La production par les mastocytes de PAF (platelet activating factor) a également été démontrée.

L'ensemble de ces médiateurs joue un rôle important dans les mécanismes de bronchoconstriction et dans la réponse inflammatoire. (Voir figure4)

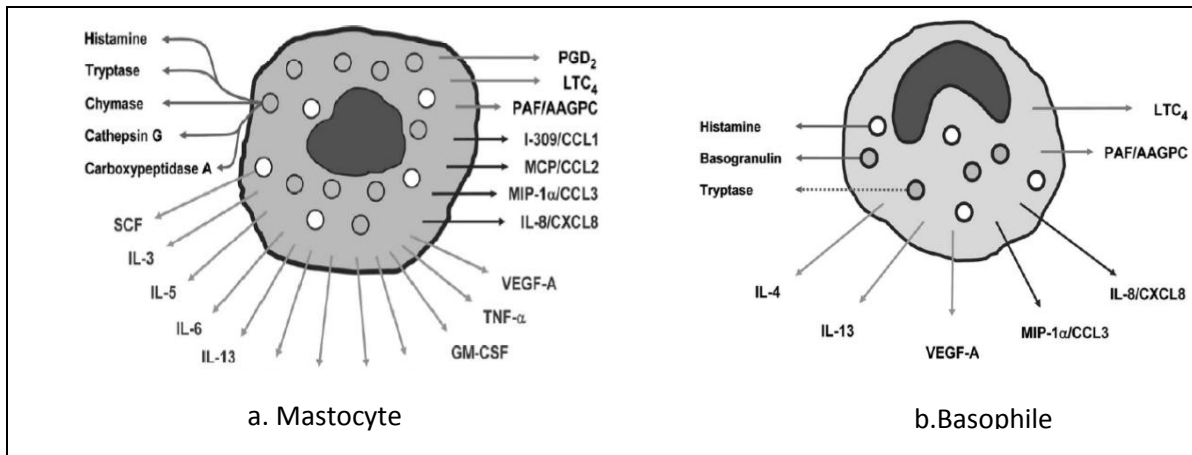


Figure 4. Cytokines et médiateurs du mastocyte et du basophile [114]

2. c. les cytokines :

L'activation des mastocytes humains, par le biais des IgE, induit également une production de nombreuses cytokines, conférant à cette cellule un rôle nouveau dans les processus de défense immunitaire et d'inflammation. La plupart des cytokines peuvent être synthétisées par des mastocytes humains en culture ou fraîchement isolés (IL-1, IL3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, TNF α). Plus récemment, il a été démontré la production d'IL8 et d'IL-13.

Ces cytokines, à l'état préformé dans le mastocyte, se retrouvent chez le sujet sain comme chez le malade asthmatique ou rhinitique. Néanmoins, il faut observer un immunomarquage accru pour l'IL-4 et un plus grand nombre de mastocytes stockant du TNF α chez le malade asthmatique. Les mastocytes pulmonaires humains expriment l'ARNm de l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6 et du TNF α , après activation IgE-dépendante et sous l'action du SCF (stem cell factor) [115].

Les éosinophiles :

Ils sont attirés sur les lieux de la réaction allergique par l'ECF-A (Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis) émis par les mastocytes. Ils sont caractérisés par leurs granules qui contiennent les protéines principales de la cellule MBP (Major Basic Protein) et protéine cationique, responsable de la toxicité de ce polynucléaire. Les éosinophiles sont retrouvés en abondance dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire des asthmatiques et leur nombre est corrélé avec la gravité de la maladie. Activés, ils libèrent les médiateurs contenus dans leurs granules, comme la MBP, ou synthétisés à partir des phospholipides membranaires, comme le PAF (Platelet

Activating Factor) ou les leucotriènes. L'éosinophile est étroitement lié à la phase tardive de la réaction et à l'hyperactivité bronchique [116].

Les monocytes et les macrophages :

La stimulation des monocytes sanguins et des macrophages alvéolaires par les allergènes spécifiques induit indirectement l'activation de ces cellules et la décharge des médiateurs pro-inflammatoires et spasmogènes (prostaglandines, leucotriènes, radicaux libres, IL-1) [116].

I.6.2.Mécanisme de la réponse immunitaire au cours d'une réaction d'hypersensibilité immédiate :

Au cours d'un contact avec un allergène (Voir figure 5), on distingue une phase de sensibilisation suivie d'une phase déclenchante [117] :

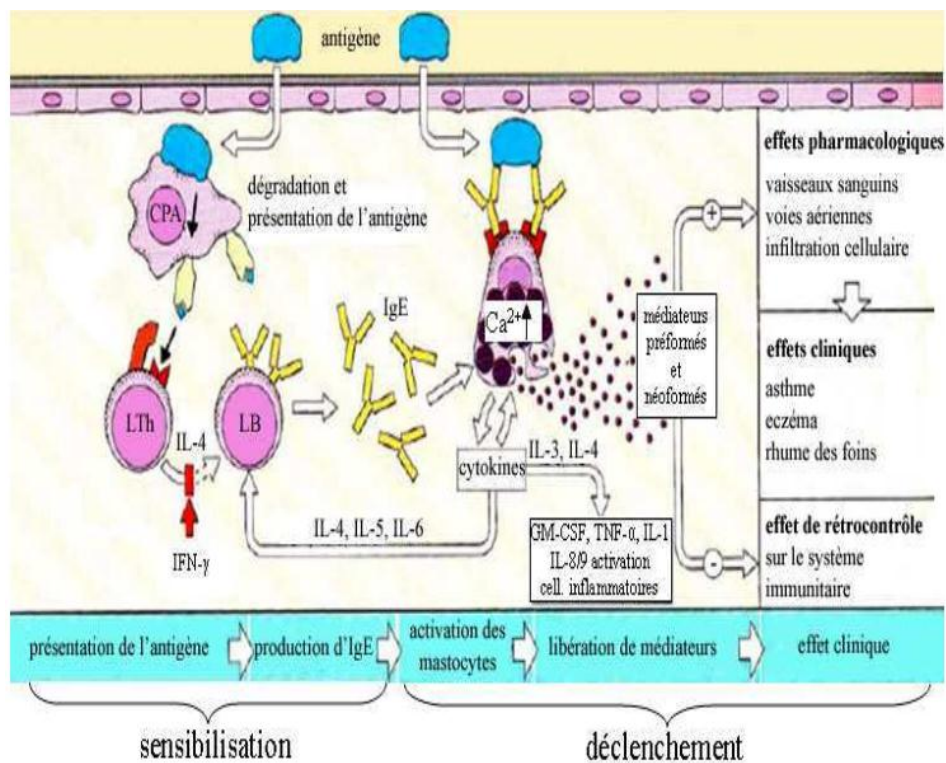


Figure 5.Représentation schématique du mécanisme de l'allergie[118].

1. Phase de sensibilisation :

La première étape est une étape de sensibilisation vis-à-vis d'un allergène. Elle est cliniquement muette.

Cette première étape peut avoir lieu pendant la vie intra-utérine (allergènes traversant la barrière placentaire). Elle survient le plus souvent pendant la petite enfance ; durant laquelle, les allergènes inhalés, ingérés ou injectés sont captés par les CPA puis présentés aux lymphocytes TCD4.

Au cours de cette phase la synthèse d'immunoglobulines spécifiques, de type IgE, sera alors initiée. Elle est classiquement divisée en trois étapes [119].

1.1.Capture de l'antigène :

Les antigènes qui pénètrent dans l'organisme sont captés par les CPA surtout les cellules dendritiques.

Lors du premier contact avec une substance immunogénique inconnue, l'internalisation par les CPA se fait très probablement par voie non spécifique. A ce stade, il n'existe pas encore, théoriquement, d'IgE spécifiques pour un allergène.

1.2.Migration des cellules présentatrices d'antigène :

La migration des CPA, particulièrement les cellules dendritiques (CD) et les cellules de Langerhans (CL), des tissus vers les ganglions lymphatiques régionaux et la rate ou, inversement, vers le site de la réaction inflammatoire est sous le contrôle des interactions chimiokines/récepteurs des chimiokines.

La capture de l'allergène induit une activation des CD, conduisant à la production de cytokines proinflammatoires telle que l'IL-1 β par ces dernières et par les cellules épithéliales avoisinantes. Cette migration des CD s'accompagne de phénomènes de maturation phénotypique et fonctionnelle [120].

1.3.Présentation antigénique :

La migration des CD vers les ganglions se traduit par de profondes modifications phénotypiques et fonctionnelles transformant les CD tissulaires immatures en CD matures. On observe alors une

augmentation de l'expression des molécules du CMH de classes I et II, ainsi que l'expression des molécules costimulatrices CD40, CD80, CD86 et CD83. Parallèlement, les structures utilisées pour la capture des allergènes, tels que les récepteurs Fc, ne sont plus exprimées sur les CD matures.

Tous ces phénomènes font des CD matures les stimulateurs les plus puissants des cellules T et surtout des cellules T naïves. La présentation antigénique pourra donc avoir lieu dans la « synapse immunologique » entre la CD et la cellule T dans laquelle, de nombreuses interactions moléculaires mèneront finalement à l'activation des cellules T naïves [121].

1.4.Dichotomie Th1/Th2 :

Le concept initial Th1/Th2 a été établi en 1986 par Mosmann à partir de clones lymphocytaires T isolés dans le modèle murin. Il a été étendu à l'Homme, où les cellules T CD4+ dites « helper » peuvent elles aussi être subdivisées en deux sous-populations appelées lymphocytes T helper de type 1 (Th1) et de type 2 (Th2), établies sur la base de leur profil cytokinique [122].

Ainsi, les cellules Th1 produisent de l'IL-2, de l'interféron γ (IFN γ) mais pas d'IL-4 ni d'IL-5. Elles sont préférentiellement impliquées dans l'immunité protectrice vis-à-vis de microorganismes à développement intracellulaire. Cette immunité anti-infectieuse associe une réponse anticorps, une activation macrographique et souvent le développement de réactions granulomateuses responsables d'importants dommages tissulaires.

A l'inverse, les cellules Th2 produisent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-13 et de l'IL-10 mais pas d'IL2 ni d'IFN γ (Voir annexe 2). Elles favorisent la production, par les lymphocytes B, d'anticorps de classe IgE, et possèdent aussi un potentiel de croissance et de différenciation des éosinophiles. Elles jouent donc un rôle majeur dans le développement de la réaction allergique inflammatoire [123].

Cette dichotomie Th1/Th2 correspond à une certaine réalité clinique et biologique humaine. Ainsi, des études récentes confirment que la maladie asthmatique, et les maladies allergiques en général, s'accompagnent d'un profil Th2 caractéristique des réactions d'hypersensibilité immédiate [124] [125].

1.5. La réponse Th2 :

Après la présentation de l'allergène par les CPA aux lymphocytes T ; on abordera l'orientation de ceux-ci vers un phénotype th2. Les lymphocytes Th2 libèrent alors leurs cytokines spécifiques dont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13, l'IL-3 et le GM-CSF.

Celles-ci auront deux fonctions distinctes :

- Les interleukines 4 et 13 vont déclencher la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'IgE.
- Les interleukines 3, 5 et le GM-CSF vont contribuer à la croissance et la différenciation des éosinophiles. Elles vont parallèlement stimuler l'expression des récepteurs membranaires pour les IgE.

Ces rôles distincts sont importants pour différencier deux séquences pendant la phase effectrice. Les IgE vont ensuite se fixer à leurs récepteurs spécifiques sur les mastocytes et basophiles (FcεRI) ainsi que sur les éosinophiles. [126]

2. Phase effectrice (déclenchement) :

Cette étape se déroule lors d'un contact ultérieur avec l'allergène concerné. Les manifestations des réactions d'hypersensibilité de type I peuvent aller d'états graves, potentiellement mortels, tels que l'anaphylaxie systémique et l'asthme, au rhume des foins et à l'eczéma, pathologies plus bénignes.

Elle est principalement représentée par la dégranulation des mastocytes et basophiles secondaire à la liaison de l'allergène aux IgE présentes à leur surface. Cette dégranulation va aboutir à la libération de médiateurs pharmacologiquement actifs responsables des symptômes allergiques immédiats résultant d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'une contraction des muscles lisses (rhinorrhée, éternuements ou toux spasmodique, bronchospasme). [127]

2.1. Mécanisme de la dégranulation :

La dégranulation médiée par l'IgE débute lorsque l'allergène responsable de la réaction allergique établit des liaisons croisées (pontage) entre les IgE fixées au récepteur du Fc de la

surface d'un mastocyte ou d'un basophile. La liaison de l'IgE au FcεRI n'a pas d'effet en soi sur la cellule cible. Ce n'est que lorsque l'allergène établit des liaisons croisées au sein du complexe IgE-récepteur et que les récepteurs s'agrègent que la dégranulation a lieu. Ce pontage est à l'origine d'une cascade de réactions intracellulaires nécessitant de nombreux seconds messagers. Celles-ci aboutissent à la fusion des granules avec le cytoplasme de la cellule et la libération des médiateurs dans le milieu extra-cellulaire (Voir figure 6) [128].

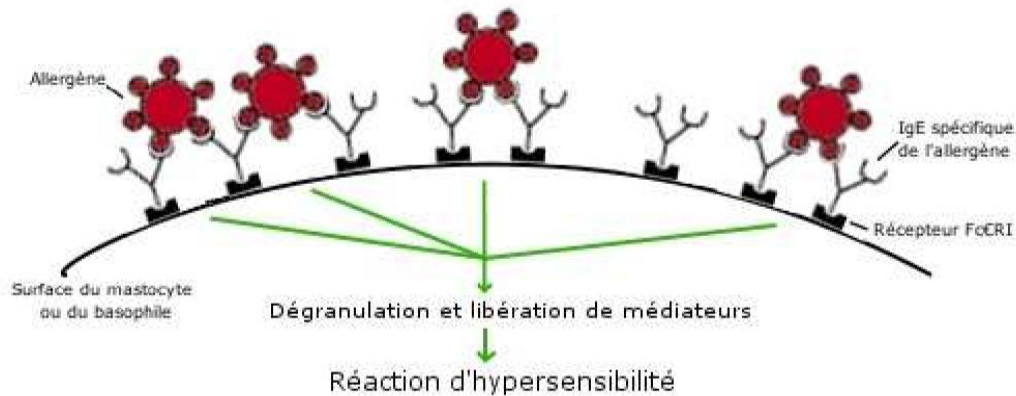


Figure 6. Mécanisme de dégranulation des mastocytes et des basophiles pendant la réaction allergique [128]

2.2. Rôle des médiateurs :

Les manifestations cliniques des réactions d'hypersensibilité de type I sont en rapport avec les effets biologiques des médiateurs libérés lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Ces médiateurs sont des agents pharmacologiquement actifs qui agissent sur les tissus locaux ainsi que sur les populations de cellules effectrices secondaires dont les éosinophiles, les neutrophiles, les lymphocytes T. Les médiateurs servent ainsi de mécanisme effecteur terminal d'amplification. Ils peuvent être classés en primaire et secondaire. Les médiateurs primaires sont produits avant la dégranulation et mis en réserve dans les granules. On peut citer parmi ceux-ci l'histamine, le facteur chimiotactique des éosinophiles (ECF), les protéases et l'héparine. Les médiateurs secondaires ou néoformés sont, soit synthétisés après l'activation de la cellule cible, soit libérés par la rupture des phospholipides membranaires lors du processus de dégranulation. Les médiateurs secondaires incluent le facteur d'activation des plaquettes (PAF), les leucotriènes, les prostaglandines, la bradykinine et diverses cytokines.[129]

2.2. a.Histamine :

L'histamine est un composant majeur des granules des mastocytes, où elle représente environ 10% du poids d'un granule. Mise en réserve dans les granules, ses effets biologiques sont observés dans les minutes qui suivent l'activation des mastocytes. Une fois libérée dans le milieu extra-cellulaire, l'histamine se lie à des récepteurs spécifiques de diverses cellules cibles. Parmi les trois types de récepteurs existants (H1, H2 et H3), c'est la liaison de l'histamine à H1 qui provoque la plupart des effets biologiques dans les réactions allergiques. [127,129]

Cette liaison induit :

La contraction de toutes les fibres musculaires lisses dont celles de l'intestin et des bronches.

Provoque une constriction des veines et des artères et au contraire une dilatation des artérioles et des capillaires.

Augmente la perméabilité des veinules.

Augmente les sécrétions dont le mucus produit par les cellules caliciformes (poumons et intestin), la salive et le mucus nasal. [129]

2.2. b.Leucotriènes et prostaglandines :

En tant que seconds médiateurs, les leucotriènes (LTs) et les prostaglandines (PGs) ne sont pas formées tant que le mastocyte n'a pas subi la dégranulation. Une cascade enzymatique s'ensuit et génère ces molécules à partir de l'acide arachidonique. Par conséquent, il s'écoule un temps plus long pour que les effets biologiques de ces médiateurs deviennent apparents.

Cependant ils sont plus prononcés que ceux de l'histamine. Les leucotriènes médient une bronchoconstriction, augmentent la perméabilité vasculaire et la production de mucus tandis que les prostaglandines provoquent une vasodilatation, une contraction de muscles lisses pulmonaires et l'agrégation des plaquettes. Ces deux dérivés de l'acide arachidonique vont relayer l'action de l'histamine sur une durée plus longue. [129]

I.6.3.Mécanisme de régulation :

Lymphocytes T régulateurs :

L'allergie résulte de l'action des T effecteurs issus de la polarisation Th2, ce qui explique l'augmentation des IgE. Il a été montré que ces phénomènes étaient corrélés à une diminution fonctionnelle des Treg, expliquant le déséquilibre en faveur d'une réponse pro-inflammatoire. Plusieurs modèles ont déjà montré que la restauration de l'équilibre entre Teff et Treg permettait de diminuer le phénomène d'allergie [130,131]

parmi ces lymphocytes Treg, on distingue deux classes CD4+ Treg: les lymphocytes Treg naturels (nTreg) d'origine thymique qui expriment le facteur de transcription FoxP3 et les lymphocytes Treg induits ou adaptatifs (iTreg) issus en périphérie de précurseurs T CD4+conventionnels matures [132] qui englobent 3 sous-populations de lymphocytes : les iTreg Foxp3- plutôt sécréteur d'Il-10 ou Treg de type 1 (Tr1), les iTreg Foxp3- plutôt sécréteurs de TGF-b ou Th3, et les iTreg Foxp3+ [133].

Les cellules Treg contrôlent donc la réponse immunitaire en inhibant l'activation, la prolifération et les fonctions effectrices de diverses cellules cibles dont les lymphocytes effecteurs, les CPA et les cellules de l'immunité innée [134] suivant plusieurs mécanismes suppressifs :

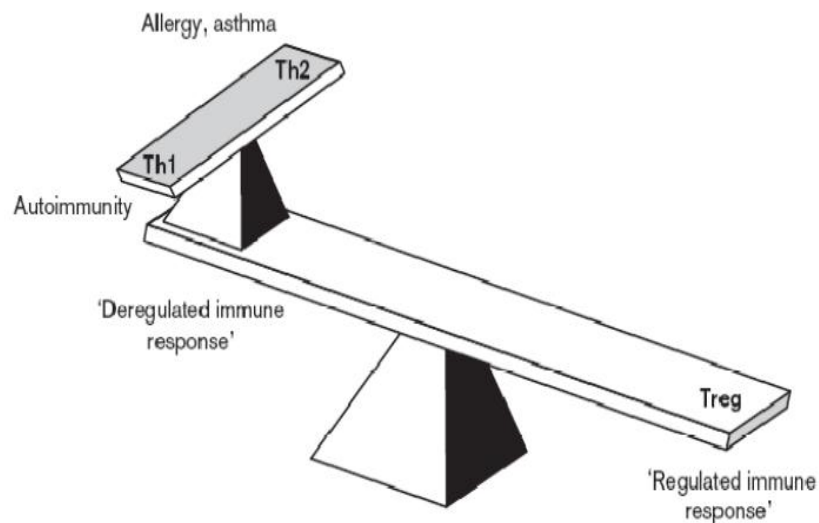


Figure 7. Balance lymphocytes effecteurs et régulateurs [135]

Mécanismes utilisés par les lymphocytes Treg

vis-à-vis des cellules T :

Les lymphocytes Treg sécrètent des molécules immunosuppressives qui peuvent directement inhiber les fonctions des lymphocytes T effecteurs. Parmi ces cytokines, les plus anciennement décrites sont l'IL-10 et le TGF β . L'IL-10 inhibe la prolifération des lymphocytes T effecteurs en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire. Le TGF β permet la conversion des lymphocytes T en lymphocytes Treg en induisant l'expression de FOXP3. D'autres molécules impliquées dans le mécanisme immunosuppresseur ont été décrites récemment, L'IL35 est une cytokine sécrétée par les lymphocytes Treg et appartient à la famille des cytokines de l'IL-12 [136]. La galectine-1, une autre molécule sécrétée par les lymphocytes Treg suite à l'activation du TCR, pourrait également avoir un rôle dans les interactions lymphocytes Treg-lymphocytes T effecteurs. La galectine-1 est un membre de la famille des protéines se liant aux β -galactosides [137] et elle se lie à différentes glycoprotéines comme CD45, CD43 ou CD7. Sa liaison entraîne un arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et l'inhibition de la production de cytokines proinflammatoires.

Un autre mécanisme d'action potentiel des lymphocytes Treg sur les lymphocytes T effecteurs serait la cytolysse des cellules T effectrices. Les lymphocytes Treg CD4+, FOXP3+, CD25+ peuvent exprimer le granzyme A et tuer les lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés. Cette cytolysse se fait par un mécanisme dépendant des perforines et indépendamment de l'interaction Fas-FasL [138]

Beaucoup d'études ont également rapporté que les lymphocytes Treg peuvent inhiber l'activité des lymphocytes T effecteurs en bloquant leur capacité à synthétiser l'ARNm (acide ribonucléique messager) codant l'IL-2 [139]. Une étude a également évoqué un mécanisme de compétition entre les lymphocytes Treg et les lymphocytes T effecteurs pour la consommation d'IL-2. Ainsi, les lymphocytes Treg, en consommant l'IL-2 nécessaire aux lymphocytes T effecteurs, inhiberaient la prolifération des lymphocytes T effecteurs et entraîneraient une apoptose dépendante du facteur proapoptotique Bim (BCL-2-interacting mediator of cell death) [140]. La plupart de ces mécanismes peuvent également être utilisés par les lymphocytes Treg pour inhiber les fonctions des CPA ou d'autres cellules de l'immunité.

vis-à-vis des CPA :

Différents mécanismes permettant aux lymphocytes Treg d'inhiber les fonctions des CPA ont été observées in vitro.

La molécule CTLA-4, exprimée constitutivement à la membrane par les lymphocytes Treg, est à l'origine de la diminution d'expression des molécules de costimulation CD80 et CD86 sur les CPA. Cette interaction provoque la suppression des fonctions immunostimulatrices des cellules dendritiques (« dendritic cell » ou DC) [141].

LAG-3 (lymphocyte activation gene-3 ou CD223), une autre molécule exprimée à la surface des lymphocytes Treg, semble jouer un rôle important dans la suppression des fonctions des DC. LAG-3 est une protéine homologue de la molécule CD4, qui interagit avec le CMH de classe II avec une très forte affinité. La fixation de LAG-3 aux molécules de CMH de classe II exprimées par les DC immatures entraîne un signal inhibiteur via des motifs ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) qui empêche la maturation des DC et supprime leurs capacités immunostimulatrices [142].

La neuropiline-1 (Nrp-1) semble également jouer un rôle dans l'interaction entre les lymphocytes Treg et les DC. Nrp-1 est un récepteur des sémaphorines de classe III et un corécepteur pour le VEGF (vascular endothelial growth factor). Nrp-1, qui est principalement exprimé par les lymphocytes Treg, permet d'augmenter l'interaction entre les DC immatures et les lymphocytes Treg, empêchant ainsi l'accès des lymphocytes T naïfs ou des lymphocytes T effecteurs aux CPA [143,144].

I.7. Les manifestations cliniques d'allergie :

Quand il s'agit d'une hypersensibilité de type 1, les manifestations cliniques dépendent de plusieurs facteurs :

La quantité d'IgE spécifique de l'allergène ; les individus atopiques, qui possèdent une grande quantité d'IgE et de mastocytes, sont d'ailleurs plus susceptibles de développer une réaction allergique.

La voie d'introduction ; qui elle va conditionner les premières cellules en contact avec l'allergène et donc le type de réaction.

La dose d'allergène inoculée.

Et donc les manifestations cliniques peuvent être très variées :

Réactions localisées : asthme, rhinite, conjonctivite, eczéma atopique, eczéma de contact ;

Réactions systémiques : urticaire, oedème de Quincke, anaphylaxie [146]

1/Réactions localisées :

La rhinite allergique :Il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente, elle touche 10 à 30% de la population mondiale [147]. Elle est due à l'activation des mastocytes de la muqueuse nasale par des pollens, des poussières domestiques, des moisissures, des poils d'animaux...

D'un point de vue clinique, la forme « typique » associe :

- Rhinorrhée, hyperhémie locale
- Picotements.
- Eternuements.
- Prurit nasal.
- Obstruction nasale. [148]

La classification ARIA, (Allergic Rhinitis an its Impact on Asthma) publiée en 2001, classe la rhinite allergique selon deux critères : sa sévérité et sa fréquence. [149 , 150]

Tableau 01. Classification de la rhinite allergique selon le dernier consensus ARIA

RA intermittente : □□ < 4 jours /semaine. □□ Ou < 4 semaines.	RA légère : ➤ sommeil et activités diverses non perturbés. ➤ bonne tolérance subjective.
RA persistante : ➤ > 4 jours / semaine. ➤ Et > 4 semaines.	RA modérée à sévère : ➤ Sommeil et activités diverses non perturbés. ➤ Mauvaise tolérance subjective.

La Conjonctivite allergique : Elle accompagne fréquemment la rhinite allergique, notamment lorsque la rhinite est provoquée par des pollens, mais peut être isolée et provoquée par des acariens, des squames animales. La conjonctivite allergique est caractérisée par des yeux rouges, larmoyants accompagnés d'un prurit oculaire intense. Elle est dans la plupart des cas bilatérale,

avec une sensation de sable dans les yeux. Les paupières sont également rouges et gonflées. [149, 150]

L'asthme : est caractérisé par une hyperréactivité de l'arbre bronchique à divers stimuli, conduisant à une inflammation chronique des voies aériennes avec notamment une réponse anormale des muscles lisses respiratoires conduisant au bronchospasme. L'obstruction bronchique est classiquement variable. Elle est améliorée par les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes inhalés. On distingue communément deux types d'asthme ; asthme intrinsèque (non atopique) et l'asthme extrinsèque ; (atopique) 80% des asthmatiques âgés de 15 à 45 ans ont un asthme allergique. Allergènes les plus fréquemment impliqués : pollens, acariens, moisissures et squames d'animaux.

Il se manifeste par une dyspnée, toux s'aggravant la nuit et réveillant le patient, respiration sifflante, parfois oppression thoracique non douloureuse ; ces symptômes sont intermittents et souvent déclenchés par certains facteurs tels que l'exercice, le froid, l'exposition à des allergènes et les infections virales [151]

Rôle des infections virales dans la survenue de l'asthme :

Les virus respiratoires sont à l'origine d'exacerbations de l'asthme dans 57 % des cas chez l'adulte [152] et plus de 80 % des cas chez l'enfant. [153]

Ces derniers infectent l'ensemble des voies respiratoires et se répliquent dans l'épithélium de surface. Ils se propagent de proche en proche à partir des voies respiratoires supérieures vers les voies respiratoires inférieures pour atteindre les bronchioles. La réplication virale entraîne une destruction de l'épithélium de surface par nécrose [154, 155]. Cette phase s'accompagne d'une cascade de phénomènes inflammatoires complexes aboutissant à l'afflux et l'activation de nombreuses cellules inflammatoires, essentiellement les polynucléaires neutrophiles et, à un moindre degré, les éosinophiles [156].

Parmi ces virus on a les rhinovirus, sont largement prédominants chez l'enfant et l'adulte (50 à 60 % des cas) [153,157]. Viennent ensuite le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants (21 %) [157] et les Coronavirus chez les adultes [153]. La grippe paraît plus rarement

responsable, moins de 5 % des cas dans les études menées sur une ou plusieurs années, tout en soulignant que ces cas sont concentrés sur la seule période épidémique. [154 ,155].

2/Réactions systémiques :

L'angioedème :

L'angioedème est une tuméfaction transitoire, mal délimitée, qui est située au niveau des muqueuses. Ce phénomène est le résultat d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire [158]. Cette affection concerne surtout la face et le cou (paupières, lèvres, langue, pharynx), mais peut aussi atteindre le larynx dont il est potentiellement mortel, les mains et les pieds, les organes génitaux externes et le tube digestif.

Les signes révélateurs de l'œdème de Quincke sont :

Les gonflements de la lèvre, de la langue et / ou du pharynx qui cause une hyper salivation avec impossibilité à déglutir.

Dysphonie dont la voix devient faible, voire inaudible.

Difficultés respiratoires (une dyspnée de type inspiratoire).

Malaise, affaiblissement extrême, fatigue, étourdissement. [159 ,160]

L'angioedème peut être associé à une urticaire ou à d'autres manifestations de l'anaphylaxie. [158]

L'urticaire : du latin urtica, ortie : se réfère à des plaques érythémateuses, pouvant confluer en placards bien délimités, avec parfois une pâleur centrale, de taille variable, très prurigineuse. Chaque lésion est en général transitoire avec une disparition dans les 24 heures sans laisser de trace.

Urticaire aiguë : durée <6 semaines, évolue en général en 24-48 heures et la plupart du temps en < 3 semaines.

· Urticaire chronique (10%) : récurrent, avec signes et symptômes la plupart des jours de la semaine (>3x/semaine) pendant >6 semaines. Elle requiert des examens plus approfondis. [161 ,162]

Le choc anaphylactique : l'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité (ou allergique) systémique, généralisée, sévère, pouvant engager le pronostic vital [163]. Elle survient après un délai de quelques minutes à quelques heures suivant l'exposition à un facteur déclenchant [164]. Elle se caractérise par l'apparition brutale d'une atteinte des voies aériennes, supérieures ou inférieures, ou cardiovasculaire potentiellement fatale. Elle est généralement, mais pas systématiquement, associée à une atteinte cutanéomuqueuse [165] notant que des signes digestifs et neurologiques peuvent également être présents [158].

La cellule effectrice principale est le mastocyte, mais d'autres cellules peuvent être impliquées telles que les polynucléaires basophiles et les neutrophiles. La dégranulation des médiateurs préformés, stockés dans les granules mastocytaires (histamine, sérotonine, chémokines, tryptase, chymase, etc.) est suivie par la production de médiateurs néoformés dans les minutes (leucotriènes, prostaglandines, thromboxane, facteur d'activation plaquettaire) ou les heures (cytokines, facteurs de croissance) suivant l'activation mastocytaire [166,167]. Les manifestations cliniques observées résultent des actions biologiques initiées par les nombreux médiateurs pro inflammatoires libérés [168,169]. L'histamine est le médiateur le plus connu car il joue un rôle majeur dans la symptomatologie.

Les autres médiateurs potentialisent et prolongent l'action de l'histamine, avec parfois des effets plus puissants [170]. Ces médiateurs provoquent une contraction des muscles lisses du tractus digestif [168] causant des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales sont parfois associés [158], une bronchoconstriction, un œdème des voies aériennes et une hypersécrétion de mucus, une vasodilatation associée à une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'une extravasation plasmatique [168]. Le myocarde peut être un organe cible [171], directement ou indirectement impacté et la richesse en mastocytes du tissu myocardique pourrait expliquer des manifestations cardiaques sévères précoces [172] tous ça a donné une symptomatologie cardiovasculaire représentée par : une tachycardie, une hypotension artérielle, une pression veineuse centrale basse lorsqu'elle est mesurée, des troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme et parfois des troubles du rythme ventriculaire [158]. Certaines manifestations neurologiques peuvent être associées à type d'agitation ou d'angoisse mais aussi des céphalées, des convulsions voir un coma [158]. Les médiateurs impliqués, les organes impactés et la réponse physiologique compensatrice de l'organisme (mise en jeu du

système rénine–angiotensine–aldostérone et sécrétion accrue de catécholamines endogènes) déterminent les symptômes et la sévérité de l'anaphylaxie [173 ,174] aussi que les pathologies préexistantes (asthme, cardiopathies), les facteurs extrinsèques (exercice, infection intercurrente, consommation d'alcool, facteurs endocrinologiques , etc.), les traitements médicamenteux en cours et le polymorphisme génétique [173,174].

La prise en charge précoce du choc anaphylactique ainsi que l'utilisation de thérapeutique comme l'adrénaline conditionne le pronostic de cette pathologie [158].

I.8.Traitement :

Éviction des allergènes :

Des multiples mesures ont été préconisées pour l'éviction des allergènes et sont plus communément dirigées contre les acariens de la poussière de maison, les phanères d'animaux et les moisissures. Toutes les recommandations sur le contrôle de l'environnement devraient être fondées sur la positivité d'un *prick-test* cutané d'allergie contre un allergène donné ou sur celle du dosage des IgE sériques spécifiques. Les acariens de la poussière de maison sont présents dans la plupart des endroits où les niveaux d'humidité relative sont supérieurs à 45 %. Les concentrations les plus élevées de ces acariens microscopiques sont enregistrées dans les moquettes, les coussins, les matelas et les meubles rembourrés. Des études récentes ont démontré que des mesures uniques, concernant par exemple les housses d'oreillers, ne sont pas efficaces pour réduire les symptômes chez les patients atteints de rhinite allergique [175].

Traitement d'urgence :

Adrénaline

L'adrénaline par voie intramusculaire constitue le traitement de première ligne de l'anaphylaxie , réaction d'hypersensibilité immédiate systémique mettant en jeu le pronostic vital. Le terme d'anaphylaxie a récemment remplacé celui de "choc anaphylactique" qui désigne désormais uniquement l'anaphylaxie avec hypotension. Chez les patients définis comme étant à risque d'anaphylaxie, un dispositif auto-injectable d'adrénaline est prescrit, accompagné d'une éducation thérapeutique individualisée. En 2014, l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) a établi des recommandations sur la prescription d'adrénaline en stylo auto-injectable, à titre préventif, chez l'enfant et l'adulte.

Traitement symptomatique :

Antihistaminiques :

Les antihistaminiques H₁ (anti-H₁) bloquent l'histamine au niveau du récepteur H₁ et sont couramment utilisés dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques. On a montré que les anti-H₁ oraux réduisaient les symptômes et les signes induits par l'histamine tels que les éternuements, les démangeaisons, la rhinorrhée et les symptômes oculaires, mais qu'ils n'étaient pas aussi efficaces contre la congestion nasale [176]. Après leur administration orale, ils sont rapidement absorbés et commencent habituellement à agir au bout de 1 à 2 heures. Les anti-H₁ par voie orale se sont révélés sûrs et efficaces chez les enfants, et beaucoup sont disponibles sous forme liquide [177].

Décongestionnants :

Les décongestionnants diminuent la congestion (obstruction) nasale, mais ils n'ont aucun autre effet significatif sur les symptômes de rhinite. Les décongestionnants topiques et systémiques agissent par stimulation α -adrénergique, ce qui entraîne une vasoconstriction et une réduction de l'apport sanguin aux vaisseaux capillaires sinusoides du nez. Les décongestionnants topiques peuvent être des catécholamines (telles que la phényléphrine) ou des dérivés d'imidazoline (comme la xylométazoline ou l'oxymétazoline) ; ils ont un délai d'action plus rapide et un effet plus important que les décongestionnants systémiques. Les décongestionnants topiques n'ont pas d'effets secondaires systémiques mais lorsque ces médicaments sont utilisés pendant plus de 5 jours, on peut observer chez certains patients un phénomène de rebond avec augmentation de la congestion nasale. [178]

Les anti inflammatoires stéroïdiens : corticoïdes

Corticoïdes topiques :

Corticoïdes intranasaux :

Les corticoïdes intranasaux sont les médicaments disponibles les plus puissants pour la prise en charge de la rhinite allergique et ont fait la preuve qu'ils réduisaient de façon significative tous les symptômes nasaux de la rhinite allergique. Au cours des études comparatives sur la rhinite allergique, l'efficacité des stéroïdes intranasaux (SIN) s'est révélée supérieure à celle des antihistaminiques H₁ [178] et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (antileucotriènes). Un avantage inattendu de l'utilisation des SIN chez les patients atteints de

rhinite allergique est une réduction significative des symptômes de l'allergie oculaire fréquemment associée à la rhinite [179].

Corticoïdes systémiques :

Le rôle des corticoïdes systémiques dans le traitement de la rhinite est limité en raison de leurs effets indésirables et de la morbidité limitée de la maladie. Ils sont réservés aux patients atteints de rhinite, quel qu'en soit le type, qui présentent initialement une obstruction nasale sévère. Un court traitement oral par la prednisone, à la dose de 30 mg par jour pendant 3 à 5 jours, diminue souvent considérablement l'œdème nasal et permet ensuite une pénétration accrue des SIN [180].

Antileucotriènes :

Le montélukast a une efficacité comparable aux antihistaminiques oraux pour soulager tous les symptômes oculaires et nasaux de la rhinite allergique, en particulier la congestion nasale, la rhinorrhée et les éternuements [180]. Comme le montélukast est également approuvé pour le traitement de l'asthme, il peut représenter un traitement efficace de première intention pour les patients atteints de rhinite allergique.[181]

Stabilisateurs de membrane :Cromoglycate de sodium :

La solution intranasale de cromoglycate de sodium à 4 %, disponible en vente libre, s'est révélée cliniquement efficace dans le traitement de la rhinite allergique. Comme pour les antihistaminiques, le cromoglycate intranasal est plus utile contre les éternuements, les démangeaisons et la rhinorrhée et moins efficace pour soulager l'obstruction nasale. Le traitement est plus efficace lorsqu'il est commencé avant le début des symptômes. La posologie recommandée est de quatre pulvérisations par jour, ce qui entraîne des problèmes d'adhésion au traitement, mais le médicament est très sûr, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes.[181]

Anticholinergiques :

Les médicaments anticholinergiques sont utiles pour le traitement des patients chez lesquels la rhinorrhée est le symptôme dominant. Le bromure d'ipratropium a peu ou pas d'effets systémiques lorsqu'il est administré par voie intranasale et il s'est avéré efficace pour contrôler la rhinorrhée au cours de la rhinite allergique pérenne [182].

Traitement des symptômes oculaires :

Les antihistaminiques oraux et les antileucotriènes ont démontré leur efficacité pour réduire la rougeur oculaire, le larmoiement et le prurit. Les antihistaminiques oculaires topiques sont fréquemment prescrits comme agents adjuvants chez les patients atteints de rhinoconjonctivite et comme médicament de première intention pour les patients atteints de conjonctivite allergique isolée [182].

Biothérapies - Anti-IgE :

Les IgE jouent un rôle central dans le déclenchement des réactions allergiques IgE-médiées. Ces réactions peuvent être prévenues par l'utilisation d'anticorps anti-IgE capables de lier spécifiquement les IgE circulantes et de les neutraliser. Les anticorps anti-IgE empêchent ainsi l'interaction des IgE avec leurs récepteurs de haute et faible affinité situés à la surface des mastocytes, basophiles, et certaines cellules présentatrices d'antigènes. Actuellement un seul anti-IgE détient une autorisation de mise sur le marché (AMM), il s'agit de l'Omalizumab (Xolair®). C'est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé anti-IgE. Son utilisation est approuvée dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère, non contrôlé avec un traitement de stade 4 associant corticoïdes inhalés et β 2-agonistes à action prolongée à forte dose (classification GINA) ; et dans l'urticaire chronique. [183, 184]

Traitement curatif :

Immunothérapie allergénique :

Principe :

Actuellement l'immunothérapie allergénique (ITA) est le seul traitement curatif disponible pour les allergies IgE-médiées. Le principe de l'ITA est l'induction d'une tolérance de l'organisme vis-à-vis d'allergènes. L'immunotolérance aux allergènes implique que l'organisme de l'individu allergique cesse de réagir, ou ait une réaction moindre, lors d'expositions aux allergènes. Cette immunotolérance va s'acquérir progressivement en exposant l'organisme à des doses croissantes d'allergènes sur une période prolongée. Cette exposition prolongée à l'allergène va exercer un effet profond sur le système immunitaire qui va réagir en induisant une tolérance périphérique. La mise en place de la tolérance périphérique passe par une déviation de la réponse immunitaire et l'induction de lymphocytes T régulateurs (Treg). L'ITA va favoriser le développement de la sous-population lymphocytaire TH1 spécifique à l'allergène, au détriment de la sous-population TH2 impliquée dans l'allergie. Les cellules TH1 produisent l'INF- γ , cytokine qui va favoriser la production d'IgG, par les lymphocytes B spécifiques d'allergènes. Ces IgG sont des anticorps

bloquants capables de lier spécifiquement les allergènes, empêchant ainsi leur fixation aux IgE et prévenant par conséquent l'activation mastocytaire. Ainsi, seuls quelques allergènes pourront se lier aux IgE membranaires, ce qui explique en partie la diminution voire la suppression de réactions allergiques chez les personnes traitées par ITA. [185]

Voies d'administration

Les deux voies les plus communément utilisées pour l'ITA sont la voie sous-cutanée et la voie sublinguale. L'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) et l'immunothérapie sublinguale (ITSL) sont utilisées dans les allergies respiratoires, asthme et rhinite allergique. Ces deux voies ont une efficacité comparable. La voie sous-cutanée constitue l'unique voie d'administration pour l'allergie aux venins d'hyménoptères.[186]

Perspectives thérapeutiques :

Biomarqueurs :

La recherche et l'identification de biomarqueurs simples, accessibles en pratique, est un phénomène en plein essor dans de nombreuses branches de la médecine dont l'allergologie fait partie. [187] Un biomarqueur est une molécule (cytokine, chimiokine, médiateur...), voir un type de cellule, dont la présence ou la concentration anormale dans le sang, ou autre liquide biologique, peut être un indicateur d'une maladie, d'une complication d'une maladie ou d'un phénotype particulier d'une maladie. Les biomarqueurs peuvent être utilisés à de nombreuses fins telles que la confirmation d'un diagnostic clinique ou la prédiction de la réponse à un traitement. [188] En effet, parmi les recherches actuelles menées sur les biomarqueurs, certaines visent à l'identification de biomarqueurs prédictifs d'une réponse à des traitements ciblés, permettant de définir une population de patients répondeurs. [189] A titre d'exemple, le dosage de la périostine chez les patients souffrant d'asthme allergique, protéine matricielle reflétant l'activité de l'IL13, est développé pour prédire la réponse au traitement par anti-IL13. [183] D'autre part, du fait de leur implication dans les mécanismes physiopathologiques, les biomarqueurs constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

Ainsi les biomarqueurs sont des outils intéressants dans la démarche diagnostic et thérapeutique en allergologie. Ils permettent une personnalisation de la prise en charge, grâce à la connaissance des voies physiopathologiques impliquées, des risques à long terme et constituent un outil intéressant pour déterminer quelle stratégie thérapeutique adoptée en fonction de quel biomarqueur. Les biomarqueurs permettent non seulement de mieux comprendre

la pathogénèse, mais aussi d'accroître l'efficacité et la sécurité du traitement, ce qui au final mène à des soins cliniques plus précis. De ce fait, avec les biomarqueurs on parle de "médecine personnalisée". [190]

II. OBJECTIFS

1. Objectif principal :

- Rechercher une éventuelle relation entre les épisodes infectieux et le déc. de la maladie allergique.

2. Objectifs secondaires :

- Rechercher une éventuelle relation entre les épisodes infectieux et la sévérité de la symptomatologie allergique.
- Déterminer l'intérêt du dosage des paramètres inflammatoires sériques chez les patients allergiques.

PARTIE PRATIQUE

III. PATIENTS ET METHODES

1. Patients:

1.1. Cadre et type d'étude:

Il s'agit d'une étude cas-témoin à caractère prospectif qui a été réalisée sur 111 sujets, au sein de l'unité d'immunologie de l'UHU Hassiba ben Bouali (CHU de Blida), durant une période de sept mois allant de Décembre 2018 jusqu'au mois de Juin 2019.

1.2. Population d'étude:

Les 111 sujets étudiés ont été choisis de tout âge et des deux sexes comprenant:

- Cinquante sujets témoins sains.
- Soixante et un patients présentant la maladie allergique.

1.2.1. Patients

- les critères d'inclusion :

Les patients qui ont été inclus répondent aux critères de définitions établis par l'EAACI, et présentant:

- Plusieurs épisodes de manifestations allergiques.
- Un taux d'IgE sérique totale ≥ 150 UI/ml.

Les patients ont été recrutés à partir de deux cabinets d'allergologie, celui du médecin Dr AF. BOUDJELLA (Médecin allergologue) et de Dr R. BAKHTARI (Médecin pneumo-phtisiologue).

Chaque patient dispose d'une fiche de renseignements bien détaillée (Annexe 5), fournie par son médecin prescripteur.

- les critères de non inclusion :

- Des patients présentant un seul épisode allergique.
- Un taux d'IgE totale ≤ 150 UI/ml.
- Les patients n'ayant pas une fiche de renseignement bien remplie.

1.2.2. Population témoins

Il s'agit de 50 sujets sains indemnes de toutes pathologies allergiques ou inflammatoires et sans antécédents personnels ou familiaux d'atopie. Ces sujets présentent:

- Des tests cutanés négatifs
- Des taux d'IgE totales sériques <150UI/ml

2. Méthodes:

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan complet immunologique, hématologique et inflammatoire.

Les prélèvements sanguins de tous les patients ont été recueillis par ponction veineuse dans des tubes EDTA pour réaliser une formule numération sanguine ; des tubes citrates pour la vitesse de sédimentation et des tubes secs pour la CRP, l'électrophorèse des protéines sériques, le taux d'IgE totales et l'ASLO.

a. Bilan immunologique :

2.1.1. Electrophorèse des protéines sériques (EPS):

Principe:

EPS est une technique de séparation des protéines du sang; fondée sur le fait que des molécules portant des charges électriques différentes migrent à des vitesses différentes lorsqu'elles sont placées dans un champ électrique dans un pH alcalin

Les protéines sont séparées en fonction de leur charge électrique, à un pH de 8.8 sur une plaque de gel d'agarose.

Protocole (voir annexe 06)

Lecture et interprétation des résultats:



Figure 08. Dépôt du serum

-Profil normal:

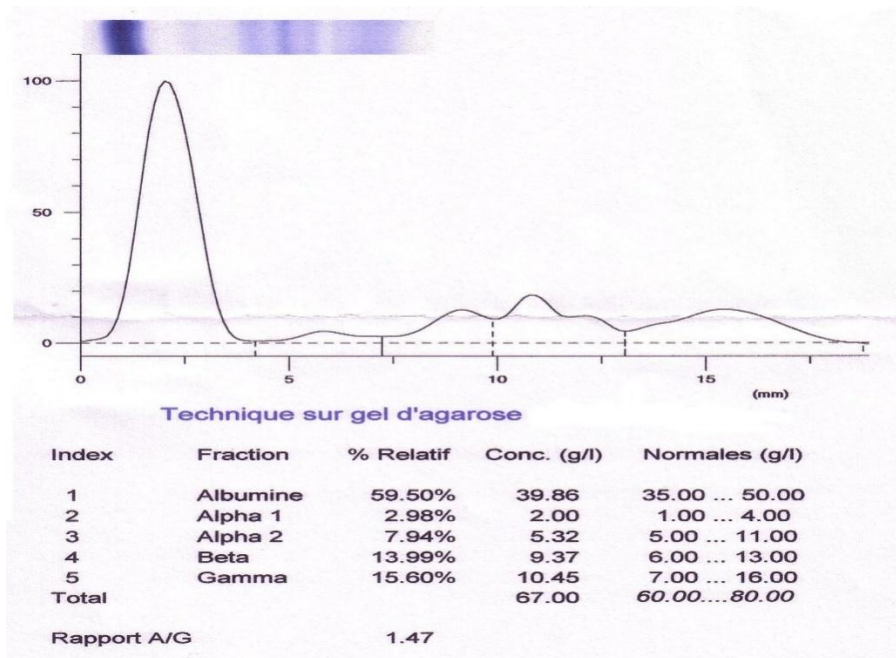


Figure 09. Profil normal d'EPS

-Profil pathologique:

Syndrome inflammatoire aigu

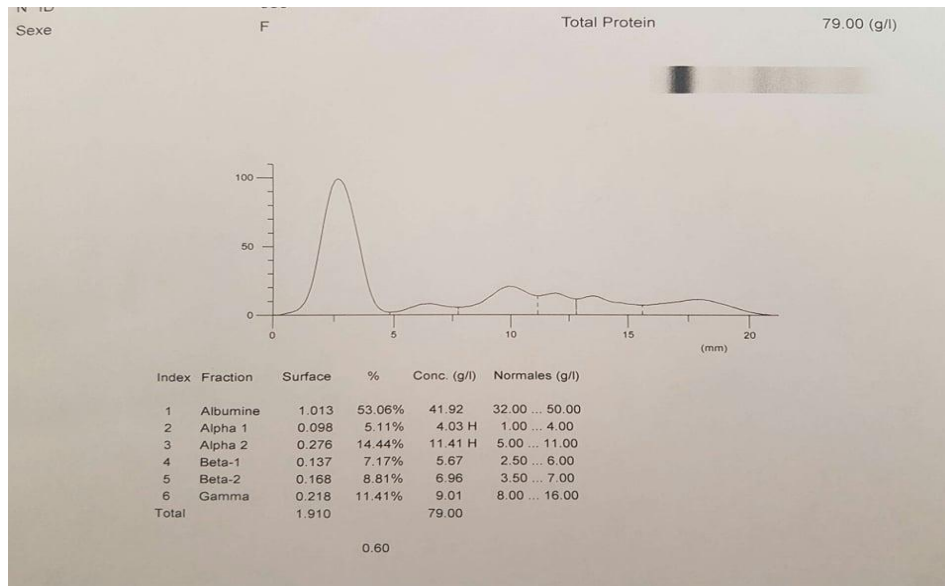


Figure 10. Profil inflammatoire aigu d'EPS

Syndrome inflammatoire chronique

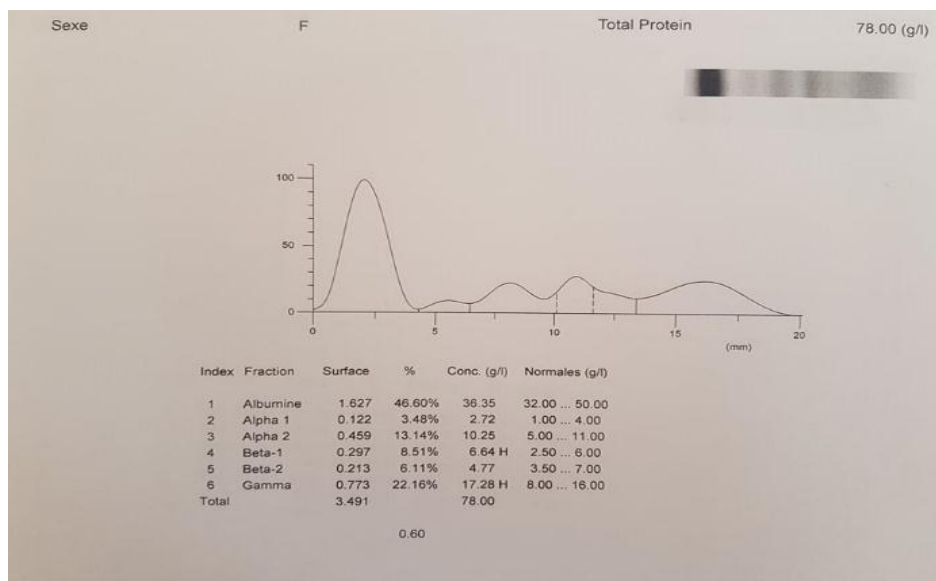


Figure 11. Profil inflammatoire chronique d'EPS

Syndrome inflammatoire chronique évolutif

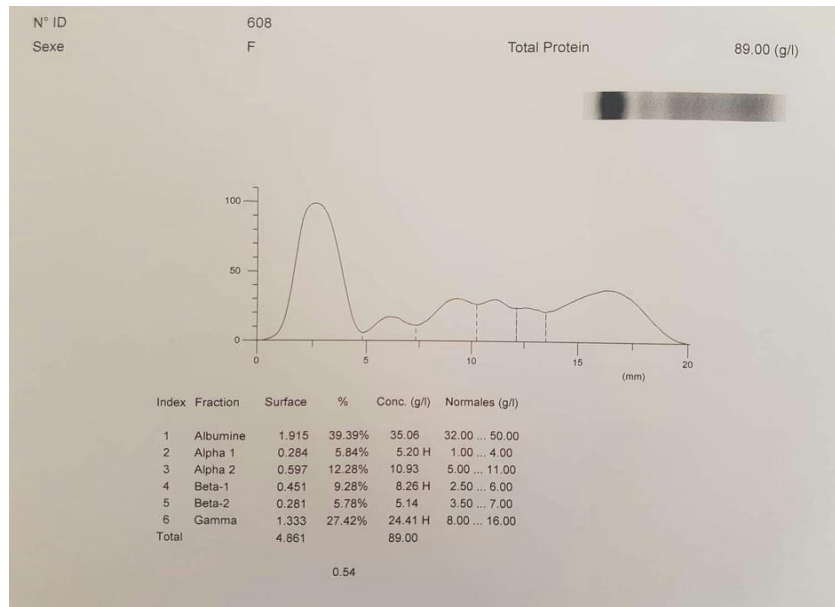


Figure 12. Profil inflammatoire chronique évolutif d'EPS

Diminution de l'albumine

Augmentation des α 1-globulines:

- α 1 glycoprotéine acide
- α 1 antitrypsine
- α 1 antichymotrypsine

Augmentation des α 2-globulines:

- augmentation de l'haptoglobine

Taux stable de β -globulines:

- diminution de la transferrine
- élévation des fractions du complément

Augmentation des γ -globulines

2.1.2. Dosage des IgE sériques totales:

Principe :

Un système de test IgE est un appareil destiné à la détermination quantitative in vitro de la concentration en IgE dans le sérum ou le plasma humain. ce produit est adapté pour une utilisation sur l'analyseur SPAPLUS.

On mesure la lumière dispersée au contact des particules d'immuns-complexes formés en zone d'excès d'anticorps.

Protocole : (Voir annexe 07)

2.1.3. Antistreptolysine O (ASLO)

Principe:

Le latex-ASLO est une technique d'agglutination en porte, permettant de détecter la qualité et la semi-quantité d'antistreptolysine O en sérum humain. Le mélange de réactif latex avec un sérum contenant des anticorps ASLO, conduit à une réaction d'agglutination. La présence ou l'absence d'agglutination indique la présence ou l'absence d'anticorps ASLO dans l'échantillon.

Protocole: (voir annexe 08)

Lecture et interprétation:

- **Réaction négative:** pas d'agglutination dans les 2 minutes.



Figure13. Absence d'agglutination d'ASLO

- **Réaction positive:** l'agglutination apparaît dans les 2 minutes.



Figure14. Agglutination et présence d'anticorps ASLO dans les puits 2-3-4

Une agglutination se traduit par un taux d'ASLO supérieure ou égale à 200 UI/ml.

2.2. Bilan inflammatoire:

2.2.1. La protéine C-réactive (CRP):

Principe :

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine. Le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique. Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes. La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de CRP dans le spécimen.

Protocole: (voir annexe 09)

Lecture et interprétation des résultats:

Réaction négative : La suspension reste homogène



Figure 15. Absence d'agglutination de CRP

Réaction positive: Agglutination nette en 2 minutes.



Figure 16. Présence d'agglutination de particules de CRP dans le puit 4

-La sensibilité du test CRP LATEX étant de 6 mg/l.

-Les sérums donnant une réaction positive ont une concentration supérieure à 6mg/l de CRP.

2.2.2. La vitesse de sédimentation (VS) :

Principe :

La détermination de la vitesse de sédimentation des globules rouges repose sur le principe que dans du sang rendu incoagulable, les globules rouges sédimentent spontanément avec une certaine vitesse. Cette vitesse est liée à l'équilibre protéique du plasma. Normalement, elle est lente. Dans un grand nombre de maladie (syndrome inflammatoire), elle est augmentée, en raison de l'augmentation des protéines dans le plasma. La hauteur de la colonne de plasma au-dessus de la couche de globules rouges mesurée en mm représente la vitesse de sédimentation.

Protocole:(voir annexe 10)

Valeurs de références :

Hommes: 1 à 10 mm par heure (Europe) 1 à 25 mm par heure pour l'Afrique.

Femmes: 3 à 14 mm par heure (Europe) 3 à 25 mm par heure pour l'Afrique.



Figure 17.Portoir à 12 pipettes pour la VS

2.3. Bilan hématologique:

2.3. Formule Numération Sanguine (FNS):

Principe:

La formule sanguine correspond à l'analyse quantitative (numération) et qualitative (formule) des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes.

La formule est réalisée avec un compteur automatique d'hématologie de type SYSMEX KX 21 et XP-300.

On fait passer une suspension de cellules sanguines à travers un petit orifice en même temps qu'un courant électrique. Le passage des cellules sanguines à travers l'orifice introduit une modification de l'impédance dans l'orifice, déterminée par la taille de la cellule.

Les valeurs de référence : sont représentées dans le tableau ci-dessous

Tableau 02. Les valeurs normales des résultats de la formule sanguine

Examen	Norme Homme	Norme Femme	Norme enfant
Globule rouge (10^6 /mm³)	4-5.7	4-5.3	3.6-5
Hémoglobine (g /dl)	14-17	12-16	12-15
Hématocrite(%)	40-52	37-45	36-44
VGM (fL)	80-100	80-100	70-85
TCMH (pg)	28-32	24-30	25-32
CCMH (g /dl)	30-35	30-35	32-36
Globule blancs (/mm³)	4-10	4-10	4-12
PNN (polynucléaires neutrophiles) (/mm³)	2000-8000	2000-8000	2000-8000
PNE (polynucléaires éosinophiles) (/mm³)	100-500	100-500	100-500
PNB (polynucléaires basophiles) (/mm³)	0-100	0-100	0-100
Monocytes (/mm³)	100-1000	100-1000	100-1000
Lymphocytes (/mm³)	1000-4000	1000-4000	4000-8000

IV. RESULTATS ET DISCUSSION

1. caractéristiques démographiques de notre échantillon

1.1. Selon le sexe

Tableau 03. Répartition de la population étudiée selon le sexe

Caractéristiques	Témoins N=50	Patients N=61
Hommes	17(34%)	31 (51%)
Femmes	33(66%)	30 (49%)
Sexe ratio	2F/1H	1F/1H

Il y a autant d'hommes que de femmes chez nos patients

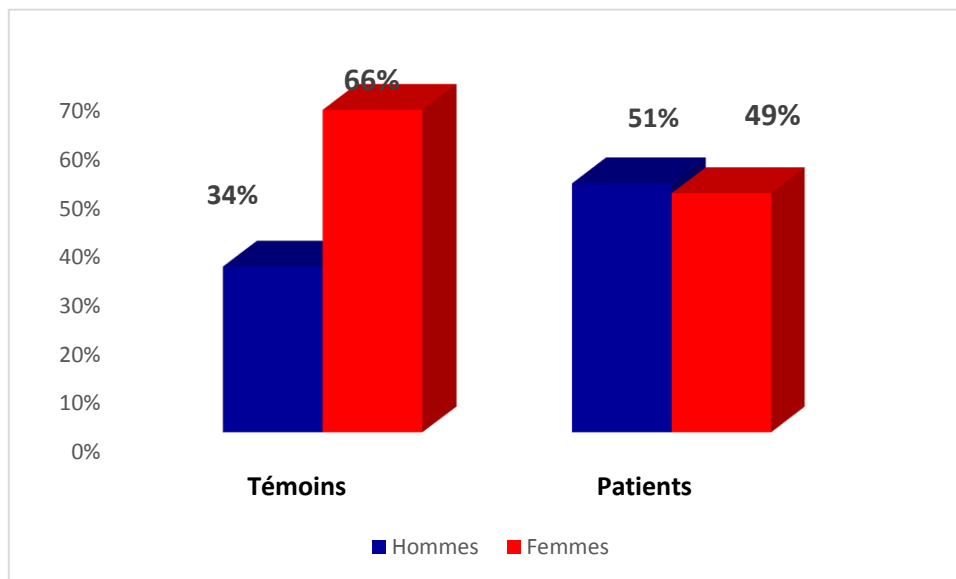


Figure 18. Répartition de la population étudiée selon le sexe

1.2. Selon l'âge :

Tableau04. Répartition de la population étudiée selon la moyenne d'âge

Caractéristiques	Témoins N=50	Patients N=61
Age moyen	26.51±6.15	19.25±16.93
Extrêmes	[18-44ans]	[2-69ans]

Chez nos patients, 70% ne dépassent pas 19 ans, la maladie allergique est une affection pédiatrique.

Tableau 05. Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	Témoins N=50	Patients N=61
[0-9]	0 (0%)	24 (39%)
[10-19]	3 (6%)	19 (31%)
[20-29]	35 (70%)	6 (9.8%)
[30-39]	10 (20%)	4 (6.5%)
[40-49]	2 (4%)	3 (4.9%)
[50-59]	0 (0%)	2 (3.3%)
[60-69]	0 (0%)	3 (4.9%)

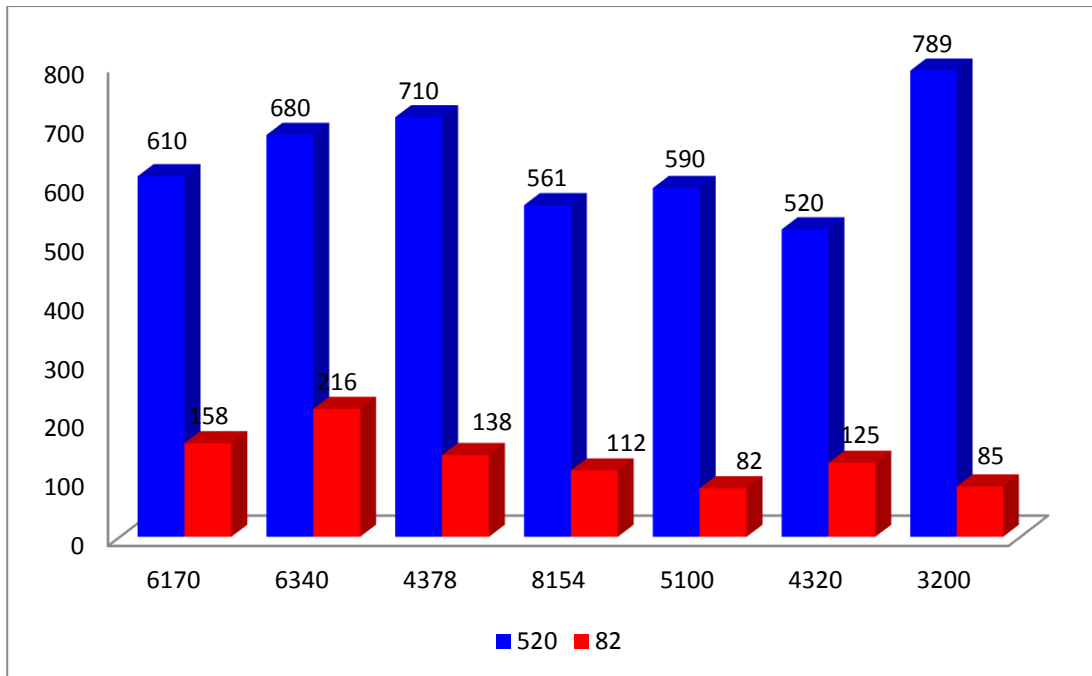


Figure 19. Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge

1.3. selon la région

Tous nos patients ont été recrutés de la région de Blida, et vivent dans un milieu urbain dès leur plus jeune âge.

2. Caractéristiques cliniques des patients

Le diagnostic de l'allergie a été retenu sur la base des manifestations allergiques établie l'EAACI dans le cadre d'atopie.

Nos patients se répartissent selon les tableaux ci-dessous, une prédominance de la rhinite allergique avec un pourcentage de 59% chez les patients.

Tableau 06 .Répartition des patients selon les manifestations allergiques de sévérité modérée

Manifestations allergiques	patients
	N = 61
Rhinite allergique	36 (59%)
Conjonctivite	22 (36%)
Asthme allergique	18 (29.5 %)
Urticaire	12(19.6%)

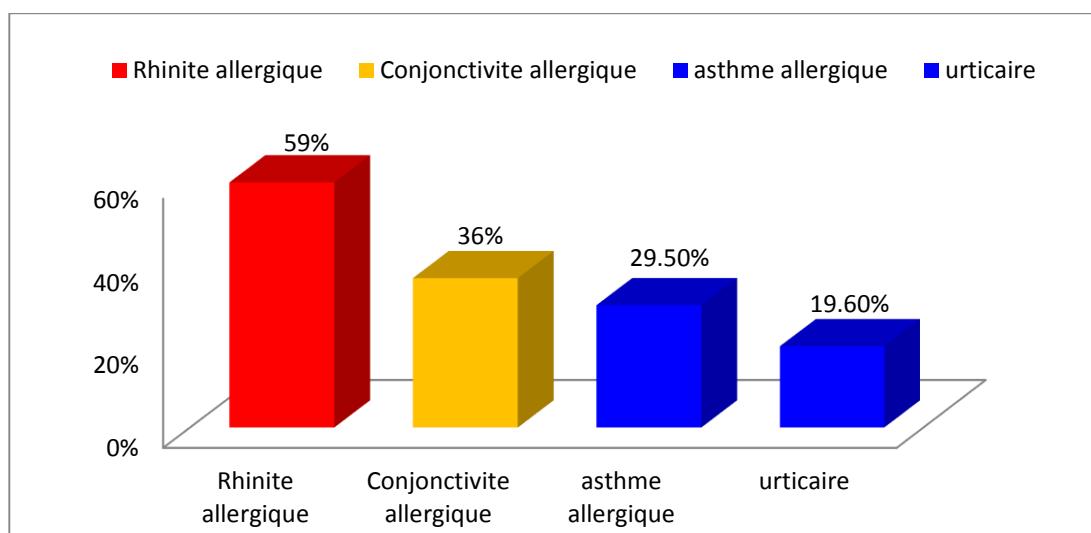


Figure 20 : répartition des patients selon les manifestations cliniques de sévérité modérée

La rhinite allergique, la conjonctivite et l’asthme représentent l’association la plus déclarée chez nos patients.

Une étude faite par Dr S.GUILLAUME, Dr Y.MUELLER au niveau du département de Médecine communautaire à HUG a montré que la rhinite allergique est la maladie chronique des voies respiratoires la plus fréquente avec 10 à 30% d’enfants affectés et qu’elle peut persister jusqu’à un âge avancé. Ceci est corrélé parfaitement à nos résultats.

Tableau 07. Répartition des patients selon les manifestations allergiques de sévérité intense

Manifestations allergiques	patients
	N = 61
Rhinite + conjonctivite	8 (13%)
Rhinite + conjonctivite + asthme	14 (23%)
Rhinite + urticaire + asthme	7 (11.5 %)

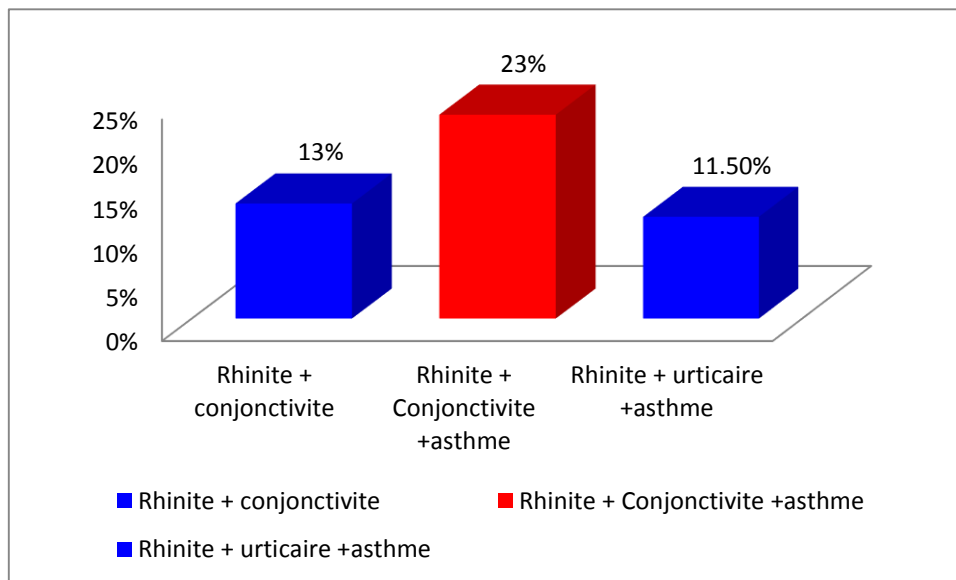


Figure 21. Répartition des patients selon les manifestations allergiques de sévérité intense

3. Tests cutanés :

L'ensemble des patients sélectionnés pour cette étude ont présenté des tests cutanés positifs aux acariens et aux pollens avec un pourcentage de 35 % alors qu'ils étaient négatifs aux extraits d'allergènes alimentaires.

Quant au groupe témoin, tous les sujets ont présenté des tests cutanés négatifs

Tableau 08. Répartition des résultats de tests cutanés selon les manifestations allergiques

	Test cutané (-)	Test cutané (+)
	N =23	N =38
Rhinite (R)	7 (11%)	9 (14%)
Conjonctivite (C)	2 (3%)	2 (3%)
Asthme (A)	2 (3%)	3 (5%)
Urticaire (U)	12 (19%)	4 (6%)
R+C	0 (0%)	4 (6%)
R+C+A	0 (0%)	12 (19%)
R+U+A	0 (0%)	4 (6%)

Plus de 50% des sujets présentant une urticaire IgE indépendante ; ce qui explique les résultats précédants : 37% des tests cutanés négatifs prédominé par une urticaire

4. Les IgE totales :

Les taux des IgE totales sériques sont significativement plus élevés chez les patients en comparaison avec le groupe témoin, cela se résume dans le tableau ci-dessous :

Tableau 09. Répartition de la population étudiée selon les résultats d'IgE totales

IgE totales	Témoins	Patients	P
	N=50	N=61	
Moyenne±SD	17.12±3,068	197.2±37.67	<0,0001

Il y a de différence significative de moyenne entre le taux des IgE chez les patients et les témoins respectivement 17,12±3,068 et 197,2±37.67 P<0,0001

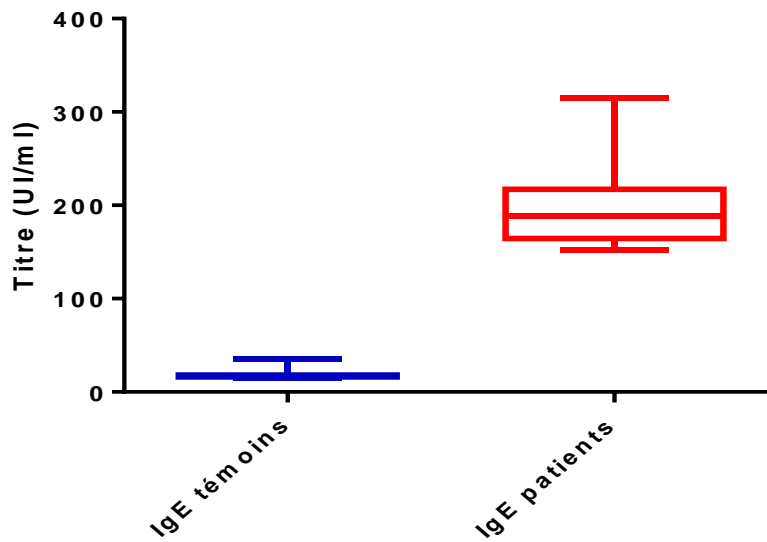


Figure 22. Répartition de la population étudiée selon les résultats d'IgE totales

Dans une étude française, 20% des patients allergiques ont une concentration sérique faible en IgE, à l'inverse 20% des patients non allergiques ont une concentration en IgE totale élevée en rapport avec d'autres pathologies : les infections parasitaires, virales, les affections tumorales et certains déficits immunitaires.

Nos résultats ne sont pas decessifs à propos de la maladie allergique, d'où la nécessité d'explorer d'autres examens.

5. Equilibre leucocytaire:

L'équilibre leucocytaire constaté chez les patients a été clairement augmenté que celui retenu chez les témoins sains avec des anémies quelque fois apparues de type inflammatoire (microcytaire hypochrome), les résultats sont résumés dans les tableaux ci-après :

Tableau 10. Répartition de la population étudiée selon les résultats des neutrophiles

Neutrophiles	Témoins N=50	Patients N=61	P
Moyenne±SD	3735±80,28	8096±350,4	<0,0001

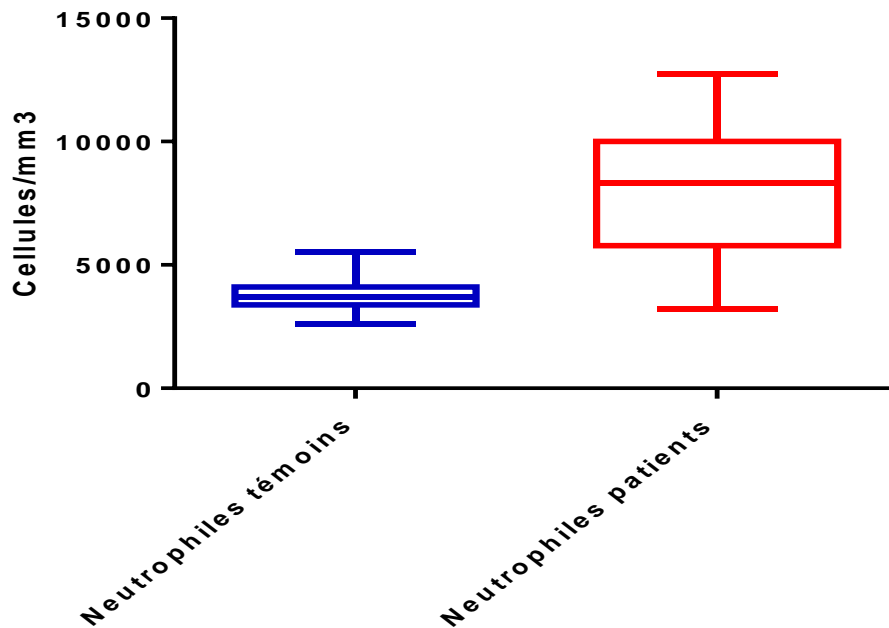


Figure 23. Répartition de la population étudiée selon les résultats des neutrophiles

Il y a de différence significative de moyenne entre le taux des neutrophiles chez les patients et les témoins respectivement ($3735 \pm 80,28$ vs $8096 \pm 350,4$, $P < 0,0001$)

-Dans une étude suédoise réalisée par Fransson M, Benson M, Wennergren G, Cardell LO au niveau du département d'otorhinolaryngologie à l'hôpital universitaire de Malmo en 2004 sur 29 patients ayant une rhinite allergique intermittente, Les liquides de lavage nasal ont été obtenus chez les 29 patients avant, et 1 et 6 heures après un test de provocation allergénique. La phase précoce est caractérisée par une augmentation du score symptomatique et des signes à la rhinoscopie, avec œdème et sécrétion de neutrophiles. Les scores symptomatiques nasale totale et de sécrétion, sont corrélés au nombre de neutrophiles dans le liquide de lavage. Il semble donc que les neutrophiles puissent jouer le rôle de promoteur de la sécrétion nasale.

-Dans une autre étude établie par Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA à San Francisco en 1995, dix-huit adultes ont été admis pour asthme allergique sévère, dont huit présentaient une infection des voies respiratoires. Le point essentiel de cette étude est représenté par le nombre de neutrophiles activés : le neutrophile représentait 75 % des cellules inflammatoires dans 10/18 expectorations; seulement 3/18 expectorations étaient formées de plus de 75 % d'éosinophiles. L'élastase neutrophilique et l'IL-8 étaient détectées chez 11/18 patients, et corrélées au nombre

de neutrophiles. Un agent viralest détecté dans 80 % des exacerbations de l'asthmeallergique chez l'enfant.

Nos résultats reflètent la présence de certaines infections ce qui est corrélé avec les études ci-dessus.

Tableau 11. Répartition de la population étudiée selon les résultats des lymphocytes

Lymphocytes	Témoins	Patients	P
	N=50	N=61	
Moyenne±SD	2691±79,87	5677±215,8	<0,0001

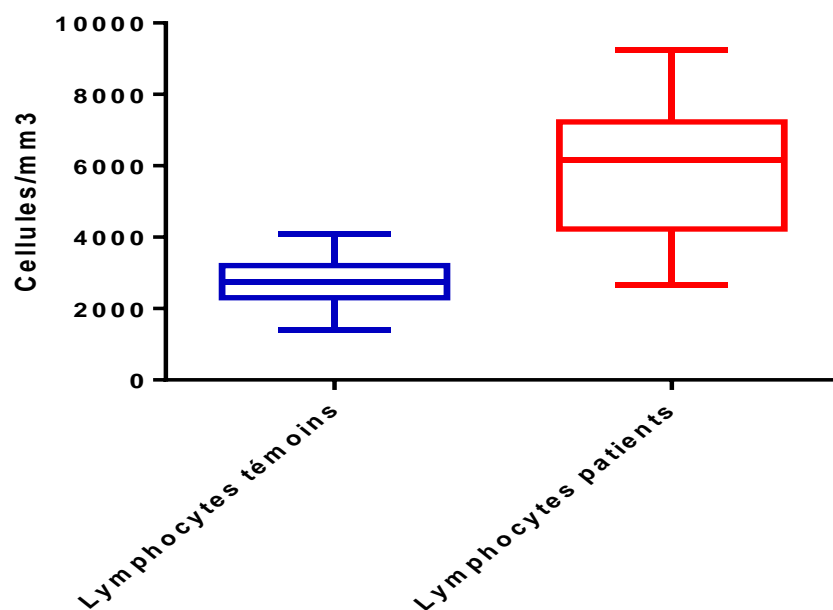


Figure 24. Répartition de la population étudiée selon les résultats des lymphocytes

Il y a de différence significative de moyenne entre le taux des lymphocytes chez les patients et les témoins respectivement (2691±79,87vs, P<0,0001)

Tableau 12. Répartition de la population étudiée selon les résultats des éosinophiles

Éosinophiles	Témoins	Patients	P
	N=50	N=61	
Moyenne±SD	386.1±7,263	569.70±11,25	0,0033

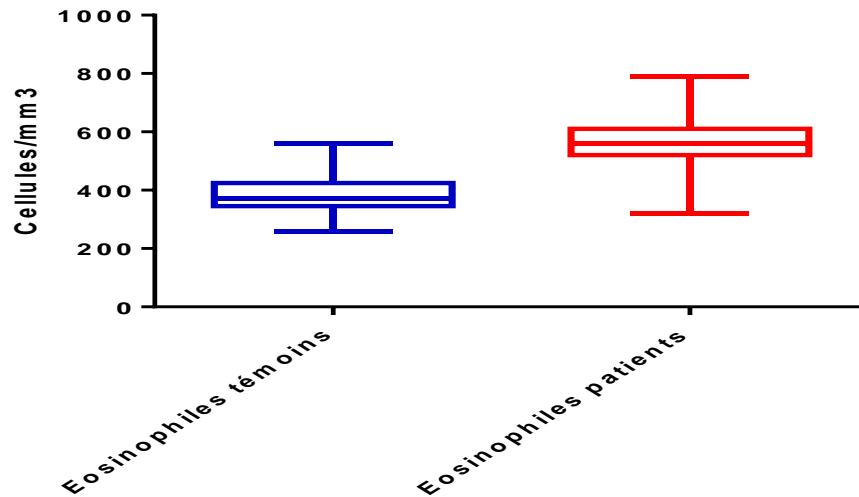


Figure 25. Répartition de la population étudiée selon les résultats des éosinophiles

Il y a de différence significative de moyenne entre le taux des éosinophiles chez les patients et les témoins respectivement ($386.1 \pm 7,263$ vs $569.70 \pm 11,25$, $P < 0,0033$)

Dans une étude faite par Mary TRRETO, MD en Mars 2018, le taux élevé des éosinophiles est un marqueur d'une réaction allergique et/ou d'infections parasitaires.

Ceci nécessite le recours aux explorations parasitaires ainsi, les parasitoses favorisent les maladies allergiques par l'augmentation des éosinophiles et des IgE.

Tableau 13. Répartition de la population étudiée selon les résultats des basophiles

Basophiles	Témoins N=50	Patients N=61	P
Moyenne±SD	42,47±2,044	141.50±5,215	<0,0001

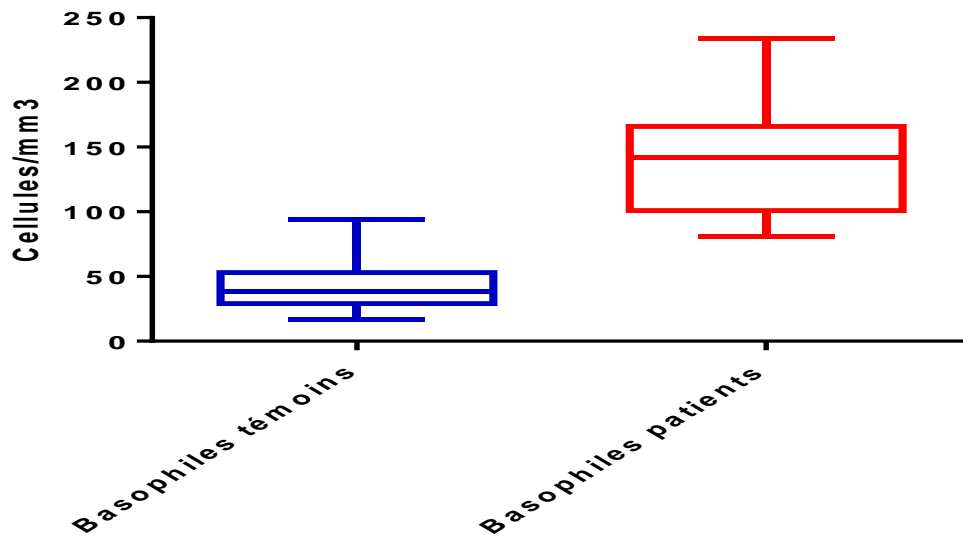


Figure 26. Répartition de la population étudiée selon les résultats des basophiles

Il y a de différence significative de moyenne entre le taux des basophiles chez les patients et les témoins respectivement ($42,47 \pm 2,044$ vs $141.50 \pm 5,215$, $<0,0001$)

6. Bilan inflammatoire :

Un bilan inflammatoire a été réalisé incluant la CRP et la VS chez les patients et le groupe témoin. Voir le tableau ci-après.

Tableau 14. Répartition des patients selon les résultats de la CRP

CRP	Témoins N=50	Patients N=61	P	OR	IC à 95%
Positive	0	30 (49%)	2.310^{-8}	47,42	65.3 -99.2
Négative	50(100%)	31 (51%)	2.310^{-8}	0,01	8.5 - 70.6

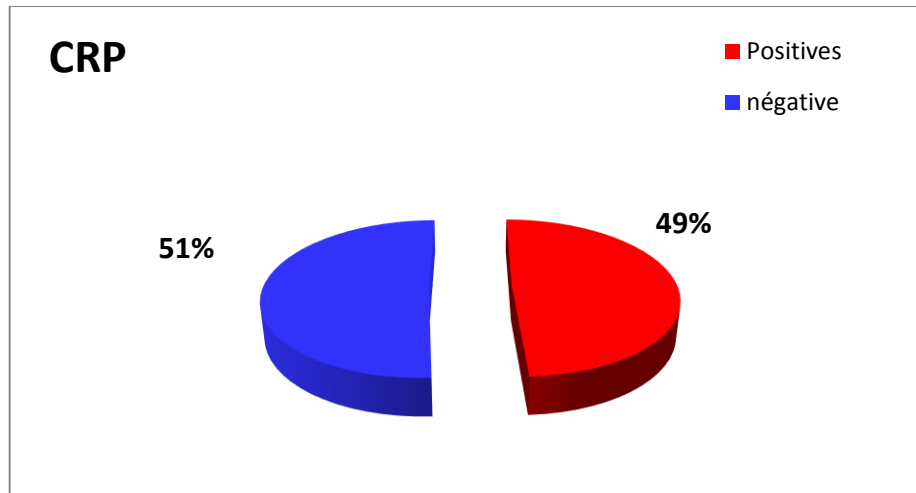


Figure 27. Répartition des patients selon les résultats de la CRP

On note que la moitié des patients ont un taux de CRP >6, avec l'existence d'une différence significative entre les taux positifs de la CRP entre les patients et les témoins respectivement (0 vs 49, $p < 0.05$)

on note aussi le risque de développer une maladie allergique 47 fois plus élevée chez les sujets qui présentent une CRP positive reflétant une inflammation d'origine infectieuse.

Tableau 15. Répartition des patients selon les résultats de la VS

VS	Témoins N=50	Patients N=61	P	OR	IC à 95%
Positive	0	31(51%)	10^{-8}	47,58	65.3 -99.2
Négative	50(100%)	30 (49%)	10^{-8}	0,01	49.3 - 71.4

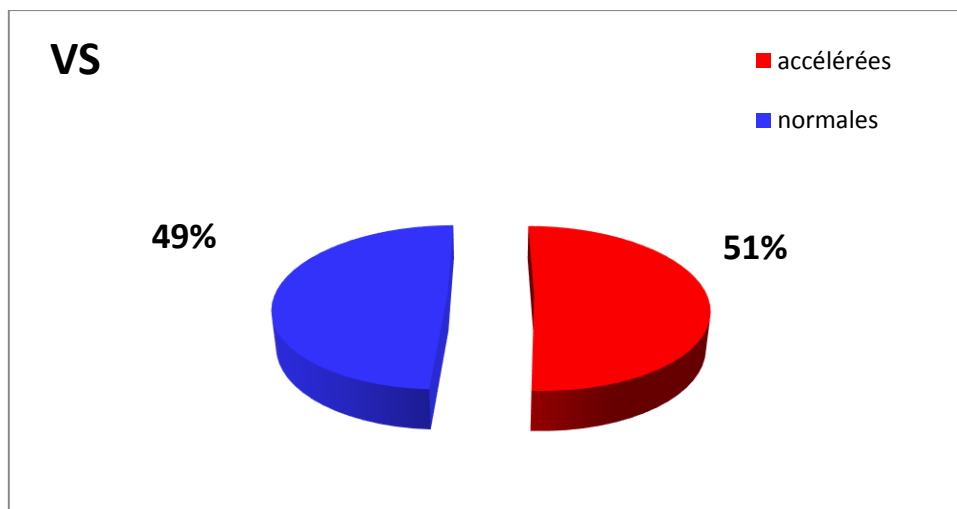


Figure 28. Répartition des patients selon les résultats de la VS

La moitié des patients reflète une vitesse de sédimentation accélérée

Il y'a une différence significative des VS entre les patients et les témoins $p < 0.05$ avec un risque délétère $OR = 47.48$, $IC = 65.3-99.2$

Dans une étude élaborée PASKAL DIEU SAERT dans son guide pratique de 6eme edition en avril 2015 ; une VS accélérée reflète la présence d'une inflammation qui peut être liée à plusieurs pathologie ,on cite les maladies articulaires, maladie de crohn ,cancers viscéraux, infections bactériennes et l'allergie.

7. Electrophorèse des protéines sériques:

Dans le but de mettre en évidence l'existence d'un syndrome inflammatoire, une électrophorèse de protéines sériques a été réalisé sur les 111 sujets.

-un syndrome inflammatoire évolutif a été marqué chez 78% des patients onnote une albuminémie des patients inférieure à celle des témoins alors que le taux de l' $\alpha 1$ globulinémie est supérieur à celui retenu chez les témoins - une hyperglobulinémie significative est marquée les résultats recueillis sont récapitulés dans le tableau ci- dessous;

Tableau 16. Répartition des patients et des témoins selon les résultats d'EPS

	Témoins N=50	Patients N=61	P
Albuminémie	39.28±4,68	35.24±5,06	0,001
Alpha1 globulinémie	2.75±0,526	4.74±0,629	0,001
Gamma- globulinémie	12.56±1,91	24.45±2,06	<0,0001

-Une différence significative est constatée des taux d'albuminémie, d' α 1 globulinémie et de gamma globulinémie entre nos patients et le groupe témoins $p < 0.05$

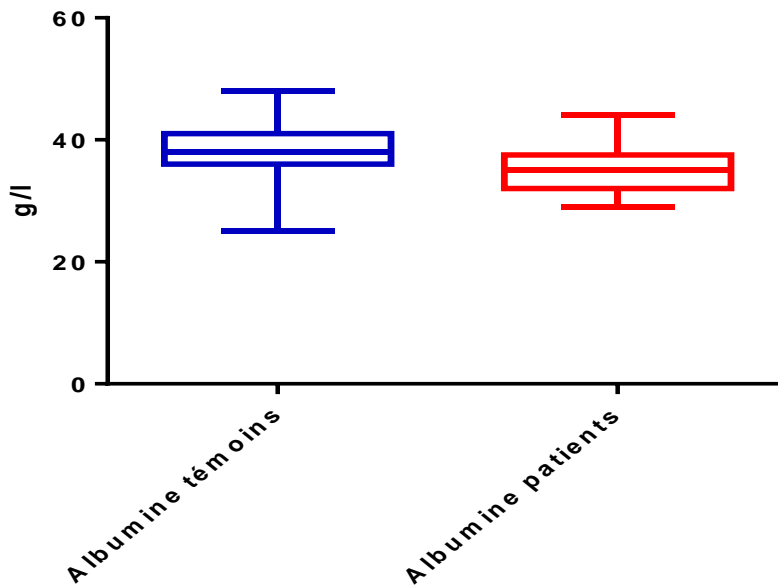


Figure 29. Répartition des patients et des témoins selon les résultats d'EPS (albumine)

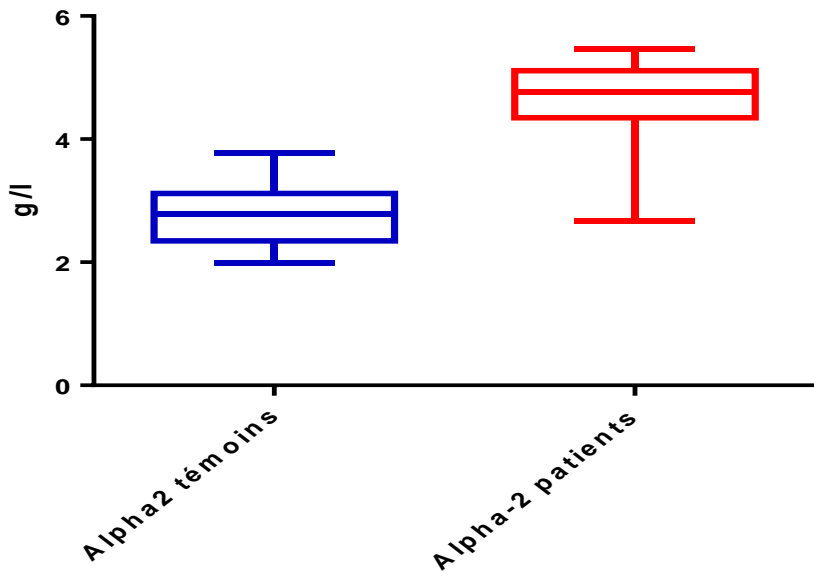


Figure 30. Répartition des patients et des témoins selon les résultats d'EPS (alpha1 globuline)

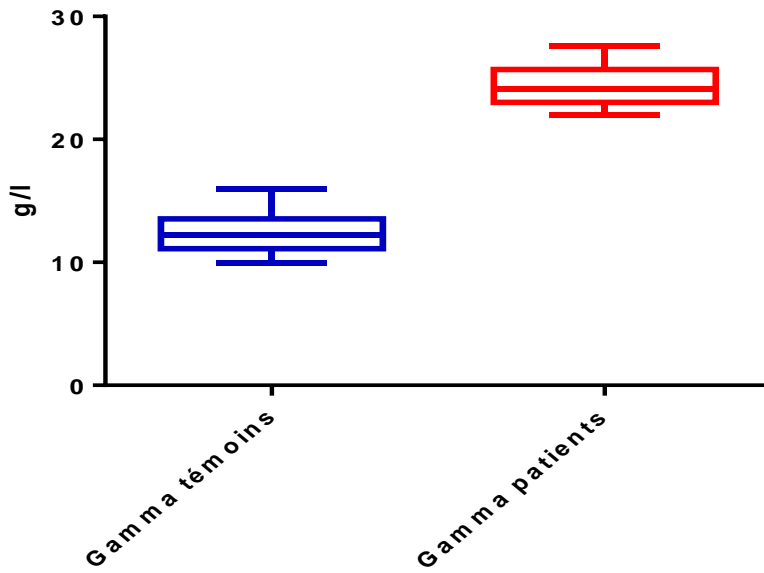


Figure 31. Répartition des patients et des témoins selon les résultats d'EPS (gamma globuline)

8. ASLO :

Un test d'ASLO a été également effectué sur les patients et le groupe témoin.

Les résultats obtenus ont été <200 pour les sujets témoins alors qu'on constate chez les patients un taux de 7/61 de valeurs >200 .

Tableau 17. Répartition des patients et des témoins selon les résultats de l'ASLO

ASLO	Témoins N=50	Patients N=61	P	OR	IC à 95%
Négatifs	50 (100%)	54 (89%)	0.037	6,35	23.3 - 99.3
Positifs	0	7(11%)			

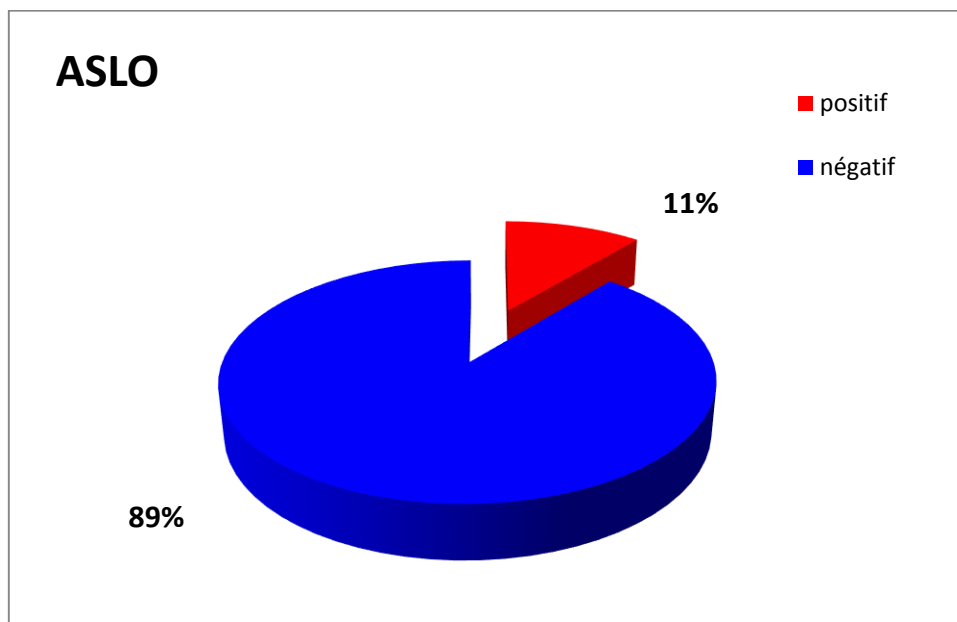


Figure 32. Répartition des patients selon les résultats d'ASLO

Il y a de différence significative de moyenne entre les résultats d'ASLO chez les patients et les témoins respectivement (11% vs 89% $P=0.037$)

-Dans notre étude, on note un taux de 11% de patients avec une symptomatologie tendue vers l'asthme et la rhinite et des tests d'ASLO positifs, cela signifie une éventuelle infection à streptocoque qui a été déclarée.

-Une étude réalisée par J.TABART sur 136 sujets poly sensibilisés a mis le point sur les premières crises d'asthme qui coïncident avec des infections déclarées, par la suite la fragilité acquise et les lésions persistantes des muqueuses appellent les rechutes, on cite des germes pathogènes ou non quelque fois des streptocoques et des entérocoques aussi des amygdales cryptiques responsables de poussées d'angines à répétition

9. Rapport paramètres étudiés / sévérité

Tableau 18. . Répartition des différents paramètres selon le nombre de manifestations cliniques

	Mono-symptomatique N=16	Poly-symptomatique N=45	P
Sexe			
- Homme	07	20	1.000
- Femme	09	25	1.000
Age	25.68±20,18	15.64±15,48	0,04
IgE totales	201.5±31,70	195.71±39,80	0,601
Test cutané			
Positif	7 (43%)	25 (55%)	0.603
Négatif	9 (56%)	20 (44%)	0.603
Neutrophiles	7527±2406	8299±2843	0,337
Lymphocytes	5537±1687	5727±1701	0,701
Eosinophiles	585±108,4	564±80	0,414
Basophiles	131±45,07	145±38,99	0,255
Albuminémie	35±3,624	36±4,107	0,992
Alpha-1 globulinémie	4.87±0,427	4.95±0,505	0,139
Gamma-globulinémie	24.16±1,575	25.23±1,547	0,02
CRP			
- Élevée	6 (35%)	27 (60%)	0.208
- Normale	10 (62%)	18 (40%)	0.208
VS			
- Élevée	9 (56%)	22 (48%)	0.830
- Normale	7 (43%)	23 (51%)	0.830
ASLO			
- Élevée	2 (12%)	5 (11%)	1.000
- Normale	14 (23%)	40 (88%)	1.000

on constate une différence significative d'âge et du taux de gamma globulinémie entre les

patients mono et poly-symptomatiques respectivement avec ($p=0.04$, $p=0.02$).
il n ya pas de différence significative des autres paramètres ($p>0.05$)

V. CONCLUSION

Conclusion

Ce travail a été mené dans le but de mieux comprendre la maladie allergique (son origine, les facteurs impliqués dans l'exacerbation, par quel mécanisme ça se déclenche, ainsi que les différents traitements et perspectives thérapeutiques). Parallèlement évaluer le facteur infectieux dans l'évolution de cette pathologie par la recherche d'une éventuelle relation entre les épisodes infectieux et son déclenchement afin d'établir une certaine stratégie qui permettra d'améliorer la qualité de vie notamment celles des enfants.

Notre étude montre qu'un milieu urbain est favorable au déclenchement de l'allergie depuis le plus jeune âge avec une symptomatologie qui se traduit majoritairement par une rhinite allergique allant vers des associations complexes de manifestations à sévérité intense.

Notre échantillon montre par ailleurs l'existence d'une relation entre certaines infections touchant principalement le conduit respiratoire et le développement des manifestations allergiques (infection à streptocoques).

Des neutrophilies et des hyper lymphocytoses ont été marqués chez nos patients; avec des taux largement supérieurs à se retrouver chez nos témoins d'où la suspicion de certaines infections virales et bactériennes.

Une hyper éosinophilie nous confirme l'existence d'une pathologie allergique d'une part renforcée par l'hyper basophilie et la suspicion de certaines infections parasitaires d'une autre part.

Les paramètres inflammatoires marqués nous renseignent sur l'existence d'une inflammation d'origine infectieuse (CRP positive) qui aggrave l'inflammation allergique avec un profil inflammatoire chronique évolutif.

VI. Perspectives

En vue d'accomplir ce travail :

- l'échantillon devrait être plus élargi.
- des explorations microbiologiques et parasitaires sont recommandées.
- effectuer un profil génétique complémentaire.

VII.BIBLIOGRAPHIE

- [1]. FACTEURS FAVORISANT L'EMERGENCE DES ALLERGIES : DESGENES A LA THEORIE HYGIENISTE .Le 25 novembre 2013 .MAZELIN OMBELINE
- [2].Dutau G. Histoire parallèle de l'allergie et de l'immunothérapie allergénique. Revue française d'allergologie vol 51-N°551 (2011) 4-10.
- [3].Moulikho P. L'allergie: De l'antiquité à la découverte de l'IgE. Revue française d'allergologie Vol 51-N°5 (2011) 500-505.
- [4].Finegold I, Dockhorn RJ, Ein D, Dolen WK, Oppenheimer J, Potter LH. Immunotherapy throughout the decades: from Noon to now. Ann Allergy Asthma Immunol. (2010);105:328-36.
- [5].Johansson S., Hourihane J., Bousquet J. and al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue) prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature Rev. Fr. Allergol. Immunol.Clin., (2004), 44 : 218-230
- [6].Global atlas of allergy (2014). Published by the EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology).Editors: Cezmi A.Akdis, Ioana Agache [en ligne]. Disponible sur <http://www.eaaci.org/resources/scientific-output/guidelines/3008-globalatlas-of-allergy.html>, consulté 10/01/17.
- [7].Asthme et allergies. Allergies, j'agis. 11ème journée française de l'allergie Mars 2017 (Dossier de presse) [en ligne]. Disponible sur <http://asthme-allergies.org/medias-presse/>, consulté le 01/04/17.
- [8].White book on allergy update 2013. WAO (World allergy organization) [en ligne].Disponible sur <http://www.worldallergy.org>.
- [9].EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association) [en ligne]. Disponible sur <http://www.efanet.org/get-advice/allergy>, consulté le 04/04/17.
- [10]. GA2LEN. La rhinite mène-t-elle à l'asthme ? (version française) [en ligne]. Disponible sur http://www.allergique.org/IMG/pdf/BrochureGP_RhinitisAsthma_FR.pdf, consulté 01/04/17.
- [11].EAACI, Déclaration publique relative aux allergies alimentaires et à l'anaphylaxie [en ligne]. Disponible sur [http://www.eaaci.org/attachments/131119%20EAACI%20Allergens%20Brochure%20FRANCE S.pdf](http://www.eaaci.org/attachments/131119%20EAACI%20Allergens%20Brochure%20FRANCE%20S.pdf), consulté le 08/04/17.
- [12].EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association). Annual report 2015 [en ligne]. Disponible sur

http://www.efanet.org/images/documents/EFA_Annual_Report_2015_layout.pdf, consulté le 08/04/17.

[13].Nwaru BI. et al, on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 62–75.

[14].P Meyer, H.B Co Minh, P Demoly Révision de la nomenclature des termes en allergologie, *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2003 Mars; Numéro 43 p278-280

[15].D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset, Chapitre 1. Maladies atopiques et maladies allergiques Dans: D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset. *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Paris: édition Masson; 2006. p 3-12

[16].Johansson SGO, O 'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001 ; 56 :813-824.

[17].Finegold I, Dockhorn RJ, Ein D, Dolen WK, Oppenheimer J, Potter LH. Immunotherapy throughout the decades: from Noon to now. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2010);105:328-36

[18]. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, Hansen KD, Tsai H-J, Liu X et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nat Commun* 2015;**6**:6304.

[19]. Li X, Ampleford EJ, Howard TD, Moore WC, Li H, Busse WW et al. The C11orf30-LRRC32 region is associated with total serum IgE levels in asthmatic patients. *J Allergy ClinImmunol*2012;**129**:575–578.e9.

[20]. Amaral AFS, Minelli C, Guerra S, Wjst M, Probst-Hensch N, Pin I et al. The locus C11orf30 increases susceptibility to poly-sensitization. *Allergy* 2015;**70**:328–333.

[21]. Liang L, Willis-Owen SAG, Laprise C, Wong KCC, Davies GA, Hudson TJ et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015;**520**:670–674.

[22]. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski MS, Platts-Mills T, Lundback B, Ronmark E. Family History of Asthma and Atopy: In-depth Analyses of the Impact on Asthma and Wheeze in 7- to 8-Year-Old Children.*Pediatrics*2007;**120**:741–748.

[23]. Wijga A, Smit HA, Brunekreef B, Gerritsen J, Kerkhof M, Koopman LP et al. Are children

at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? The PIAMA Birth Cohort Study. *ClinExp Allergy* 2001;**31**:576–581.

[24]. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala A-M, Kronberg-Kippilä C et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *PediatrAllergy Immunol*2010;**21**:29–37.

[25]. Nilsson L, Kjellman NI. Atopy and season of birth. *Allergy* 1996;**51**:138–139.

[26]. Kim NY, Kim GR, Kim JH, Baek JH, Yoon JW, Jee HM et al. Food allergen sensitization in young children with typical signs and symptoms of immediate-type food allergies: a comparison between monosensitized and polysensitized children. *Korean J Pediatr*2015;**58**:330.

[27]. Dubakiene R, Rudzeviciene O, Butiene I, Sezaite I, Petronyte M, Vaicekauskaite D et al. Studies on Early Allergic Sensitization in the Lithuanian Birth Cohort. *Sci World J* 2012;**2012**:1–6.

[28]. Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *ClinExp Allergy* 2005;**35**:733–740.

[29]. Lee M-T, Wu C-C, Ou C-Y, Chang J-C, Liu C-A, Wang C-L et al. A prospective birth cohort study of different risk factors for development of allergic diseases in offspring of non-atopic parents. *Oncotarget* 2017;**8**:10858–10870.

[30]. Arshad SH, Karmaus W, Raza A, Kurukulaaratchy RJ, Matthews SM, Holloway JW et al. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *J Allergy ClinImmunol* 2012;**130**:427–434.e6.

[31]Kulig M, Bergmann R, Edenharter G, Wahn U, others. Does allergy in parents depend on allergy in their children? Recall bias in parental questioning of atopic diseases. *J Allergy ClinImmunol*2000;**105**:274– 278.

[32].Polosa R, Knoke JD, Russo C, et al.Cigarette smoking isassociated with a greater risk of incident asthma in allergicrhinitis. *J Allergy ClinImmunol* 2008;121:1428—34.

[33]. Baena-Cagnani CE, GómeZ RM, Baena-Cagnani R_et al. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009 ; 9(2):136-40

[34] Nakamura Y, Miyata M, Ohba T_et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to T(H)2-type immune responses and airway inflammation. *J.*

Allergy Clin. Immunol.2008 ; 122(6):1208-14.

[35]. Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J, Kauffmann F.

Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the Epidemiological Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy (EGEA). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1241–1246

[36]. Topp R, Thefeld W, Wichmann H-E, Heinrich J. The effect of environmental tobacco smoke exposure on allergic sensitization and allergic rhinitis in adults. *Indoor Air* 2005;**15**:222–227.

[37]. Yao T-C, Chang S-W, Hua M-C, Liao S-L, Tsai M-H, Lai S-H et al. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study. *Allergy* 2016;**71**:90– 98.

[38]. Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 2009;**64**:445–451

[39]. Kramer M.S. et al., *BMJ* (2007) doi :10.1136/ bmj.39304.464016.AE

[40]. Iyengar S. R. et Walker W. A. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. *JPGN*, décembre 2012, 55(6):641-647.

[41]. Bernard H. et coll. Peanut allergens are rapidly transferred in human breast milk and can prevent sensitization in mice. *Allergy*, 2014, 69:888-897.

[42]. Pastor-Vargas C. et coll. Sensitive detection of major food allergens in breast milk: first gateway for allergenic contact during breastfeeding. *Allergy*, 2015, DOI 10.1111/all.12646.

[43]. Wijga, A.H.; van Houwelingen, A.C.; Kerkhof, M.; Tabak, C.; de Jongste, J.C.; Gerritsen, J.; Boshuizen, H.; Brunekreef, B. and Smit, H.A. (2006) Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **117**, 440-447.

[44]. Rönmark E, Warm K, Bjerg A, Backman H, Hedman L, Lundbäck B. High incidence and persistence of airborne allergen sensitization up to age 19 years. *Allergy* 2016;**72**:723–730

[45]. Morales, E.; García-Esteban, R.; Guxens, M.; Guerra, S.; Mendez, M; Moltó-Puigmartí, C.; Lopez-Sabater, M.C. and Sunyer, J.

(2012) Effects of prolonged breastfeeding and colostrum fatty acids on allergic manifestations and infections in infancy. *Clin. Exp. Allergy*, **42**, 918-928.

- [46]. Soto-Ramírez, N.; Karmaus, W.; Yousefi, M; Zhang, H.; Liu, J. and Gangur, V. (2012) Maternal immune markers in serum during gestation and in breast milk and the risk of asthma-like symptoms at ages 6 and 12 months: a longitudinal study. *Allergy Asthma Clin.Immunol.*,**8**, 11.
- [47].Saxon A, Diaz-Sanchez D. Air pollution and allergy : you are what you breathe. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 223-6.
- [48]. Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol*2005 ; 115 : 221-8.
- [49]. Vagaggini B, Taccola M, Cianchetti S, et al. Ozone exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *Am J RespirCrit Care Med* 2002 ; 16 : 1073-7.
- [50]. Ball BA, Folinsbee LJ, Peden DB, et al. Allergen bronchoprovocation of patients with mild allergic asthma after ozone exposure. *J Allergy Clin Immunol*1996 ; 98 : 563-72.
- [51].Jorres R, Nowak D, Magnussen H. Effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J RespirCrit Care Med* 1996 ; 153 : 56-64.
- [52].De Marco R. The impact of climate and traffic related NO₂ on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *ClinExp Allergy* 2002 ; 32 : 1405-12.
- [53]Wainwright NW, Surtees PG, Wareham NJ, et al. Psychosocial factors and incident asthma hospital admissions in the EPIC-Norfolk cohort study. *Allergy* 2007;62(5):554–60.
- [54]. Wright RJ. Alternative modalities for asthma that reduce stress and modify mood states: evidence for underlying psychobiologic mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(2 Suppl 1):S18–23.
- [55]. Calam R, Gregg L, Simpson A, et al. Behavior problems antecede the development of wheeze in childhood: a birth cohort study. *Am J RespirCrit Care Med* 2005;171(4):323–7.
- [56]. Stevenson J. Relationship between behavior and asthma in children with atopic

dermatitis. *Psychosom Med* 2003;65(6):971–5.

[57]. Wright RJ, Finn P, Contreras JP, et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(6):1051–7.

[58]. Wright RJ, Cohen S, Carey V, et al. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(3):358–65

[59]. Sherriff, A. & Golding, J. Hygiene Levels in a Contemporary Population Cohort Are Associated with Wheezing and Atopic Eczema in Preschool Infants. *Arch Dis Child* **87**, 26–29 (2002).

[60]. Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R. & Roitt, I. M. *Roitt's Essential Immunology, Includes Desktop Edition.* (Wiley-Blackwell, 2011).

[61]. Genuneit J, Strachan DP, Büchele G, Weber J, Loss G, Sozanska B et al. The combined effects of family size and farm exposure on childhood hay fever and atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:293–298

[62]. Ruokolainen L, von Hertzen L, Fyhrquist N, Laatikainen T, Lehtomäki J, Auvinen P et al. Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. *Allergy* 2015;**70**:195–202

[63]. Ege M, Bieli C, Frei R, Vanstrien R, Riedler J, Ublagger E et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:817–823

[64]. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;**358**:1129–1133

[65]. Song W-J, Sohn K-H, Kang M-G, Park H-K, Kim M-Y, Kim S-H et al. Urban-rural differences in the prevalence of allergen sensitization and self-reported rhinitis in the elderly population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;**114**:455–461.

[66]. Rennie DC, Lawson JA, Karunanayake CP, Pahwa P, Chen Y, Chu L et al. Farm Exposure and Atopy in Men and Women: The Saskatchewan Rural Health Study. *J Agromedicine* 2015;**20**:302–309.

[67]. Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy

products during pregnancy:the PASTURE Study. *J Allergy ClinImmunol*2010;**125**:108-115.e13.

[68]. Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* **299**, 1259–1260 (1989)

[69]. Eder W, von Mutius E, 2004. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 4(2): 113-7

[70]. Nystad W, Skrondal A, Magnus, P, 1999. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma.*Int J. Epidemiology*, 28: 882-7

[71]. Bufford JD, Gern, JE, 2005. The hygiene hypothesis revisited. *Immunol Allergy Clin N Am*, 25: 247-62...

[72]. Castro-Rodriguez JA, 2010. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy ClinImmunol*

[73]. Mai, X.-M., Kull, I., Wickman, M. &Bergström, A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. *Clinical & Experimental Allergy* **40**, 1230–1237 (2010).

[74]. Bisgaard, H. et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1487–1495 (2007)

[75]. McDonald, K. L., Huq, S. I., Lix, L. M., Becker, A. B. &Kozyrskyj, A. L. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.***121**, 626–631 (2008)

[76].Penders, J., Stobberingh, E. E., Brandt, P. A. van den & Thijs, C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders.*Allergy* **62**, 1223–1236 (2007)

[77] Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjaer BB, Bisgaard H, Andersen M, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J AllergyClinImmunol* 2002;110:72–7.

[78] Cross ML, Stevenson LM, Gill HS. Anti-allergy properties of fermented foods: an important immunoregulatory mechanism of lactic acid bacteria? *IntImmunopharmacol* 2001;1:891–901.

[79]. Sigurs, N. et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13.*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**, 137–141 (2005).

[80]. Lemanske Jr., R. F. et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **116**, 571–577 (2005)

- [81]. Lau, S. & Matricardi, P. M. Worms, asthma, and the hygiene hypothesis. *Lancet* **367**, 1556–1558 (2006)
- [82]. Schmitz R, Ellert U, Kalcklössch M, Dahm S, Thamm M. Patterns of Sensitization to Inhalant and Food Allergens - Findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; **162**:263–270
- [83]. Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PLP. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: A comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children: Sensitization patterns to food and inhalant allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; **22**:166–171
- [84]. Saadeh D, Salameh P, Caillaud D, Charpin D, De Blay F, Kopferschmitt C et al. Prevalence and association of asthma and allergic sensitization with dietary factors in schoolchildren: data from the French six cities study. *BMC Public Health* 2015; **15**. doi:10.1186/s12889-015-2320-2
- [85]. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, Nielsen J, Halken S. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; **24**:549–555.
- [86]. Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**:350–359.
- [87] Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *The Lancet* 1999; **353**:1485–1488
- [88]. Harris JM, Mills P, White C, Moffat S, Newman Taylor AJ, Cullinan P. Recorded infections and antibiotics in early life: associations with allergy in UK children and their parents. *Thorax* 2007; **62**:631–637.
- [89]. Rönmark E, Warm K, Bjerg A, Backman H, Hedman L, Lundbäck B. High incidence and persistence of airborne allergen sensitization up to age 19 years. *Allergy* 2016; **72**:723–730
- [90]. Govaere E, Gysel DV, Massa G, Verhamme KM, Doli E, Baets FD. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; **18**:671–678
- [91]. Uekert S, Akan G, Evans M, Li Z, Roberg K, Tisler C et al. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**:1375–1381.
- [92]. Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, Brunekreef B et al. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of

age: The PIAMA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;**16**:10–18

[93]. de Bot CM, Röder E, Pols DH, Bindels PJ, van Wijk RG, van der Wouden JC et al.

Sensitisation patterns and association with age, gender, and clinical symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a cross-sectional study. *Prim Care Respir J* 2013;**22**:155–160

[94]. Brunst KJ, Ryan PH, Lockey JE, Bernstein DI, McKay RT, Khurana Hershey GK et al.

Unraveling the relationship between aeroallergen sensitization, gender, second-hand smoke exposure, and impaired lung function. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:479–487..

[95]. Monneret-Vautrin DA. Atopie et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000 ; 40 : 466-72

[96] Kuo CH, Yang SN, Kuo PL, Hung CH. Immunomodulatory effects of environmental endocrine disrupting chemicals. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;**28**(7 Suppl):S37–42.

[97] Rosenfeld CS, Bisphenol A. and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors. *Front Neurosci* 2015;**9**:57.

[98] Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007;**24**(2):139–77.

[99] Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, et al. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. *FASEB J* 2014;**28**(11):4893–900.

[100] Malaise Y, Menard S, Cartier C, Lencina C, Sommer C, Gaultier E, et al. Consequences of bisphenol a perinatal exposure on immune responses and gut barrier function in mice. *Arch Toxicol* 2018;**92**(1):347–58.

[101] Buckley JP, Palmieri RT, Matuszewski JM, Herring AH, Baird DD, Hartmann KE, et al. Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012;**22**(5):468–75.

[102] Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinylchloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008;**116**(7):845–53.

[103] L. Guzylack-Piriou, G. Bouchaud. Exposure to endocrine disruptors and development of allergic diseases. *neuro-gastroentérologie and nutrition*, université de Toulouse, 31027 Toulouse, France b UR 1268 BIA, Inra, rue de la Geraudière, 44300 Nantes, France Reçu le 8 mai 2018 ; accepté le 22 septembre 2018

- [104]Fany Blanc. Développement d'un module cellulaire de déclenchement de la réaction allergique. Thèse du doctorat. en biologie N° 2008AGPT0078(2008) l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement. Paris.
- [105]. Kapsenberg M. L. Dendritic- cell control of pathogen-driven T- cell polarization. *Nature immunology*, (2003), 3 (12): 984-993.
- [106]. Gould H.J., Sutton B.J., Beavil A.J., and al. The biology of IgE and the basis of allergic disease *Annu. Rev. Immunol* ,(2003), 21: 579-628
- [107].allergo.lyon.inserm.fr
- [108]. Joshua A. Boyce Mast cells: Beyond IgE *J Allergy Clin Immunol*, (2003),111:24-32.
- [109]. Akdis C., Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation *J. Allergy Clin. Immunol.*, (2003),112: 15-22
- [110]. Kawakami T., Galli S.J. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE *Nature Reviews immunology* ,(2002),2:773-786
- [111].Akdis C., Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation *J. Allergy Clin.Immunol.*, (2003),112: 15-22.
- [112]. Botturi K., Magnan A. L'histamine, une nouvelle cytokine du lymphocyte T? *Rev. Fr. Allergol. Immunol.Clin.*, (2006), 5 : 1-8
- [113]. MacGlashan D, Histamine: A mediator of inflammation *J. Allergy Clin. Immunol.* (2003), 112: S53-9.
- [114]. Dvorak A.M. Biology of mast-cell *Advances in Immunology*, (2005), 88: 223-240
- [115] PONVERT C, JACQUIER JP, 2003. Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 43 : 327-9.
- [116] Mouna Fadlou-Allah. Les allergies et leurs traitements. Thèse de doctorat en pharmacie N° 11. (2007). Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.
- [117]. Bochner B, Busse W, *Advances in mechanisms of allergy J. Allergy Clin. Immunol.*, (2004) ,113: 868-75
- [118]. Arock M. Similarities and differences between mast cells and basophil. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*,Vol 44N°1(2004), 23-36.
- [119]. Busse W., Rosenwasser L J. Mechanisms of asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol*, (2003), 111(03.):S799-S804

- [120]. Finkelman F., Rothenberg M., Brandt E. and al. Molecular mechanisms of anaphylaxis: Lessons from studies with murine models *J. Allergy Clin. Immunol.*, (2005),115: 449-57.
- [121]. Kapsenberg M. L. Dendritic- cell control of pathogen-driven T- cell polarization. *Nature immunology*, (2003), 3 (12): 984-993.
- [122]. Prescott S. New concepts of cytokines in asthma: Is the Th2/Th1 paradigm out the window? *J. Paediatr. Child Health*, (2003), 39 : 575–579
- [123]. Luft C., Hausding M., Finotto S. Regulation of T cells in asthma: implications for genetic manipulation *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,(2004) ,4: 69–74.
- [124]. Girolomoni G., Sebastiani S., Albanesi C., Cavani A. T-cell subpopulations in the development of atopic and contact allergy. *Current opinion in immunology*, (2001),13 : 733-737
- [125]. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance *J. Allergy Clin. Immunol.*, (2004), 113:395-400
- [126]. MAGNAN A, VERVLOET D, 2005. Mécanismes physiopathologiques de l'asthme et de l'atopie: anciens et nouveaux concepts. *Bull Acad Natle Med*, 189 : 1451-60.
- [127]. PONVERT C, 2000. Mécanismes et conséquences de l'éosinophilie allergique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 40 : 473-80.
- [128].GODFREY RC, GRADIDGE CF, 1976.Allergic sensitisation of human lung fragments prevented by saturation of IgE binding sites.*Nature*, 259 : 484-6.
- [129]. GALOPPIN L, PONVERT C, 1997. L'Histamine. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 37 : 865-80.
- [130].Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA.
FOXP3+ regulatory T cells in the human immunosystem. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 490-500..
- [131].Palomares O, Yaman G, Azkur AK, et al.
Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *Eur J Immunol* 2010 ; 40 : 1232-40.
- [132].Bluestone JA, Abbas AK.
Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. mars 2003;3(3):253–257
- [133].Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ.
Natural and Adaptive Foxp3+ Regulatory T Cells: More of the Same or a Division of Labor? *Immunity*. 22 mai 2009;30(5):626–635
- [134].Vignali DAA, Collison LW, Workman CJ.

How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol.* (7):523-532. Lloyd CM, Hessel EM.

Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol.* déc

2010;10(12):838-848

[135].Smit J, Folkerts G., Nijkamp F.

Mycobacteria, genes and the 'hygiene hypothesis' *Curr.Opin.Allergy Clin.Immunol.* , (2004),4: 57-62

[136].Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al.

The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007 ; 450(7169):566-9.

[137].Garin MI, Chu CC, Golshayan D, et al.

Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells. *Blood* 2007 ; 109(5):2058- 65.

[138].Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, et al.

Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 2004 ; 21(4):589-601.

[139].Oberle N, Eberhardt N, Falk CS, et al.

Rapid suppression of cytokine transcription in human CD4+CD25 T cells by CD4+Foxp3+ regulatory T cells: independence of IL-2 consumption, TGF-beta, and various inhibitors of TCR signaling. *J Immunol* 2007 ; 179(6):3578-87.

[140].Pandiyani P, Zheng L, Ishihara S, et al.

CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2007 ; 8(12):1353-62.

[141].Misra N, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, et al.

Cutting edge: human CD4+CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol* 2004 ; 172(8):4676-80.

[142].Liang B, Workman C, Lee J, et al.

Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II. *J Immunol* 2008 ; 180(9):5916-26.

[143].Sarris M, Andersen KG, Randow F, et al.

Neuropilin-1 expression on regulatory T cells enhances their interactions with dendritic cells during antigen recognition. *Immunity* 2008 ; 28(3):402-13.

[144].Rech AJ, Vonderheide RH.

Clinical use of anti-CD25 antibody daclizumab to enhance immune responses to tumor antigen vaccination by targeting regulatory T cells. *Ann NY Acad Sci* 2009 ; 1174:99-106.

[145] Aurelie Siri¹, Hubert de Boysson¹, Guilaine Boursier

Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4⁺ médecine/sciencesMaster

Immunotechnologies et biotherapies, universite Pierre et Marie Curie 2012 ; 28 : 646-51

[146].Coenraads PJ, Goncalo M. Skin diseases with high public impact. Contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2007;17:564–5.

[147]. Pawankar, R., Canonica, G. W., T. Holgate, S. & F.Lockey, R. WAO White Book on Allergy 2011-2012 : Executive Summary. (2011).

[148]. Abou Taam, R., de Blic, J. & Scheinmann, P. Rhinite allergique chez l'enfant. *Revue*

[149]. Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M. & Shlomchik, M. J. *Immunobiologie*. (De Boeck Supérieur.(2003).

[150]. Benoist, H. & Bertrand, M.-A. Cours Immunologie 4^o Année Pharmacie, UPS Toulouse III. (2010).

[151]. Global Initiative For Asthma, 2012, www.ginasthma.org

[152]. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995 ; 310 : 122-9

[153].Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br Med J* 1993 ; 307 : 982-6

[154].Hers JF. Disturbances of the ciliated epithelium due to influenza virus. *Am Rev Respir Dis* 1966 ; 93 : 162-71.

[155].Walsh JJ ; Dietlein LF, Low FN et al. Bronchotracheal response in human influenza. *Arch Intern Med* 1961 ; 108 : 98-110.

[156].Sommerhoff C, Nadel J, Basbaum C et al. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 682-9. 12. Dusser DJ, Jacoby DB, Djokic TD et al. Virus ind

[157].Freymuth F, Vabret A, Brouard J et al. Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999 ; 13 : 131-9

- [158]- Ellis AK, Day JH, Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007 Jan;98(1):64-9.
- [159].Hosotte M, Jarlot S, Luyasu S, Kanny G. Œdème de Quincke ou angioœdèmes. *Rev Prat*. 2012;62(2):242-4.
- [160].Orphanet. Angio-œdème. Site internet : Orphanet. Paris ; 2011 [consulté le 25 juin 2015]
- [161]Bingham Clifton O, III, MD. New onset urticaria: Diagnosis and treatment. UpToDate ® Avril 2016.
- [162]. Wüthrich B. Angio-oedème : rarement d'origine allergique. *Forum Med Suisse* 2012 ; 12(7) :138-143
- [163]. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al (2014) International consensus on (ICON) anaphylaxis. *WAO J* 7:9
- [164] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al (2011) World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 4:13–37
- [165]. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al (2014) Anaphylaxis: guide-lines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 69:1026–45
- [166]. Dewachter P, Mouton Faivre C, Emala CW (2009) Anaphylaxis and anesthesia. *Anesthesiology* 111:1145–50
- [167] Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, et al (2007) Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* 217:65–78
- [168] Ogawa Y, Grant JA (2007) Mediators of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin Am* 27:249–60
- [169]. Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, et al (2013) Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 132:114–9
- [170]Jönsson F, Mancardi DA, Kita Y, et al (2011) Mouse and human neutrophils, induce anaphylaxis. *J Clin Invest* 121:1484–96
- [171]. Brown SGA(2007) The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 27:165–75
- [172] Marone G, Genovese A, Varricchi G, Granata F (2014) Human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Allergo J Int* 23:60–6

- [173] MoneretVautrin DA (2010) Facteurs de risque d'anaphylaxie alimentaire sévère, rôle confirmé de certaines classes de médicaments. *Med Sci* 26:719–23
- [174] Peavy RD, Metcalfe DD (2008) Understanding the mechanisms of anaphylaxie. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:310–15
- [175] Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 1. CD001563.
- [176] Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, et al. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 91 : 189–94.
- [177] *Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2203–17.
- [178] Fairchild CJ, Meltzer EO, Roland PS, et al. Comprehensive report of the efficacy, safety, quality of life, and work impact of Olopatadine 0.6 % and Olopatadine 0.4 % treatment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007 ; 28 : 716–23.
- [179] *Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis : systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998 ; 317 : 1624–9.
- [180] Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, et al. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis : a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 1998 ; 23 : 69–73..
- [181] LaForce C, Dockhorn RJ, Prenner BM, et al. Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis : a 4-week comparative multicenter trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996 ; 76 : 181.
- [182] Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 1020–8.
- [183] Borum P, Mygind N, Schultz LF. Intranasal ipratropium, a new treatment for perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1979 ; 4 : 407.
- [184]. Pradère P. et al. Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10 ans d'utilisation ? *Rev Mal Respir* (2016) 33, 117-127.

[185]. Justet A., Taillé C. Asthme (en dehors de l'asthme aigu). EMC- Traité de médecine Akos 2016 ;11(4) :1-9 [Article 6-0905]

[186]. Burks A.W. et al. Update on allergy immunotherapy : American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2013, 131(5), pp. 1288-1296.

[187]. Immunopathologie. Les référentiels des collèges. Collège des enseignants d'immunologie. Elsevier-Masson. (2016).

[188]. Taillé C., Bourdin A., Garcia G. Les biomarqueurs dans l'asthme. Press Med. 2016 ;45 : 1019-1029.

[189]. Thijs J. et al. New developments in biomarkers for atopic dermatitis. J Clin Med 2015 Mar; 4(3): 479-487.

[190]. Magnan A., Blanc F.-X. Médecine personnalisée dans l'asthme : c'est maintenant. Rev Mal Respir (2013) 30, 601-604.

VIII. ANNEXES

- I.** Annexe 1 : La classification de Gell et Coombs
- II.** Annexe 2 : Les cytokines et polarisation th1/th2
- III.** Annexe 3 : Le mécanisme des fonctions suppressives des nTreg
- IV.** Annexe 4 : Les effets supresseurs de l'IL10
- V.** Annexe 5 : La fiche de renseignement
- VI.** Annexe 6 : Protocole de la technique de l'électrophorèse des protéines
- VII.** Annexe 7 : Protocole de la technique de dosage des IgE totales
- VIII.** Annexe 8 : Protocole de la technique de dosage de l'ASLO
- IX.** Annexe 9 : Protocole de la technique du latex(CRP)
- X.** Annexe 10 : Protocole de la technique de dosage de la VS

Annexe 1 : La classification de Gell et Coombs

**Pr Robin Coombs
(1921–2006)**

Réactions d'hypersensibilité – Classification de Gell et Coombs (1963)

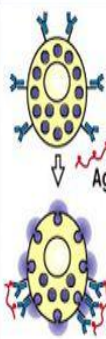
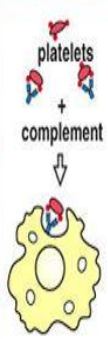
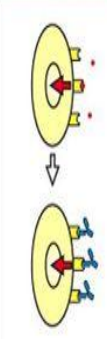
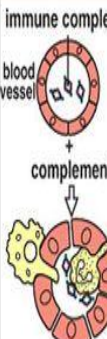
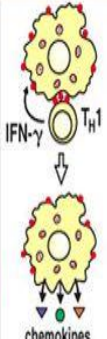
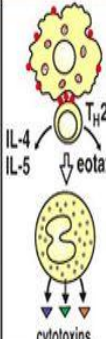
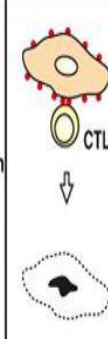
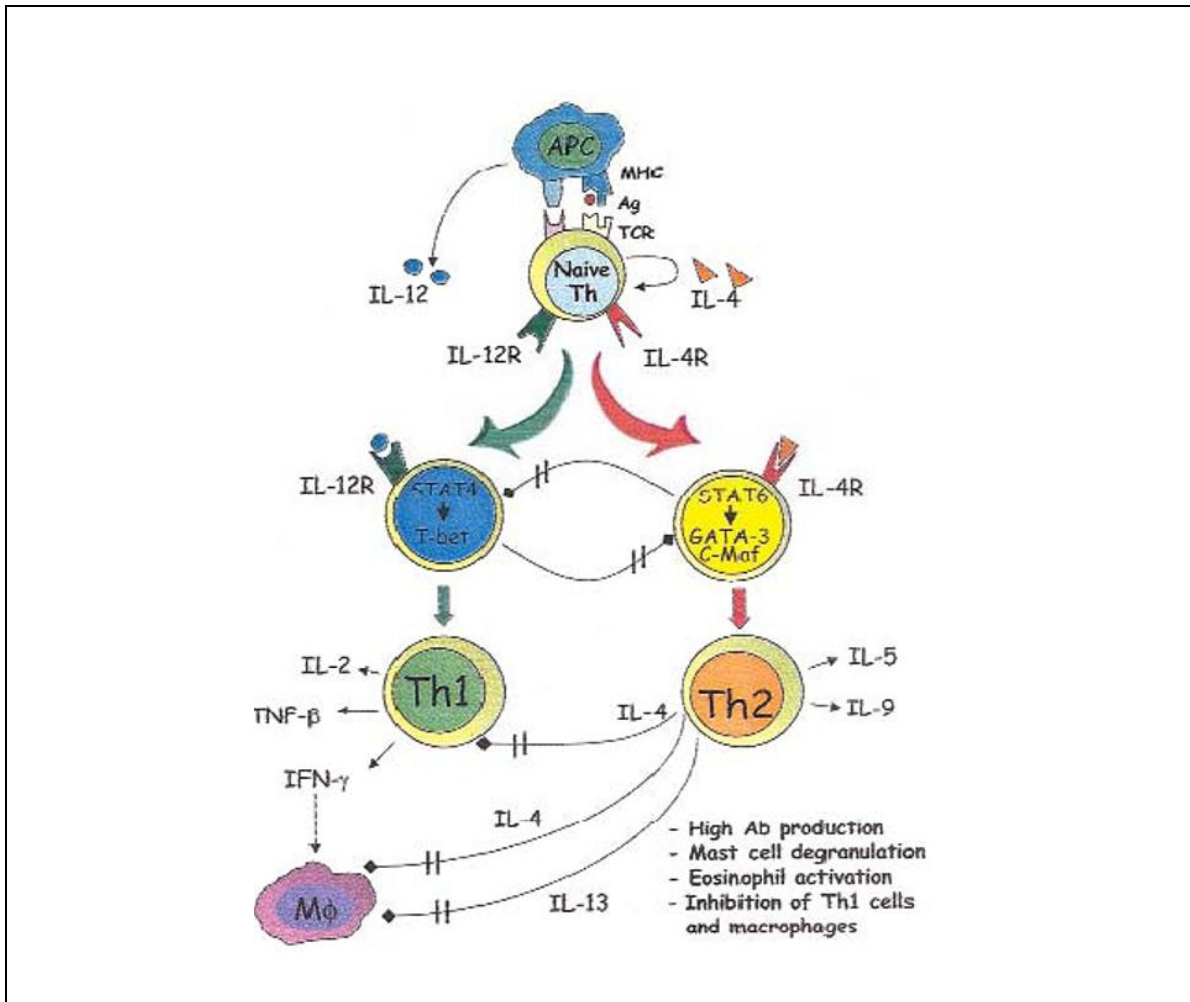
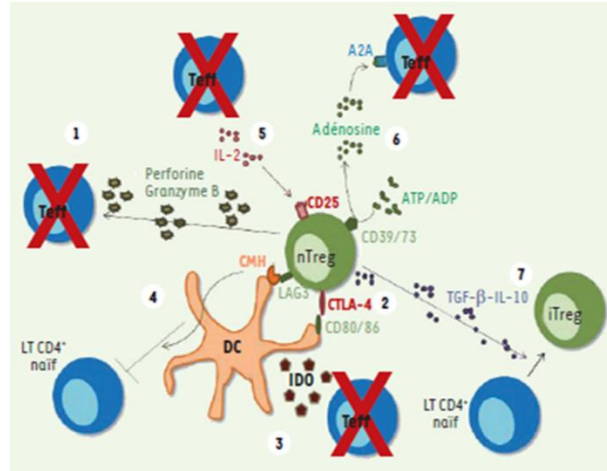
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ 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

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

Annexe 2 : Les cytokines et polarisation th1/th2

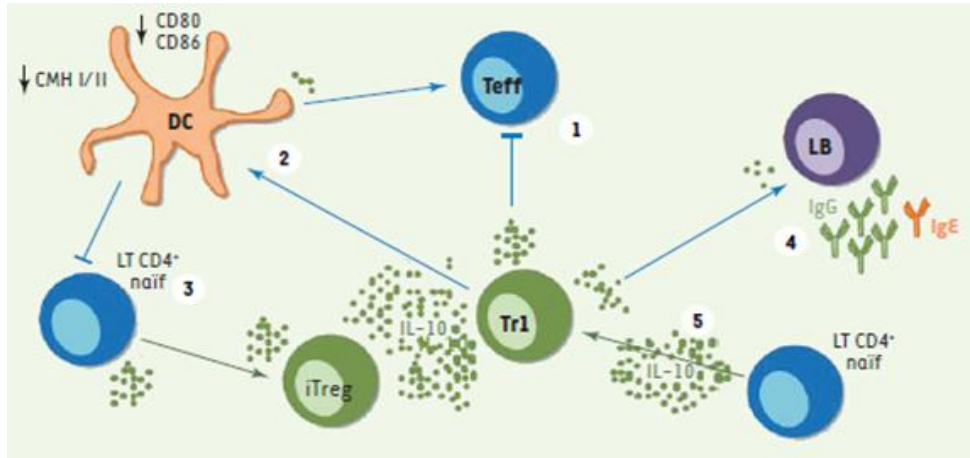


Annexe 3 : Le mécanisme des fonctions suppressives des nTreg



- 1) lyse des Teff via la production de granzyme et de perforine
- 2) liaison des CTLA-4 au CD 80/86 induisant une diminution des capacités activatrices de la cellule dendritique DC (diminution de la présentation antigénique, production de cytokines anti-inflammatoire , production d'IDO)
- 3) métabolite toxique pour les Teff
- 4) compétition dans la liaison au CMH-II entre Treg et Teff (liaison de LAG-3 au CMH-II plus stable que la liaison du TCR au CMH-II)
- 5) capture de l'IL-2 via le CD25 permettant de limiter l'expansion et la survie des Teff
- 6) production d'adénosine via la dégradation de ATP/ADP par le CD 39/73 permettant d'inhiber les Teff.
- 7) induction de iTreg via la production de TGF-B

Annexe 4 : Les effets suppresseurs de l'IL10



- 1) inhibition des Teff
- 2) diminution de l'expression du CMH I/II et du CD80/86 sur les cellules dendritiques
- 3) induction des iTreg à partir des lymphocytes Tnaïfs
- 4) orientation de la commutation de classe de lymphocytes 3 (LB) vers une production d'IgG 4 plutôt que d'IgE
- 5) différenciation de lymphocytes Tnaïfs en Tr1

Annexe 5 : La fiche de renseignement

CHU Hassiba Ben Bouali BLIDA

Numéro du patient

Questionnaire médical

pr. Boudjella
 Les internes =
 - Bengalia Asmaa -
 - Adoufi Dalila -
 - Albad Sarah.

Nom : Prénom :

Age : Médecin traitant :

Adresse : Num de téléphone :

Antécédents : * Personnels : -Allergie Oui Non
 - Autres :

* Familiaux : - Allergie Oui Non chez qui :

- Maladie auto immune Oui Non chez qui :

- Autres cancer Gammopathie chez qui :

Age d'apparition :ans

Manifestations cliniques :

		Oui	Non	Nombre d'épisodes	Age d'apparition	symptômes
Allergie	* Rhinite allergique					
	* Conjonctivite					
	* Laryngite					
	* Asthme					
	* Trouble digestif					
	* Dermatite atopique					
Autres	* Urticaire					
	* Maladie auto-immune					
	* Autres					

- Allergène suspecté
- Régime alimentaire ----- oui non
lequel :
- Environnement naturel
- Traitement ----- -oui non
lequel :

- Résultats des tests cutanés :
- Résultats des IgE supposés :
- Diagnostic retenu :

- Traitement :
 - B2mimétiques :
 - Corticoïdes locaux :
 - Corticoïdes généraux :
 - Antihistaminiques :
 - immunothérapie :

Bilan demandé :

Bilan Immunologique :

- ASLO
- IgE totaux
- CRP
- Ferritinémie
- Electrophorese des protéines sérique
- Profil des protéines sériques

Bilan non immunologique :

- V.S
- F.N.S

Annexe 6 : Protocole de la technique de l'électrophorèse des protéines

ii) Pour les utilisateurs SAS-1 Plus: (même chose que ci-dessus). Mettre le couvercle sur le gel et les électrodes et faire pression 5 secondes pour assurer un bon contact.

iii) Pour les utilisateurs SAS-3: Fixer les électrodes sur les plots que sorte qu'elles soient en contact avec les ponts d'agarose.

Mettre en place 2 applicateurs dans l'instrument (Pour les utilisateurs SAS-3: encoches A et 10).

Réaliser l'électrophorèse:

Pour les utilisateurs SAS-1: 80 volts, 22 min., 1 dépôt.

Pour les utilisateurs SAS-1 Plus: Électrophorèse: 100 volts, 22 min., 20°C, 1 dépôt

Pour les utilisateurs SAS-3:

Étape	Durée (mm:ss)	Température (°C)	Tension	Autre
Charger échantillon	00:30	21		Vitesse 1
Déposer échantillon	00:30	21		Vitesse 1*
Électrophorèse	23:00	20	100	
Sécher	08:00	54		

Utiliser Emplacement 2 (Loc 2)

REMARQUE: Enlever les ponts d'agarose avant de procéder au séchage.

Une fois l'électrophorèse terminée:

Pour les utilisateurs SAS-1 Plus: Enlever le couvercle.

Pour les utilisateurs SAS-1 et SAS-1 Plus: Enlever les deux ponts d'agarose à l'aide la raclette.

Fixer le gel sur le support de la chambre de coloration.

Sélectionner le programme Protéines sériques du module de coloration puis, en suivant les messages, colorer, décolorer et sécher le gel.

SAS-2 (module de coloration)

Étape	Solution	Durée (mm:ss)	Orifice	Température (°C)
Colorer	Colorant bleu acide	10:00	6	
Laver	Eau distillée	01:00	1	
Sécher	—	15:00		65
Décolorer	Solution décolorante	05:00	2	
Sécher	—	10:00		65
Décolorer	Solution décolorante	05:00	2	
Laver	Eau distillée	01:00	1	
Sécher	—	10:00		65

SAS-4 (module de coloration)

Étape	Durée (mm:ss)	Température (°C)	Autre
Colorer	04:00		Rec ON
Décolorer	02:00		Rec ON
Décolorer	02:00		Rec ON
Sécher	12:00	63	

Annexe 7 : Protocole de la technique de dosage des IgE totales

8.2 Materials required but not provided

- 8.2.1 Equipment for collection and preparation of test samples e.g. sample tubes, centrifuge etc.
- 8.2.2 A fully operational and equipped SPAPLUS analyser.
- 8.2.3 Current analyser operating instructions: SPAPLUS Reference Guide, Insert Code FIN012.
- 8.2.4 Sample Diluent (99: Dil 1). Binding Site Product Code: SN080.S.

8.3 Calibrator Set and Reagent preparation

- 8.3.1 The calibrator set is supplied in lyophilised form. Reconstitute each vial with 1.0mL of distilled water and gently mix for 30 minutes, avoiding bubble formation
- 8.3.2 Before loading, gently mix by inversion ensuring no foam or bubbles are generated or remain on the surface as these may interfere with reagent aspiration.

8.4 Test procedure

The user should be familiar with the operation of the SPAPLUS analyser before attempting to carry out the test procedures. The analyser should be prepared for use according to the manufacturer's instructions and the assay protocol entered as described below.

For full details of analyser operation refer to the SPAPLUS Reference Guide (FIN012) supplied with the analyser.

Note: Zero calibrator is used for the blank reading on this assay. Transfer 150µL of Calibrator 0 into a sample cup and place into position B-1 or B-2 of the calibration rack when running calibration.

8.4.1 Test parameters

Assay parameters are entered into item number 47

Item Name 47 IgE		CALIBRATION		<input type="button" value="Auto Fill"/>	
DATA INFORMATION		Type	Logit 3 ▼		
Units	IU/mL	Standard			
Decimals	2	1 #		4 #	
ANALYSIS		2 #		5 #	
Type	End ▼	3 #		6	
Main W.Length 1	570 ▼	NORMAL RANGE			
Sub W.Length	800 ▼	MALE		FEMALE	
Method		LOW	HIGH	LOW	HIGH
CORR.		Serum [] []	[] []	[] []	[] []
		Urine [] []	[] []	[] []	[] []

Annexe 8 : Protocole de la technique de dosage de l'ASLO

PROCÉDURE

Test qualitatif

1. Amener le réactif et l'échantillon à température ambiante avant l'utilisation.
- 2 Agiter doucement le réactif pour remettre les particules de latex en suspension. 3. Mettre une goutte (50g1) de sérum dans l'un des cercles du test sur lame.
4. Ajouter une goutte ► le latex ASI.0 à côté de lit goutte de sérum.
5. Bien mélanger les deux gouttes avec les bâtonnets A remuer fournis et les répandre sur tout le cercle.
- 6 .Faire tourner la lame pendant 3 minutes à la main ou en utilisant un rotor (80-100 tours/min) et lire immédiatement.

Test semi quantitatif.

Diluer les échantillons selon les facteurs de dilution

(1 :2, 1 :4, 1 :8, 1 :16, 1 :32, etc) avec une solution saline.

2. Procéder pour chaque dilution comme dans le test qualitatif.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Test qualitatif

La présence d'agglutination indique une teneur en ASLO dans l'échantillon supérieure ou égale à 200 IU/ml. 2 . L'absence d'agglutination indique une teneur en ASLO dans l'échantillon inférieure à 200 1U/ml. Test semi-quantitatif Le titre du test est égal à la dilution la plus élevée, qui montre une agglutination visible.

Pour déterminer la concentration en ASLO dans l'échantillon, multiplier le titre par le facteur de conversion 200.

DILUTION	1:1	1:2	1:4	1:8	Etc
IU/ml	200	400	800	1600	ets

Annexe 9 : Protocole de la technique du latex(CRP)

Ramener les réactifs et les sérums à tester à température ambiante (18-25°C).

Test qualitatif :

Déposer successivement sur la carte:

- goutte du contrôle positif
- goutte du contrôle négatif
- goutte (50 µl) de sérum à tester.
- Placer à côté de chaque dépôt 1 goutte de Latex anti-CRP bien homogénéisé.
- Mélanger les 2 gouttes à l'aide d'un agitateur et les étaler.
- Placer la plaque dans un agitateur, un mouvement de rotation et 3 minutes et observer l'apparition éventuelle d'une agglutination.

Test semi-quantitatif :

Préparer une série de dilutions du sérum à tester en solution de NaCl 8,5 g/l. Répéter le test pour chaque dilution de la même manière que pour le test qualitatif et rechercher la dernière dilution donnant encore une agglutination. La concentration du sérum testé en CRP est estimée en multipliant le titre obtenu par le seuil de sensibilité du test 6mg/l.

Annexe 10 : Protocole de la technique de dosage de la VS

Le citrate trisodique à 3.8 % n'est pas stérile et le prélèvement du citrate à l'aiguille n'est pas effectué de manière stérile. Il est donc absolument exclu de prélever le citrate dans la seringue, puis d'utiliser la même seringue ou pire encore la même seringue et la même aiguille pour prélever le sang. La seule méthode sans risque pour le patient est la suivante :

- A l'aide d'une pipette de 1 ml et d'un ballon à pipeter, placer dans un tube en plastique à usage unique 0,4 ml de citrate trisodique à 3,8 % (le citrate trisodique se conserve un mois au frigo ou 1 semaine à température ambiante. Remplacer toute solution de citrate contenant "des petits poissons"). Inscrire le numéro du patient sur le tube.
- Prélever 2 ml de sang veineux (seringue graduée de 2 ml).
- Enlever l'aiguille (jeter la dans le conteneur à aiguilles) et ajouter 1,6 ml de sang au tube contenant 0,4 ml de citrate trisodique. Mélanger le tube par inversion. Les étapes 2 et 3 doivent être rapides pour éviter la coagulation du sang. Le test doit être réalisé dans les 2 heures.
- Aspirer le sang citraté dans un tube de Westergren (propre et sec) jusqu'à la graduation 0 (utiliser un ballon à pipeter).
- Fixer le tube au support, en s'assurant que le tube et le support sont **ABSOLUMENT** verticaux et qu'il n'y a pas de bulle d'air dans le tube.
- Régler la minuterie sur 60 minutes.
- Noter la hauteur de la couche de plasma en mm après 1 heure. (Si la démarcation entre le plasma et la colonne de globules rouges n'est pas nette, prendre la mesure à l'endroit où la couleur de la couche de globules redevient d'une densité normale. Ceci se rencontre principalement dans des anémies sévères).
- Directement après usage, les tubes de WESTERGREN sont rincés à l'eau filtrée, puis mis à tremper une nuit dans une solution d'hypochlorite. Elles sont ensuite rincées à l'eau filtrée et mises à sécher. (Ne pas utiliser de savon, d'alcool ou d'acide pour nettoyer une pipette de WESTERGREN). Les pipettes doivent être complètement propres et sèches avant réutilisation.

Résumé

Objectif :

L'allergie est un dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis de substances étrangères : les allergènes. C'est une maladie qui affecte aujourd'hui la vie de plus d'un milliard de personnes dans le monde.

Notre étude a pour but principal de rechercher une éventuelle relation entre les épisodes infectieux et le déclenchement de la réaction allergique, et secondairement, déterminer l'intérêt du dosage des paramètres inflammatoires sériques chez les sujets allergiques.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude cas-témoin à caractère prospectif qui a été réalisée sur 111 sujets, au sein de l'unité d'immunologie de l'UHU Hassiba ben Bouali (CHU de Blida), durant une période de sept mois allant de Décembre 2018 jusqu'au mois de Juin 2019.

Résultats :

La rhinite allergique, la conjonctivite et l'asthme représentent l'association la plus déclarée chez nos patients.

Des hyper lymphocytoses et des neutrophilies ont été observées chez nos patients d'où la suspicion de types d'infections virales et bactériennes.

Nous avons trouvé une différence significative chez nos patients par rapport aux témoins pour tous les paramètres effectués.

Conclusion :

L'influence des facteurs infectieux pourrait jouer un rôle important dans la survenue de certaines manifestations allergiques.

Mots clés : allergie ; infections ; hypersensibilité

ABBAD Sarah sarasarah1801@gmail.com	AOUFI Dalila aoufidalila@outlook.fr	BENALIA Asma asmabenalia04@gmail.com
---	---	--

Résumé

L'allergie est un dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis de substances étrangères : les allergènes. C'est une maladie qui affecte aujourd'hui la vie de plus d'un milliard de personnes dans le monde.

Notre étude a pour but principal de rechercher une éventuelle relation entre les épisodes infectieux et le déclenchement de la réaction allergique, et secondairement, déterminer l'intérêt du dosage des paramètres inflammatoires sériques chez les sujets allergiques.

Nos résultats montrent la relation entre certaines infections à type streptocoques et le déclenchement des réactions allergiques.

Des hyper lymphocytoses et des neutrophilies ont été observées chez nos patients d'où la suspicion de types d'infections virales et bactériennes.

Les paramètres inflammatoires analysés nous confirment l'existence d'une inflammation infectieuse avec une CRP positive et un syndrome inflammatoire chronique évolutif.

Mots clés : allergie ; infections ; hypersensibilité

Abstract

Allergy is a disruption of the immune system which matches the loss of tolerance opposite to foreign substances: allergens. It is a disease that today affects the life of more than billion persons around the world. Our thesis has a main goal that is; to search the eventual relation between the infectious episodes and the outbreak of the allergic reaction, and secondly, determine the interest of serum inflammatory parameters' dosage in allergic subjects. Our results demonstrate the relation between certain streptococcal infections and the outbreak of the allergic reaction. Hyper lymphocytosis and neutrophilia have been observed in our patients where the suspect of types of viral and bacterial infections. The analyzed inflammatory parameters confirm the existence of infectious inflammation with a positive CRP and a progressive inflammatory syndrome.

Key words: allergy; infections; hypersensitivity.