

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité/Option: Immunologie Appliquée

Département: Biologie

Thème :

Evolution de l'hypersensibilité en asthme allergique:

Etude bibliographique

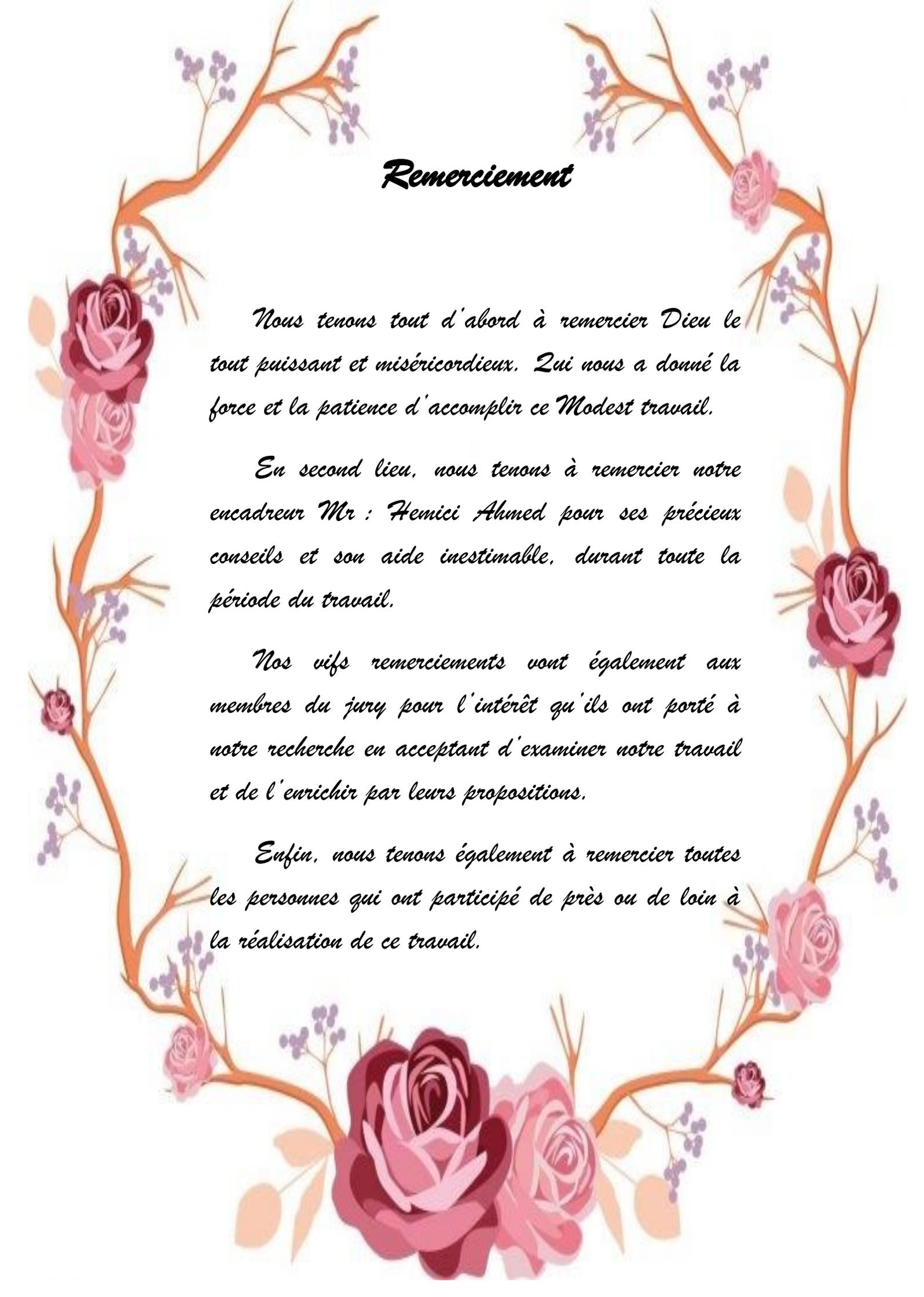
Présenté par :

- Brakena Amel
- Bouaziz Sofia

Devant le jury composé de :

- | | | |
|---|-------|-----------------------------|
| - Présidente : M ^{me} Sansri S. | M.C.B | Université 8 Mai 45 Guelma. |
| - Examinatrice : M ^{me} Kaidi S. | M.C.B | Université 8 Mai 45 Guelma. |
| - Encadreur : M ^F Hemic A. | M.C.B | Université 8 Mai 45 Guelma. |

Juillet 2021.



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 Modest travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Mr : Hemici Ahmed pour ses précieux conseils et son aide inestimable, durant toute la période du 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.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

An open book is the central focus, with its pages slightly curved. The background is a soft, ethereal composition of light purple and blue washes, overlaid with intricate, multi-colored snowflake patterns and delicate, swirling lines. The overall aesthetic is delicate and celebratory, typical of a holiday or winter-themed presentation.

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette...

A la lumière de m'existence ; l'étoile brillante de ma réjouissance, à qu'elle représente pour moi la source de la vie à ma chère maman **KARIMA**, puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon idole qu'il peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie à mon chère papa **BOUDJEMA** rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, dieu vous garde pour moi.

A mon chère grand frère **AMINE** qui m'adonné la main plusieurs fois d'avoir mon but, autrement-dit son but aussi qu'il a perdu a cause des mauvaises conditions nous souffrions des années passés... **AMINE** représente le 2^{ème} homme exemplaire dieu m'offre mon proche ami, mon 2^{ème} Papa et mon support.

A mon chère petit frère plutôt mon élève **HICHEM** qu'il m'encourage toujours de rester forte, solidaire, correcte et agréable. Dans ses yeux je suis sa maitresse unique qu'il aime et fière d'elle beaucoup.

A ma chère sœur **SARA** qu'elle m'aide toujours malgré sa dure travaille je n'oublié jamais sa touche, sa prière et sa sourire que vraiment m'excite de travailler plus en plus pour achever mes rêves.





A mes chères amies **SAMIA, KHAWLA, AMINA, MERIEM A, MERIEM G, B YOUSRA** et **AFAF** en témoignage de l'amitié qui nous unions des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous partagez travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Sans oublier mes amis et mes collègues à l'université surtout en Analyse Biologique et Immunologique.

A mes chères cousines les belles jeunes filles qu'elles décorent une grande partie de mon travail et ma vie actuelle **MERYOUMA, KAWTHER** et **ABIR**... ses sentiments, ses efforts avec moi et ses gestes positifs représentent l'amour inconditionnel et le sens de réussite.

BRAKENA AMEL



A mes très chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à mes cotés le plus longtemps possible.

A mon frère et mes sœurs

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

A tout mes amies

En souvenir des agréables moments partagés. Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble en quête de savoir. Que vous souhaiter de mieux que le bonheur et le succès tout au long de votre vie.

A toute personne qui a contribué de près ou loin à la réalisation de ce travail.

Bouaziz Sofia

SOMMAIRE:

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION1

CHAPITRE I: L'ALLERGIE

1. Historique et définition3

1.1. Historique3

1.2. Définition4

2. Les différents types d'allergènes4

2.1. Les pneumallergènes4

2.2. Les allergènes alimentaires5

2.3. Les allergènes médicamenteux6

2.4. Les allergènes de contact7

3. Classification des réactions allergiques7

3.1. Classification physiologique7

3.1.1. Les réactions allergiques immédiates7

3.1.2. Les réactions allergiques retardées8

3.2. Classification clinique9

3.2.1. La rhinite allergique9

3.2.2. L'asthme allergique10

3.2.3. La dermatite allergique11

3.2.4. L'urticaire allergique12

3.2.5. L'eczéma de contact14

CHAPITRE II : L'HYPERSENSIBILITE

1. Définition de l'hypersensibilité14

2. Classification de l'hypersensibilité(HS)14

2.1. Hypersensibilité de type I14

2.2. Hypersensibilité de type II18

2.3. Hypersensibilité de type III18

2.4. Hypersensibilité de type IV18

3. Les Facteurs étiologique18

3.1. Facteurs prédisposant	19
3.1.1. Facteurs atopique	19
3.1.2. Facteurs génétique	19
3.2. Facteurs favorisants	19
3.2.1. Les pneumallergènes	19
3.2.2. Les trophallergènes	19
3.2.3. Les allergènes professionnels	20
3.2.4. Les facteurs pharmacologiques	21
3.2.5. La pollution atmosphérique	21
3.2.6. Le tabagisme	22
3.3. Effets des réactions allergiques dus aux allergènes communs	23

CHAPITRE III: EVOLUTION DE L'HYPERSENSIBILITE EN ASTHME

1. L'asthme allergique	24
2. Types d'asthmes	24
2.1. L'asthme allergique	25
2.2. L'asthme non allergique	25
3. Epidémiologie	25
4. Les caractéristiques de l'asthme allergique	25
5. Les agents immunitaires impliqués dans l'HS	26
5.1. Immunoglobulines E (IgE)	26
5.2. Les polynucléaires	28
5.2.1. Les basophiles	28
5.2.2. Eosinophiles	29
5.2.3. Les mastocytes	30
5.3. Les cytokines	31
5.3.1. Les différentes familles de cytokines	33
5.3.2. Le Rôle des cytokines dans l'asthme	33
6. Mécanisme cellulaire et moléculaire de l'allergie	36
6.1. Sensibilisation	36
6.2. La phase effectrice	36
6.3. La phase tardive	37
7. Physiopathologie de l'asthme allergique	39
7.1. La réaction inflammatoire et la maladie asthmatique	39

7.1.1. La muqueuse bronchique d'une réaction inflammatoire locale	39
7.1.2. Les effecteurs de l'inflammation	39
7.1.2.1. Les cellules T auxiliaires (Th)	40
7.1.2.2. Les macrophages	42
7.2. La modulation de la réaction inflammatoire bronchique par les LCT	43
CONCLUSION	45
REFIRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46
RESUME	57
ABSTRACT	58
ملخص	59

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps.

Ag : Antigène.

AGEP : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée.

AHR : airway hyper-reactivity.

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

AIRMAG: Asthma Inside Reality in Maghreb.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

ARIA: Allergie Rhinitis and its Impact on Asthma.

Ba : Basophiles.

BCR : Récepteur Lymphocyte B.

C : Domaines Constante.

Ca²⁺ : Ion Calcium.

CCR4 : chemokine (C-C motif) receptor 4.

CD : Groupe de différenciation.

CD : Groupe de différenciation.

c-Kit : tyrosine-protein kinase Kit ou CD117.

CMH : Complexe Majeur.

COX-2 : Cyclooxygénase-2.

CRTH2⁺: chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes.

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques.

DA : Dermatite Atopique.

DC : Cellule dendritique.

DIN : Drug-Induce Nephritis.

DRESS : Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms.

ECA : Eczéma de Contact Allergique.

ECP : Eosinophiles Cationic Protein

Eo : Eosinophiles.

EPO : Eosinophile Peroxydase.

Fab : Fragment liant l'antigène.

Fc : Fragment cristallisable.

GATA3 : Facteurs de transcription de type GATA.

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

H : chaîne lourde.

h : heure.

HRB : Hyper-Réactivité Bronchique.

HS : Hypersensibilité.

IFN- γ : Interféron gamma.

Ig : Immunoglobuline.

IgE : Immunoglobuline E.

IgG : Immunoglobuline G.

IL : Interleukine.

ISAAC : the International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

KDa : Kilo-Dalton.

L : chaîne Légère.

LB : Lymphocyte B.

LCT : La microlymphocytotoxicité.

LT : Lymphocyte T.

LTB₄ : Leucotriène B₄.

LTC : lymphocytes cytotoxiques.

MBP : Major Basic Protéine.

Mc : Mastocytes.

mIgE : Immunoglobuline E liées aux membranes.

NO₂: Dioxyde d'azote.

O.R.L : Oto. Rhino. Laryngologie.

O₃ : L'ozone.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAF: Platlet-Activated Factor.

PLA₂ : Phospholipase A₂.

PLC γ : Phospholipase C γ .

PM₁₀ : Matières Particulaires 10.

RA : Rhinite Allergique.

RFc ϵ I : Récepteur de haute affinité pour les IgE

ROR-gt : Retinoic acid Orphan Receptor-gt.

SCAR : Severe Cutaneous Adverse Reactions.

SJS/TEN : Dermatologic Manifestations of Stevens- Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis.

SO₂ : Dioxyde de soufre.

T-bet : Facteurs de transcription.

TCR : Récepteur Lymphocyte T.

TEN : Toxic epidermal necrolysis.

TGF : Tumeur Growth F actor.

TNF- α : Facteur de nécrose tumoral-alpha.

VCAM-1 : Vascular Cell Adhésion Molecule-1.

μ l : Microlitre.

μ m : Micromètre.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°	Titre de tableau	N° de page
1	Allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte	6
2	Classification de l'hypersensibilité d'après Gell et Combs	15
3	Les effets des allergènes communs	23
4	Principales caractéristiques des IgE humain	27
5	La lignée granulocytaire : caractéristiques générales	32
6	Les différentes classes de cytokines	34
7	Rôles biologiques de quelques cytokines	35

LISTE DES FIGURES

Figure N°	Titre de figure	N° de page
1	les pneumallergènes les plus fréquents	5
2	Les allergènes alimentaires	6
3	Les différentes formes cliniques d'atteinte cutanée allergique	9
4	Les manifestations cliniques les plus communes dans la rhinite allergique	10
5	Eczéma atopique de l'enfant	12
6	Urticaire chronique	12
7	Eczéma de contact chez l' et eczéma de contact chronique des mains adulte	13
8	Les réactions de type I Au niveau du nez	16
9	les réactions de type I Au niveau des branches	16
10	les réactions de type I au niveau des yeux	17
11	les réactions de type I Au niveau de la peau	17
12	Salon de coiffure représentant une source majeure d'allergènes professionnels	20
13	Hypersensibilité aux médicaments	21
14	Allergènes provenant de la pollution atmosphérique	22
15	Tabagisme passif	22
16	Représentation de l'état des bronches et symptômes observés chez un sujet asthmatique	26
17	Structure d'IgE	27
18	aspects morphologiques des Basophiles	28
19	Aspect morphologique d'éosinophile	30
20	Aspects de mastocytes humains colorés et sous le microscope électronique	31

21	Mode d'action des cytokines	33
22	Phase de sensibilisation à l'allergène dans les voies respiratoires	38
23	Libération des médiateurs lors de la physiopathologie de l'asthme	38
24	Différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocytesTh1 ouTh2	40
25	Diversité des cellules Th2 mémoires	42
26	Aspect morphologique du macrophage alvéolaire	43
27	Les interactions lymphocytaires	44
28	Cellule T cytotoxique	44

INTRODUCTION

Introduction

Puisque notre survie dépend étroitement de la performance et l'organisation de notre système immunitaire, son étude appelle une démarche d'investigation approfondie et particulièrement riche d'intérêts. Bien que le système immunitaire ne soit pas individualisable comme un organe pour l'être vivant, de nombreux acteurs qui le constituent ont une localisation évolutive, capable de s'adapter aux agressions subies par l'organisme. Ainsi de tels acteurs peuvent être retrouvés en tous points de l'organisme. De plus, l'action de ce système repose sur la mise en œuvre de nombreux mécanismes effecteurs dont les réactifs cellulaires et humoraux vont agir de manière coordonnée afin de répondre aux agressions environnementales de manière graduelle et ciblée, limitant autant que possible les dommages collatéraux subis par l'organisme (**Hérald, 2012**).

Les réactions excessives du système immunitaire à des antigènes inoffensifs sont appelées soit réaction d'hypersensibilité, soit réaction allergique. Les antigènes de l'environnement qui déclenchent ses réactions sont appelés allergènes et ce sont eux qui induisent l'état d'hypersensibilité. L'allergie peut être respiratoire, cutanées ou digestive en fonction de la voie de contact avec l'allergène (**Parham, 2003**).

Par définition, l'allergie correspond à une réponse immunitaire exacerbée à un antigène inoffensif. Cette réponse conduit à une réaction inflammatoire, qui est l'ensemble des mécanismes physiologiques facilitant la concentration des forces défensives en réponse à une agression de l'organisme, ce qui permettra efficacement de neutraliser, d'éliminer l'intrus puis de réparer les lésions tissulaires (**Amouzou et Maiga, 2014**).

En cas d'une allergie, les lésions tissulaires sont mal ou ne sont pas réparées en raison du déséquilibre immunitaire. Ainsi elles donnent lieu à des maladies inflammatoires allergiques plus ou moins graves. En effet certains patients ont une réaction allergique modérée de temps, d'autres souffrent toute leur vie d'une maladie débilitante, tandis que, plus rarement, certains font un choc anaphylactique grave si pas mortel (**Chapel et al., 2004**).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les maladies allergiques au quatrième rang mondial des pathologies. Les allergies respiratoires, essentiellement la rhinite allergique, l'asthme et les dermatites allergiques sont les manifestations les plus fréquentes. D'après les estimations de l'OMS, il y a actuellement des millions d'individus souffrant de rhinite allergique dont la prévalence s'est accrue d'environ 50% au cours de ces dernières années. Cette prévalence mondiale de ces allergies ont été évaluée grâce à deux grandes

enquêtes épidémiologiques, une chez l'adulte (étude ECRHS "European Community Respiratory Health Survey") et l'autre chez l'enfant (étude ISAAC "International Study of Asthma and Allergies in Childhood"), ce qui a permis de révéler des taux relativement alarmant selon la même étude, de l'ordre de 13,1 et 17,6%, respectivement (OMS, 2012).

L'asthme allergique, quand à lui, est une maladie chronique résultant de la conjonction d'un terrain génétique favorable et un environnement défavorable, qui ne pourrait être qu'une phase évolutive d'hypersensibilités excessives dues à l'exposition répétitive à un ou plusieurs allergènes, et dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre et qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante (Mathilde, 2017).

Actuellement, l'asthme est responsable d'une part importante de l'absentéisme scolaire et professionnel, altère la qualité de vie des patients quel que soit leur âge. Son coût devient de plus en plus élevé, et demeure en constante augmentation. Le taux des personnes asthmatiques ne cesse d'augmenter en Afrique et dans les autres pays du monde avoisinant ainsi les 300 millions selon l'organisation mondiale de la santé (OMS). Ces statistiques pessimistes ont entraîné la rédaction d'un Consensus International sur la prise en charge de l'asthmatique, puis d'une prise de position de l'OMS, attirant l'attention sur cette affection et proposant des mesures de prévention [1].

En Algérie la prévalence de l'asthme oscille entre 4 et 6% pour les sujets adultes et touche entre 8 à 10% des enfants selon les statistiques révélées lors des différentes manifestations, en particulier par l'étude 'Asthma Insights and Reality' (AIR) menée en 2008, tout en soulignant que cette maladie est devenue un problème de santé publique, et s'est vraisemblablement exacerbé suite à des interactions multiples entre allergènes et polluants, domestiques (tabagisme passif) ou atmosphériques (pollution automobile particulièrement) (SI Youcef et Zeggane, 2016).

Dans ce présent travail nous proposons de faire une revue de la littérature sur les processus étiopathogénique à l'origine de la survenue de l'asthme allergique. Pour ce faire, nous avons succinctement développé deux premiers chapitres afin de fournir des pré-requis et sur l'allergie et l'hypersensibilité, ce qui permettra une bonne compréhension de leurs différentes étiologies, leur épidémiologies, les facteurs de risques ainsi que le rôle prépondérant des facteurs favorisant le déclenchement des manifestations allergiques. Enfin, dans un troisième chapitre, nous avons présenté la pathogénèse de l'hypersensibilité et le développement physiopathologique de l'allergie respiratoire en asthme.

PREMIER CHAPITRE :
L'ALLERGIE

1. Historique et définition

1.1. Historique

- En 1871, Charles 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.

- Wyman, en 1872, met l'accent sur les prédispositions familiales du rhume des foins dû aux pollens. Quelques années après, Dale et Laidlaw décrivent l'histamine comme une puissante substance vasoactive impliquée dans ce processus.

- En 1902, Richet et Portier, en découvrant l'anaphylaxie, deviennent les fondateurs de la discipline "allergologique" (**Roulou, 2013**).

- En 1906, le terme allergie a été utilisé pour la première fois par le médecin Autrichien Clémens von Pirquet afin de distinguer les réactions utiles des réactions nocives au sein des différentes réponses immunes (**Wakit, 2008**).

- 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 les réactions d'anaphylaxie.

- En 1912, Schloss propose les tests cutanés (cutiréaction ou scratch) dans le diagnostic de l'allergie alimentaire.

- En 1919, Maximilien Ramirez rapporte la notion de facteurs de risque transmissibles : les «corps anaphylactiques». Elle indique qu'un facteur présent dans le sérum peut être impliqué dans les mécanismes déclenchant un asthme (**Abbad et al., 2019**).

- En 1937, Daniel Bovet découvre des molécules bloquant les neurotransmetteurs, dont le premier antihistaminique, alors qu'il était chercheur à l'institut Pasteur.

- En 1967, Kimishige et Ishizaka découvrent qu'une classe d'anticorps dont la concentration sérique est infinitésimale pourrait être responsable de l'allergie. Ils la nomment IgE (E pour érythème).

- En 1970, Henry Metzger décrit des récepteurs pour les IgE sur les mastocytes. Ensuite, ces récepteurs sont clonés en 1989 et leur structure tridimensionnelle est établie en 1998 [1].

1.2. Définition

L'allergie (du grec "allos" –autre– et "ergos" –action–) est une réaction anormale, inadaptée, exagérée ou même excessive du système immunitaire, consécutive à un contact avec une substance étrangère à l'organisme (l'allergène) avec laquelle il a été une première fois en contact. Il s'agit de substances qui sont habituellement bien tolérées, mais considérées à tort comme dangereuses par nos cellules. Ainsi, une substance tout à fait inoffensive pour certains peut provoquer une réaction allergique chez une personne sensibilisée. Cette réaction se manifeste sous forme d'asthme, de rhinite, d'urticaire, d'œdème ou encore de conjonctivite (**Fadlou-Allah, 2007**).

2. Les différents types d'allergènes

Les allergènes sont des antigènes qui entraînent la production d'IgE chez les individus génétiquement prédisposés.

Il s'agit le plus souvent de protéines et principalement de protéines très conservées au cours de l'évolution des espèces, comme les protéines enzymatiques [2].

2.1. Les pneumallergènes

Ce sont des substances capables de déclencher une réaction allergique lorsqu'elles sont inhalées au niveau de l'arbre respiratoire [3] c'est-à-dire sont responsables de manifestations allergiques ORL (rhinite), pulmonaires (asthme, alvéolite) et de conjonctives.

- Les pneumallergènes de grandes tailles ($>10\mu$) provoquent rhinites et conjonctives.
- Les pneumallergènes $<10\mu$ être responsables d'asthme seuls.
- Les pneumallergènes $< 4 \mu$ peuvent atteindre (les alvéoles allergiques).

Les pneumallergènes (**Fig. 1**) sont soit saisonniers (les pollens de graminées, d'arbre et d'herbacés, et les calendriers polliniques). Soit pré-annuels (les acariens, les pneumallergènes d'animaux domestiques et les pneumallergènes commensaux dont les pneumallergènes des bactéries, de champignons opportunistes (*aspergillus*) et non opportunistes (*trichophyton*) (**Boumaza et al., 2010**).

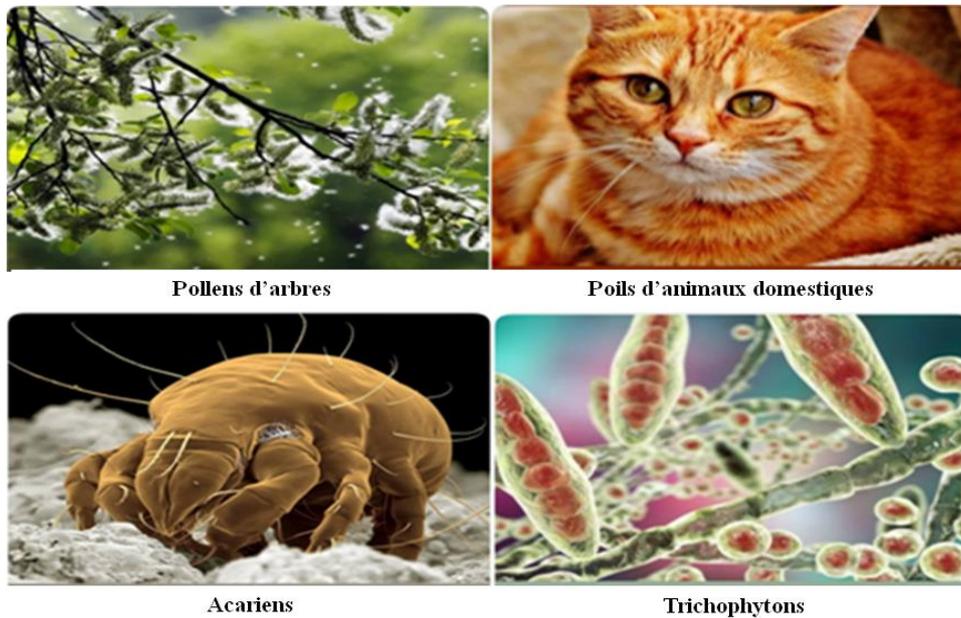


Figure 1 : les pneumallergènes les plus fréquents [4].

2.2. Les allergènes alimentaires (Trophallergènes)

Ce sont des Antigènes absorbés par voie digestive et capables de déclencher une réaction immunologique [5].

Les allergènes diffèrent généralement selon l'âge d'hommes (**Tableau 1**); ainsi l'enfant est beaucoup plus sensible à l'arachide et aux protéines du lait de vache et de l'œuf (**Sellate, 2015**). Quant à l'adulte, les allergènes sont d'origine végétale et en particulier les rosacées (abricots, cerises, fraises, framboises, noisettes, pêches, poires, pommes, prunes, ...) et les fruits dits du groupe latex (bananes, avocats, châtaignes, kiwis, ...), sont le plus souvent incriminés (**Morin, 2012**). Les allergènes d'origine animale (poisson de mer, crustacés, moules, huîtres) (**Fig. 2**) sont responsables de manifestation digestive (5% des cas) mais surtout cutanéomuqueuse (80% des cas), systématique (choc 5% des cas), ou respiratoires oculaires ou autres (10% des cas) (**Boumaza et al., 2010**).



Figure 2 : Les allergènes alimentaires [6].

Tableau 1 : Allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte (Moneret-Vautrion, 2006).

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

2.3. Les allergènes médicamenteux

Les médicaments sont des substances capables de déclencher des allergies. Le médicament peut être allergisant du fait sa molécule active, des protéines qui sont combinées avec cette molécule ou encore par la présence de certains additifs [7].

Ils sont responsables d'hypersensibilités allergiques survenant le plus souvent de manière imprévisible et nécessitant une réadaptation du traitement (**Demoly et al., 2014**). Ces allergènes sont contenus surtout dans les médicaments utilisés en application locale, absorbés par la bouche (certains antibiotiques) ou injectés d'un oligo-élément (iode).

Les groupes de médicaments les plus fréquemment en cause sont les antibiotiques (les pénicillines, en particulier) et les myorelaxants (Les curarisants, en particulier) responsables de la plus grande partie des accidents allergiques. Les sulfamides ont également été à l'origine de nombreuses réactions allergiques, tandis que les anti-inflammatoires et antalgiques sont responsables d'une grande part de réactions pseudo-allergiques (**Mekhafia et al., 2020**).

2.4. Les allergènes de contact

La peau comme les muqueuses respiratoires représente une interface avec le milieu extérieur et peut ainsi être exposée à des allergènes de contact [8] cette dernière pénètrent par la peau et concernent, entre autres, les produits ménagers, les cosmétiques, les fibres animales dans les textiles (laine), les métaux qui entre dans la composition des boutons, des ceintures, des bijoux, les débris des bactéries détruites lors de la désinfection des lentilles de contact, etc. La réaction cutanée (ou dermite allergique) la plus courante est l'eczéma [9].

3. Classification des réactions allergiques

Les réactions allergiques sont assez hétérogènes aux niveaux physiologique et clinique. Plusieurs classifications basées sur la cinétique d'apparition des symptômes ou les mécanismes impliqués ont été proposées :

3.1. Classification physiologique

D'un point de vue physiologique, les réactions allergiques peuvent être classées en réactions immédiates ou retardées en fonction du délai d'apparition des symptômes (**Mekhafia et al., 2020**).

3.1.1. Les réactions allergiques immédiates

Elles surviennent habituellement dans l'heure qui suit la prise médicamenteuse. Elles se manifestent sous forme d'urticaire et d'angioœdème, pouvant aller dans les formes sévères jusqu'au bronchospasme ou au choc anaphylactique. Ce type d'allergie peut se développer suite à l'exposition de n'importe quel AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et l'acide acétylsalicylique) [10].

L'allergie immédiate apparaît chez des personnes qui ont déjà une prédisposition génétique à l'allergie, et elle est caractérisée par la production d'anticorps de type IgE contre des antigènes qui sont répandus dans l'environnement tels que les pollens, les poils d'animaux. Elle survient dans l'heure suivant le contact avec la molécule allergisante ou après administration du médicament.

Les symptômes typiques sont l'urticaire, l'angioedème, le bronchospasme, la rhinite et les troubles gastro-intestinaux. Les réactions allergiques peuvent être sévères et aboutissent aux chocs anaphylactiques (**Roitt et al., 2002**). Lors de ces réactions, c'est plutôt un mécanisme IgE dépendant qui est identifié. Néanmoins, dans certains cas d'anaphylaxie, les IgE spécifiques du médicament ne sont pas détectées. A titre d'exemple, seulement 25 à 54% des patients allergiques à la pénicilline (test cutané positif) présentent des IgE spécifiques. Ceci pourrait être dû à un manque de sensibilité des tests de diagnostic disponibles ou bien à une implication des IgE et de leurs récepteurs au niveau des basophiles ou des neutrophiles (**Pichler et al., 2010**).

3.1.2. Les réactions allergiques retardées

L'hypersensibilité retardée désigne un ensemble de réactions qui surviennent plus tardivement, le plus généralement à partir d'une heure suivant le contact avec la molécule allergisante et dont la symptomatologie la plus courante est une atteinte cutanée (**Fig. 3**), particulièrement des exanthèmes maculo-papuleux. Par ailleurs, l'érythème pigmenté fixe, la seule manifestation cutanée presque exclusivement iatrogène, est caractérisée par des lésions maculeuses, érythémateuses, parfois bulleuses ayant la particularité de se reproduire au même endroit lors d'une prise ultérieure du médicament (**Amsler et Soria, 2017**).

D'autre part, les atteintes cutanées sévères (SCAR : Severe Cutaneous Adverse Reactions) telles que le DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms), le SJS/TEN (Dermatologic Manifestations of Stevens- Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) constituent les formes les plus redoutées. Le DRESS est caractérisé par un rash maculo-papuleux accompagné de signes systémiques tels qu'une fièvre, une éosinophilie, une poly-adénopathie et une augmentation des transaminases hépatiques (**Blakirski et Merk, 2017**).

Par ailleurs, l'application cutanée d'une molécule allergisante pourrait être aussi à l'origine d'une réaction inflammatoire cutanée retardée. Lors de ces réactions, c'est plutôt un mécanisme lymphocyte T (LT)-dépendant qui est identifié. A part les atteintes cutanées,

d'autres pathologies médiées par les LT peuvent se manifester tardivement comme les atteintes rénales (DIN : Drug-Induce Nephritis) (Pichler *et al.*, 2010).

3.2. Classification clinique

3.2.1. La rhinite allergique

La rhinite allergique (RA) correspond à une inflammation chronique des muqueuses nasales liée à une hypersensibilité immédiate IgE dépendante en réponse à l'exposition à un ou plusieurs allergènes notamment les pneumallergènes (Champeau, 2016). Elle se manifeste par des éternuements, un écoulement nasal ou rhinorrhée, un prurit nasal et une obstruction des voies nasales (Fig. 4). Du point de vue physiologique, il s'agit de manifestations nasales de l'allergie immédiate et non immédiate, où l'inflammation prédomine faisant intervenir de nombreux médiateurs et cellules inflammatoires (Bousquet *et al.*, 2001).



Figure 3 : Les différentes formes cliniques d'atteinte cutanée allergique (Pichler, 2017).

Une nouvelle classification (allergie rhinitis and its impact on asthma [ARIA]) avait été proposée lors d'un atelier de l'OMS (Bousquet *et al.*, 2008). On distinguait classiquement deux grands types de rhinites allergiques : les rhinites saisonnières et les rhinites per-annuelles. Cependant, devant les difficultés de différencier les saisons polliniques, de caractériser avec précision les allergies per-annuelles et le fait que plus de la moitié des patients sont allergiques aux pollens et aux acariens, le groupe ARIA a choisi de changer la

classification de la rhinite allergique. La nouvelle classification a recours à la fois aux symptômes et aux paramètres de qualité de vie. Elle est par ailleurs fondée sur la durée permettant la distinction en maladie «intermittente» ou «persistante» (Demoly *et al.*, 2008).

La rhinite allergique est de loin plus prévalence que l'asthme surtout chez les enfants. Environ 15% des enfants âgés entre 6 et 12 ans sont atteints. Dans les pays occidentaux, la fréquence des rhinites allergiques est élevée car au moins 25% des sujets en souffrent. En outre, elle est fréquente dans les zones urbaines, en particulier dans les pays en voie de développement, où plus de 500 millions de personnes souffrent de rhinite allergique. Elle est de ce fait en augmentation constante, comme l'ensemble des maladies allergiques (Aria, 2008).

La rhinite allergique pose actuellement problème de santé publique, car elle altère la qualité de vie, compromet l'apprentissage scolaire et la productivité professionnelle. Son impact économique est importante car, de plus, la rhinite est souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée (Aria, 2008).



Figure 4 : Les manifestations cliniques les plus communes dans la rhinite allergique [11].

3.2.2. L'asthme allergique

Il se définit comme une réaction excessive des bronches contre un élément extérieur a priori inoffensif appelé allergène. Elle se distingue le plus souvent par une dyspnée (gêne respiratoire), sifflante, paroxystique et une obstruction bronchique (bronchospasme, œdème, hypersécrétion) qui est généralement réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. Chez les personnes prédisposées, l'inflammation chronique due à l'asthme allergique entraîne

des crises récidivantes d'obstruction bronchique (diminution du calibre des bronches) avec essoufflement, toux et sifflement dans la poitrine (ou sibilants) surtout la nuit et au petit matin, ainsi qu'une hyperréactivité bronchique (HRB) (**Chateaux, 2005**).

L'asthme allergique représente, de nos jours, un problème majeur de santé publique qui concerne toutes les classes d'âge, avec une prévalence en nette augmentation ces 30 dernières années, notamment dans les pays industrialisés. L'OMS estime qu'en 2025, avec les tendances actuelles, plus de 400 millions de personnes seront asthmatiques (**Wao, 2013**).

Selon une étude ultérieure, une personne souffrant de rhinite allergique est trois fois plus exposé au développement d'un asthme qu'un patient non allergique. De manière symétrique, cette étude a révélée que la quasi-totalité des sujets asthmatiques a aussi une rhinite associée, et que 70% ont une rhinite allergique. La prise en charge de la rhinite peut donc prévenir l'apparition de l'asthme (**Leynard, 1999**).

3.2.3. La dermatite allergique

La dermatite atopique ou « eczéma atopique » est une maladie chronique très fréquente de la peau, elle touche 15 à 20% des enfants en France (**Launay, 2013**). Elle se manifeste par des rougeurs, des vésicules avec ou sans suintements, des œdèmes et un prurit chronique. C'est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre anomalies de la barrière cutanée, facteurs génétiques et facteurs immunologiques (**Isaac, 1998**).

Il existe deux formes de la dermatite atopique : l'eczéma atopique (eczéma IgE-dépendante) ou non atopique (eczéma non IgE) (**Fig. 5**). La première forme touche environ 70 à 80% des patients induite par des allergènes alimentaires et/ou des allergènes de l'environnement, avec un taux sérique élevé d'IgE totales. Les sous-groupes des dermatites en relation avec la présence d'un asthme allergique et d'une rhino-conjonctivite est représenté par la « marche atopique » (**Molckhou, 2008**).

La deuxième forme affecte une minorité de patients (20 à 30%) dont le taux sérique d'IgE est faible et chez lesquels aucun allergène sensibilisant ne peut être détecté (**Molckhou, 2008**). Un contact étroit avec des substances chimiques, de bas poids moléculaire, peut déclencher une dermatite de contact. Les dermatites non allergiques peuvent aussi être décrites par le terme de dermatite de contact de type toxique ou imitatif (**Johansson et al., 2001**).



Figure 5 : Eczéma atopique de l'enfant [12].

3.2.4. L'urticaire allergique

L'urticaire est une allergie qui se manifeste au niveau de la peau par un œdème dermique. Il survient souvent rapidement après l'ingestion d'un médicament ou d'un aliment, et se manifeste par des lésions cutanées sous forme de petites papules rouges ou de plaques en relief sur la peau, érythémateuses accompagnées d'une intense démangeaison et d'aspect changeant (taches, anneaux...). Ces lésions peuvent apparaître sur tout le corps. Elles sont de durée variable, d'estompant rapidement et pouvant réapparaître 24 ou 48 heures plus tard.

La forme aiguë est souvent une manifestation d'allergie alimentaire ou médicamenteuse (**Fig. 6**). L'urticaire chronique est, quant à elle, beaucoup plus difficile à traiter et rebelle à toute thérapeutique. Elle dure donc plusieurs mois, voire plusieurs années (**Louis, 1998**).



Figure 6 : Urticaire chronique [13].

3.2.5. L'eczéma de contact

C'est une maladie inflammatoire de la peau qui se déclenche lorsqu'un allergène a été en contact avec la peau [14] (**Fig.7a**). Il fait intervenir une réaction d'hypersensibilité retardée à une médiation cellulaire secondaire et associe une éruption de plaques rouges, de petites vésicules à sérosités claires et un prurit, ensuite il y a rupture des vésicules avec formation de croûtes qui laisseront place ensuite et parfois pendant des mois à des squames (**Fig.7b**) (**Fadlou-Allah, 2007**).

Parmi les acteurs de l'eczéma de contact, un haptène qui est une substance chimique différente des constituants de l'organisme, de faible masse moléculaire. Elle est réactogène mais n'est pas immunogène quand elle est seule. Il peut devenir immunogène, c'est-à-dire un allergène complet capable d'induire une réaction immunologique, après fixation à un porteur qui est le plus souvent une protéine. Ces haptènes d'origine très diverse : végétale (lactones, huiles essentielles, etc.), animale (lanoline...), synthétique (certains parfums...), métallique (nickel...), médicamenteuse (aminoside, pénicilline...) sont capables après fixation à une protéine épidermique de provoquer un eczéma de contact allergique (ECA) surajouté à l'eczéma de la dermatite atopique (DA) (**Giordano, 2013**).



Figure 7 : Eczéma de contact chronique des mains (a) et eczéma de contact chez l'adulte (b) [15].

DEUXIEME CHAPITRE :
L'HYPERSENSIBILITE

1. Définition de l'hypersensibilité

L'hypersensibilité (HS) correspond à des réactions d'immunité spécifiques dirigées contre des antigènes localisés sur des cellules ou dans des tissus, à l'origine de lésions cellulaires ou de réactions inflammatoires. Elle est souvent spécifique d'un antigène bien déterminé (ex : allergène).

Les réactions d'hypersensibilité peuvent se développer dans le cadre des mécanismes de défense vis-à-vis d'un microorganisme pathogène. Par exemple, l'induction d'une réaction inflammatoire locale permettait d'éviter la dissémination d'une infection bactérienne ou virale. Cependant ces mêmes réactions peuvent être dirigées contre des substances non pathogènes par elles-mêmes telles que des allergènes (Ag induisant des réactions d'hypersensibilité) (**Revillard et al., 2010**).

Il existe toujours deux phases dans les phénomènes d'hypersensibilité :

- Lors du premier contact avec l'antigène, la phase de sensibilisation consiste à générer les effecteurs de l'immunité ; elle est asymptomatique ;
- Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réaction d'hypersensibilité se manifeste de manière symptomatique ; elle est basée sur l'action des effecteurs, c'est la phase effectrice (**Grini et al., 2008**).

2. Classification de l'hypersensibilité

En 1963, Peter Gell et Robert Coombs ont développé un système de classification d'hypersensibilités sur la base du mécanisme immunologique principal à l'origine des lésions tissulaires et de la maladie observée. On a ainsi distingué quatre types d'hypersensibilité en fonction de la vitesse de la réaction et des mécanismes immunologiques clés responsables des modifications pathologiques généralisées ou localisées (**Tableau 2**).

Cette classification constitue en cela un cadre qui garde encore aujourd'hui toute sa valeur, notamment en clinique. Elle n'implique toutefois que ces différentes formes de réactions qui interviennent indépendamment les unes des autres (**Hérald, 2012**).

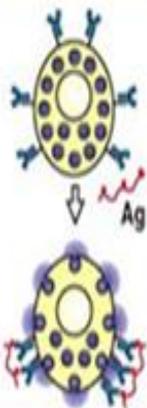
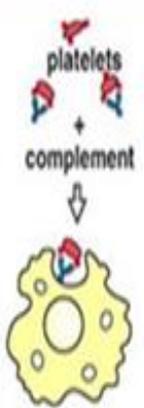
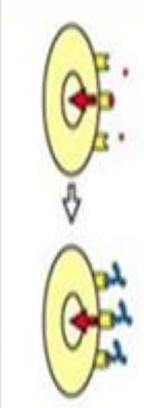
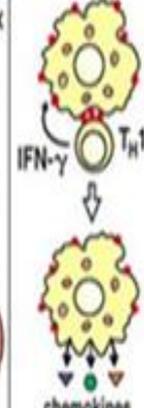
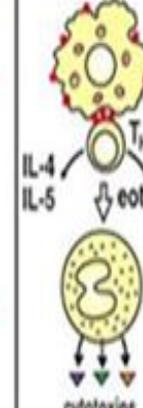
2.1. Les réactions d'hypersensibilités de type I

C'est le type le plus fréquent et le plus important du point de vue clinique. Il correspond à l'hypersensibilité immédiate ou hypersensibilité anaphylactique ou atopique avec anticorps circulants. Ces anticorps ou réagines sont également appelés anticorps homocytotropiques. Ce sont des immunoglobulines de type IgE capables de se fixer sur les mastocytes tissulaires et sur les basophiles du sang circulant. Les mastocytes sont riches en granules contenant l'histamine et les autres médiateurs chimiques de l'allergie. La caractéristique des réactions

d'allergie de type I est que les symptômes apparaissent très rapidement après l'exposition à un allergène, en règle générale en 10 à 20 mn, mais parfois moins, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate (Wakit, 2008).

Les réactions de type I peuvent avoir des effets de gravité variables dans différentes zones du corps le plus souvent nez, yeux, bronche indépendamment ou associés et sur la peau (Grini et Saddek, 2017).

Tableau 2 : Classification de l'hypersensibilité d'après Gell et Combs [17].

	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

• Au niveau du nez

La rhinite allergique est définie cliniquement comme une maladie symptomatique du nez, déclenchée après exposition allergénique, par une inflammation IgE-Médiée de la muqueuse nasale. Elle a été définie en 1929 par les trois symptômes cardinaux que sont la rhinorrhée, les éternuements et l'obstruction nasale (**Fig. 8**) (**Aria, 2008**).



Figure 8 : Les réactions de type I Au niveau du nez [18].

• Au niveau des bronches

L'asthme bronchique est dans de nombreux cas d'origine allergique pure. Le contact de la muqueuse bronchique avec un allergène crée un spasme bronchique par contraction des muscles lisses et des vaisseaux dans les petites bronches. L'inflammation qui suit le phénomène allergique ainsi que L'œdème bronchique tendent à donner les sibilantes caractéristiques du syndrome d'asthme bronchique (**Fig. 9**) (**Boumaza et al., 2006**).

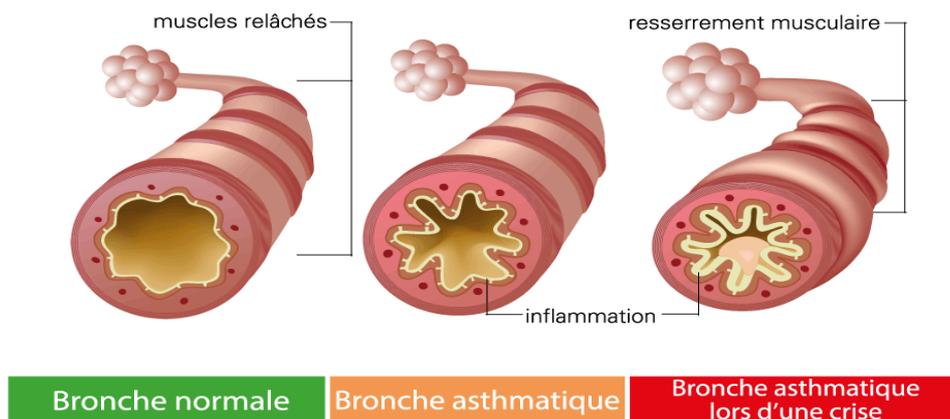


Figure 9 : les réactions de type I Au niveau des branches [19].

• Au niveau des yeux

Des yeux rouges, larmoyant avec des sensations de brûlure et de gêne à la lumière sont les principales manifestations de la conjonctive allergique (**Fig. 10**). Généralement les deux yeux sont atteints simultanément, contrairement aux cas de conjonctivite bactérienne [20].



Figure 10 : les réactions de type I au niveau des yeux [21].

• Au niveau de la peau

Une urticaire associée à un œdème généralement localisé au visage, peut s'étendre de la peau vers les tissus sous cutanés et les muqueuses. Ce trouble peut être grave s'il s'étend jusqu'au larynx, œdème de la glotte qui entraîne une asphyxie. Un choc anaphylactique avec arrêt cardiaque peut survenir lorsque le passage de l'air est bloqué (**Fig. 11**) [20].



Figure 11 : les réactions de type I Au niveau de la peau [22].

2.2. Les réactions de type II

Correspondent aux réactions de lyse cellulaire sous l'action d'anticorps spécifiques, avec ou sans intervention du complément (anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopénie, neutropénie...). Cette réaction semi-retard est due à l'action des IgG éventuellement associés à des IgM et IgA. Ces anticorps sont dirigés contre un antigène naturel ou exogène fixé à la surface d'une cellule ou d'un tissu. La réaction se manifeste 4 à 8 h après l'ingestion. Elle est aussi appelé réaction cytotoxique (**Siwei, 2012**).

2.3. Les réactions de type III

C'est une réaction semi-tardive, à complexes immuns. Les réponses de type III sont causées par le dépôt tissulaire ou vasculaire de complexes immuns antigène-anticorps capables d'activer le complément et de recruter les cellules sanguines polynucléaires et les macrophages, contribuant à des lésions tissulaires locales (**Layazid, 2018**).

2.4. Les réactions de type IV

L'hypersensibilité de type IV (ou « hypersensibilité retardée ») survient plus de 24 h après la rencontre avec l'antigène. Par opposition aux hypersensibilités de type I, II et III, qui reposent sur la mise en œuvre d'une réponse humorale, l'hypersensibilité de type IV implique, quant à elle, une réponse immunitaire exclusivement à médiation cellulaire.

Cette hypersensibilité survient donc sans que la présence d'anticorps ne soit nécessaire. L'activation par l'antigène des cellules Th1, présentes en plus grand nombre chez un individu préalablement sensibilisé, induit la libération de diverses cytokines (chimiokines, interféron- γ) qui provoquent une accumulation et une activation des macrophages au point de pénétration de l'antigène. L'effet global de cette activation est caractérisé par la libération d'enzymes lytiques à l'origine de lésions tissulaires localisées qui peuvent dégénérer en réactions granulomateuses chroniques lorsque l'antigène persiste (**Hérald, 2012**).

3. Les facteurs étiologiques

La plupart des allergènes sont des protéines (10 à 40 KDa) très hydrosolubles potentiellement capables d'être reconnus spécifiquement par certains clones de lymphocytes (**Rabhi, 1991**).

Dans ce cas les facteurs de risque intervenant dans le développement de l'asthme sont classés en facteurs prédisposant et facteurs favorisants.

3.1. Les facteurs prédisposant

La maladie asthmatique est liée à deux facteurs prédisposant à caractère héréditaire : le facteur atopique et le facteur génétique [23].

3.1.1. Facteur atopique

L'atopie se définit par une tendance héréditaire à avoir des allergies. Le système immunitaire d'un sujet atopique est déséquilibré, il maintient une orientation TH2 dont les conséquences sont des contrôles inadéquats de la réponse aux allergènes et donc une synthèse très élevés et anormal des immunoglobulines de classe E. Donc, un sujet atopique a plus de chance d'être atteint par l'allergie (asthme) plus qu'un sujet non atopique (**Belfarhi, 2011**).

3.1.2. Facteur génétique

Le terrain génétique est un élément essentiel de la maladie asthmatique. Ainsi considérant que le risque allergique moyen d'un enfant pris au hasard dans la population est de 20%, celui d'un enfant ayant un parent allergique sera de 40 - 45 % et celui d'un enfant né de parents tous deux allergiques approchera les 80 - 90%. Ceci peut expliquer effectivement les résultats issus d'une étude qui a retrouvé 32,5% des patients qui avaient un terrain atopique familiale. Les mêmes résultats ont été notés dans l'étude d'Elkard et Zgmout avec des taux respectivement de 31,13% et 29,6% (**Abarray, 2018**).

3.2. Facteur favorisants

Ce sont des facteurs qui favorisent le déclenchement d'une crise d'asthme et on peut citer :

3.2.1. Les pneumallergènes

Les pneumallergènes ou allergènes aéroportés ou allergènes respiratoires sont présents dans nos environnements extérieur et intérieur, personnel ou professionnel (**Fig. 1**). Les pneumallergènes sont très souvent responsables de rhinites, conjonctivites et asthmes. On les classe en allergènes perannuels (acariens de la poussière de maison, moisissures et phanères d'animaux) et allergènes saisonniers (pollens et moisissures dans certaines régions). En fait, cette classification est artificielle, car le caractère perannuel ou saisonnier d'un allergène varie énormément d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre dans un même pays (**Pascal, 2013**).

3.2.2. Les trophallergènes

Les allergènes alimentaires sont en général des glycoprotéines dont la masse moléculaire est comprise entre 10 et 70 kDa, à point isoélectrique acide. Elles appartiennent à la famille des albumines (solubles dans l'eau) ou des globulines (solubles en soluté salin). Un aliment

contient des centaines de protéines, dont une dizaine à une quarantaine se relèvent allergénique. Un allergène est qualifié de « majeur » lorsque 50% des individus sensibilisés à l'aliment présentent des anticorps IgE spécifiques dirigés contre cet allergène (**Fig. 2**) (**Benatba, 2018**).

3.2.3. Les allergènes professionnels

L'allergie est une maladie professionnelle où le salarié est sensibilisé de façon spécifique à un agent chimique particulier : les molécules allergènes responsables sont très nombreuses et se sont considérablement accrues et modifiées depuis plusieurs années. Les allergies occupent une place importante au sein de la pathologie professionnelle, de plus beaucoup ne sont pas déclarées par les salariés, par crainte de perdre leur emploi et d'être obligés de se reconverter [24].

Il existe une multitude d'allergènes professionnels de nature différente : métaux, composés chimiques, substances d'origine végétale (protéines). Ces allergènes sont retrouvés dans divers produits tels que farine, aliments, ciment, bois, gants, cosmétiques, désinfectants... Tous les secteurs professionnels peuvent être concernés et en particulier le secteur médical et paramédical, les secteurs de la boulangerie, de l'industrie du nettoyage, de la coiffure (**Fig. 12**), de l'agroalimentaire, de la métallurgie et du bâtiment (**Lakhab, 2017**).



Figure 12 : Salon de coiffure représentant une source majeure d'allergènes professionnels [25].

3.2.4. Les facteur pharmacologiques

Tous les médicaments peuvent induire des réactions immunoallergiques ou pseudoallergiques. Les groupes le plus fréquemment en cause sont :

- Les antibiotiques responsables de la plus grande partie des incidents ou accidents allergiques. Les pénicillines viennent en tête. Mais toutes les familles d'antibiotiques peuvent être à l'origine d'accidents analogues.

- Les sulfamides ont été à l'origine de nombreuses réactions allergiques. Actuellement, ils paraissent moins souvent en cause. Avec la triméthoprime-sulfaméthoxole, la plus utilisée, quelques incidents cutanés ont été observés : prurit, urticaire... Ils sont bénins et régressent immédiatement à l'arrêt du traitement. Les accidents graves (syndrome de Lyell) sont exceptionnels.

- Les anti-inflammatoires et antalgiques sont responsables d'une grande part de réactions pseudo-allergiques. En outre, divers Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) (pyrazolés) peuvent entraîner des réactions immunoallergiques cutanées (urticaire, érythème, polymorphe...) et surtout hématologiques graves, voire mortelles (agranulocytose, purpura thrombocytopénique) (**Fig. 13**) (**Louis, 1998**).



Figure 13 : Hypersensibilité aux médicaments [26].

3.2.5. La pollution atmosphérique

Constitue l'un des facteurs les plus importants de risque de l'asthme, car il a été constaté qu'en parallèle avec le développement économique la prévalence de l'asthme s'est anormalement élevée. De nombreuses études épidémiologiques sont arrivées à démontrer qu'il y a des relations entre la pollution atmosphérique et l'asthme mais le mécanisme avec lequel les polluants agissent sur les bronches et cause l'asthme n'est pas encore connu.

Parmi les nombreux polluants incriminés, on trouve les particules (PM10), le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂) et l'ozone (O₃). Les chercheurs de cette étude ont trouvé des associations positives entre les appels d'urgence pour crise d'asthme et les PM10, SO₂ et NO₂ mais aucune association n'a été observée avec l'ozone (**Fig. 14**) (**Belfarhi, 2011**).



Figure 14 : Allergènes provenant de la pollution atmosphérique [27].

3.2.6. Le Tabagisme

Le tabagisme passif a des conséquences particulièrement lourdes sur la santé respiratoire. Il favorise les infections des voies aériennes supérieures et inférieures, il modifie la croissance et l'évolution naturelle de la fonction respiratoire, il facilite l'apparition et l'aggravation d'un asthme, il induit ou exacerbe une hyperréactivité bronchique.

Le tabagisme maternel induit une augmentation de la concentration d'IgE dans le sang du cordon ombilical, et représente un facteur de risque modéré de développer des manifestations atopiques après l'âge de 18 mois. Ainsi, le tabagisme passif augmenterait le risque de sensibilisation vis-à-vis des acariens chez les adolescents atopiques (**Fig. 15**) (**Deger, 2009**).



Figure 15 : Tabagisme passif [28].

4. Les effets des allergènes communs dans les réactions allergiques

Les allergènes communs sont des protéines qui, à leur contact avec l'organisme, provoquent une réaction d'hypersensibilité (allergique) impliquant la production d'anticorps (IgE et autres types d'Ig) et une réponse inflammatoire immédiate ou tardive chez les sujets sensibilisés (Deger, 2009).

On classe les allergènes communs selon leur mode d'entrée dans l'organisme (Tableau 3). Par exemple, l'allergie alimentaire au poisson est causée par une protéine Cypc1, identifiée chez la carpe, mais ces protéines sont suffisamment identiques entre les différentes espèces de poisson et causent ainsi la même allergie. De même, de nombreux allergènes sont similaires entre grains de pollen de végétaux (Espinosa *et al.*, 2006).

Tableau 3 : Les effets des allergènes communs (Parham, 2003).

Syndrome	Allergènes communs	Voie de pénétration	Réponse
Anaphylaxie systémique	Médicaments Sérum Venins Cacahuètes	Intraveineuse (soit directe, soit après une absorption rapide)	Œdème augmentation de la perméabilité vasculaire occlusion de la trachée collapsus circulatoire mort
Papule érythémateuse	Piqûres d'insectes Tests d'allergie	Sous cutanés	Augmentation locale du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire
Rhinite allergique (rhume des foies)	Pollens Poussière de maison	Par inhalation	Œdème et irritation de la muqueuse nasale
Asthme bronchique	Pollens Poussière de maison	Par inhalation	Broncho Constriction Augmentation de la production de mucus inflammatoire des vois respiratoires
Allergie alimentaire	Mollusques Lait Œufs Poisson farine	Orale	Vomissement diarrhée prurit urticaire anaphylaxie

TROISIEME CHAPITRE :
EVOLUTION DE L'HYPERSENSIBILITE
EN ASTHME

1. L'asthme allergique

L'asthme est une affection inflammatoire chronique des voies aériennes, qui est déclenché par l'activation des mastocytes muqueux des voies aériennes profondes. Il se manifeste par une contraction bronchique et une sécrétion importante de fluide et de mucus dans les secondes qui suivent le contact avec l'antigène. Cette réaction rend la respiration difficile en maintenant l'air inhalé dans les poumons (**Grini et Saddek, 2008**).

C'est une maladie fréquente et grave, parfois mortelle, qui touche presque toutes les classes de la population et tous les âges. Sa prévalence estimée en Algérie est comprise entre 2 et 5%, soit environ 500 000 cas (tous âges confondus), dont 350 000 sont des adultes. Sa létalité est de l'ordre de 5 000 cas par ans (**Aidaoui et al., 1997**).

Il existe deux grands groupes d'asthme : l'asthme allergique et l'asthme non allergique. Le premier est souvent associé à des antécédents personnels, voire familiaux aux maladies allergiques (rhinite, urticaire et eczéma) (**Harrison, 1989**), le second n'est pas d'origine allergique mais les sujets dont ils sont atteints réagissent par des spasmes bronchiques et surtout une hypersécrétion bronchique à divers stimuli [29].

2. Types d'asthme

L'asthme est une maladie multifactorielle qui peut résulter à la fois de facteurs génétiques et d'agents infectieux (asthme intrinsèque) mais aussi de facteurs environnementaux; l'allergie en est la cause principale (asthme extrinsèque). Tous ces facteurs concourent à des degrés divers au développement d'une réaction inflammatoire [30].

2.1. L'asthme allergique

Les allergènes les plus susceptibles de déclencher les crises d'asthme sont les pollens, les poils d'animaux, la poussière, ainsi que certains aliments (contenant notamment des sulfites) et médicaments. La sensibilisation à un ou plusieurs allergènes peut provenir d'une prédisposition génétique.

La réaction allergique est un mode de réponse du système immunitaire au contact d'un allergène, réponse d'une telle intensité qu'elle entraîne des effets nocifs où l'asthmatique allergique subit les agressions de son environnement.

L'asthme allergique se manifeste par une libération de substances chimiques (l'histamine en particulier) qui provoquent une inflammation des muqueuses et un rétrécissement important de la lumière bronchique (broncho constriction) (**Amri et Hannache, 2016**).

2.2. L'asthme non allergique

L'asthme intrinsèque est un asthme qui n'est pas d'origine allergique, c'est-à-dire qu'on ne retrouve aucune allergie susceptible d'expliquer les symptômes. On pense qu'environ 10 à 40% des asthmes sont intrinsèques. Les symptômes sont les mêmes que dans l'asthme allergique : dyspnée sifflante, toux, oppression dans la poitrine [31].

3. Epidémiologie

L'asthme est une maladie chronique qui touche l'adulte et l'enfant quel que soit le sexe. La morbidité et la mortalité dues à l'asthme ne cessent d'augmenter, entraînant un impact socioéconomique, par conséquent l'asthme constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale. D'après les estimations de l'OMS, il y a actuellement 235 millions d'asthmatiques chroniques parmi lesquels un grand pourcentage d'enfants atteints. De ce fait, l'asthme est considéré comme étant la maladie pulmonaire la plus fréquente dans tous les pays et on s'attend à ce que le nombre de personnes atteintes de cette maladie chronique augmente à environ 300 millions en 2025 (Fehrenbach et al., 2017).

L'asthme n'est pas un problème de santé publique limité aux pays à haut revenu mais il sévit dans de nombreux pays, quel que soit leur niveau de développement. La plupart des décès qui lui sont imputables surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Imane et Amine, 2018).

Aux l'États-Unis, la prévalence de l'asthme a augmenté de deux à trois fois et on a constaté qu'actuellement aux États-Unis, un enfant sur 12 souffre d'asthme (Velasquez-Manoff, 2016).

En Afrique, d'après l'étude AIRMAG (Asthma Inside Reality in Maghreb), suite à une enquête réalisée dans les trois pays du Maghreb (en Algérie au Maroc et en Tunisie), le taux de prévalence estimé pour les pays du Maghreb était faible ou modéré (3,9% au Maroc, 3,4% en Algérie et 3,5% en Tunisie) (Bourdin et al., 2009).

4. Les caractéristiques de l'asthme allergique

L'asthme est une infection chronique caractérisé par une obstruction diffuse des voies aériennes d'où une difficulté à respirer, elle est due à :

- L'hyperréactivité bronchique (HRB) (Fig. 16): c'est l'aptitude des bronches à s'obstruer (bronchospasme) sous l'influence d'un stimulus quelconque (allergène, etc.) qui, à des concentrations 10, 20, 100 fois plus élevées, ne causeront aucun désagrément à un

individu normal. Il est fortement probable que l'HRB soit un phénomène génétique (**Grini et Saddek, 2008**).

- L'hyperréactivité bronchique est donc nécessaire mais non suffisante pour définir l'asthme.

- L'inflammation bronchique accompagnée d'altérations de l'épithélium perd alors son effet de barrière vis-à-vis des allergènes et de nombreux médiateurs.

- Les symptômes de l'asthme sont en relation directe avec l'HRB et l'inflammation bronchique (**Boumaza et al, 2010**).

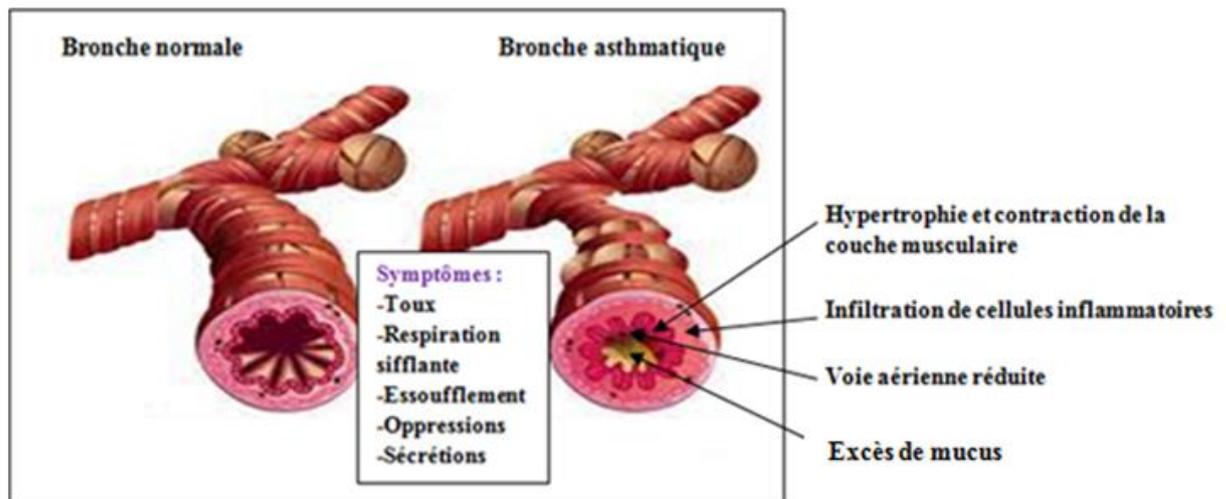


Figure 16 : Représentation de l'état des bronches et symptômes observés chez un sujet asthmatique [32].

5. Les agents immunitaires impliqués dans l'hypersensibilité

5.1. Immunoglobulines E (IgE)

Les IgE sont des glycoprotéines de 190 KDa de masse moléculaire, composées de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères comportant une proportion importante (12%) d'hydrate de carbone, et la forme sécrétée est monomérique avec deux ponts disulfures inter-chaîne lourdes (**Grini et Saddek, 2008**).

Les deux chaînes lourdes (H) comprenant un domaine variable et quatre domaines constants (C ϵ 1, 2, 3, 4) et deux chaînes légères (L) de même type soit κ soit λ (**Fig. 17**). Les IgE ne traversent pas le placenta et ne fixent pas le complément. Elles se retrouvent dans le sérum mais aussi dans des sécrétions telles que la salive, l'urine, les selles (**Borges, 2008**). Les caractéristiques principales des IgE sont résumées dans le (**Tableau 4**).

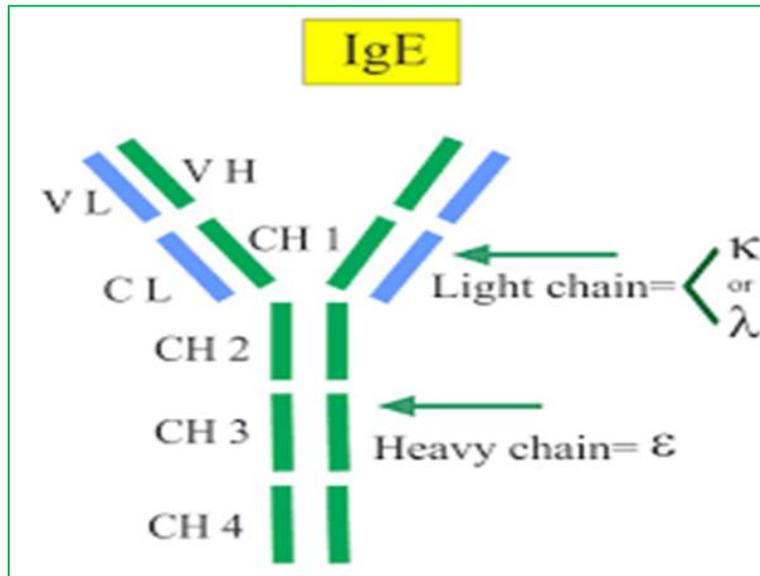


Figure 17 : Structure d'IgE [33].

Tableau 4 : Principales caractéristiques des IgE humain (Grini et Saddek, 2008).

Distribution cellulaire	Lymphocyte B après commutation et sélection
Modification post-transcriptionnelle	Glucosylation en 6 endroits.
Iso forme	IgE secrétées, libres (IgE) : sa durée de demi-vie est de 2,2 à 2,5 jours. IgE liées aux membranes (mIgE) : sa durée de demi- vie est de 13 jours.
Coefficient de sédimentation	8S en rapport avec un poids moléculaire 190000 Da.
Proportion	Faible concentration dans le sérum (1 ug/ml), elle représente moins de 1% des Ig totales.
Régulation	-IL4 stimule et amplifie la réponse Th2. -Facteur inconnu : épissage pour générer des IgE ou des mIgE.
Effet enzymatique	Les IgE peuvent être clivée par la papaïne et la pepsine en donnant des fragments Fab et (Fab) ₂ et un fragment Fc à 3 domaines.
Précipitation par centrifugation	Pas de précipitation in vitro.
Rôle	Allergies, neutralisation de parasites.

5.2. Les polynucléaires

Les granulocytes ou polynucléaires sont des cellules du système immunitaire inné, formés dans la moelle osseuse, qui forment la première ligne de défense du corps contre les pathogènes. Ces cellules sont caractérisées par un noyau polylobé (d'où le nom de polynucléaire) et de nombreuses granules cytoplasmiques. Dans le sang humain, ce sont les leucocytes polynucléaires les plus abondants et représentent environ 60-70% du nombre total des cellules immunitaires (Stevens et Lowe, 1997).

Ils possèdent des granulations caractéristiques qui permettent de les séparer en Mastocytes (Mc), Eosinophiles (Eo) et Basophiles (Ba) (Tableau 5).

5.2.1. Les basophiles

Les basophiles ont été découverts par Paul Ehrlich à la fin du XXème siècle, au même titre que les mastocytes. Le basophile est une cellule hématopoïétique et dérive, à ce titre, d'un précurseur myéloïde pluripotent. On retrouve ce progéniteur dans la moelle osseuse ainsi que dans le sang du cordon ombilical.

Ils sont des cellules rondes à noyau polylobé, à chromatine condensée et d'un diamètre allant généralement de 10 à 14 μm . Ils possèdent des granules cytoplasmiques métachromatiques, ronds ou ovalaires, moins nombreux (Fig. 18), mais de plus grands diamètres que les granules des mastocytes. Leur sensibilité aux colorants basiques est à l'origine de leur nom (Matthieu, 2014).

Les basophiles ont des récepteurs de forte affinité aux IgE qui sont responsables de leur activation en cas d'allergie. Ils sont la principale source d'histamine du sang qui déclenche l'anaphylaxie [34].

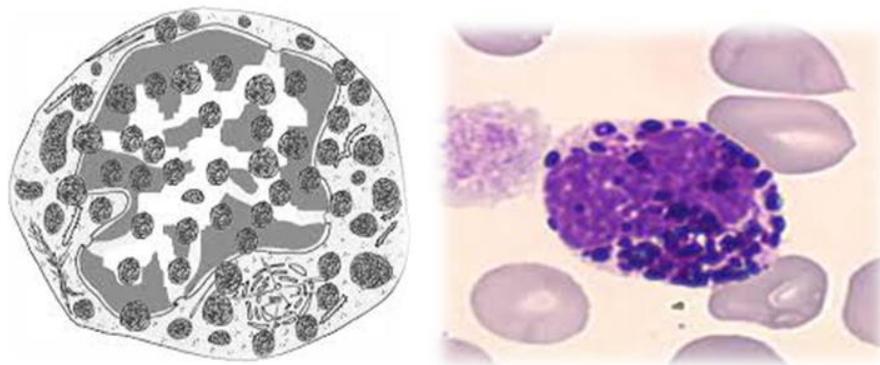


Figure 18 : aspects morphologiques des Basophiles [35].

5.2.2. Eosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles furent identifiés pour la première fois en 1879 par Paul Ehrlich qui développa une technique de coloration des cellules sanguines par l'éosine. Ce colorant, capable de se lier aux granules des éosinophiles, permet leur identification par une coloration rose-orangé. Ils sont produits dans la moelle osseuse comme toutes les cellules sanguines et proviennent de cellules souches hématopoïétiques (CSH), pluripotentes, exprimant le CD34, et communes à toutes les lignées (**Gatault, 2014**).

C'est un granulocyte de 6 à 18 μm selon les espèces. Chez l'homme, l'éosinophile mesure environ 8 μm et présente un noyau généralement bilobé mais parfois avec trois ou quatre lobes (**Fig. 19**) (**Raffi et Epouse, 2008**).

La principale fonction des éosinophiles est leur capacité de limiter la réaction inflammatoire due à la libération de l'histamine par les basophiles. En effet, l'histaminase et les prostaglandines de l'éosinophile sont capables de détruire ce médiateur chimique et donc limiter son effet inflammatoire (**Vaubourdolle, 2013**).

Elles jouent un rôle majeur dans l'inflammation des voies respiratoires car en plus de la sécrétion des médiateurs chimiques qui amplifient et entretiennent le processus inflammatoire, ils permettent la libération de produits toxiques qui altèrent la muqueuse pulmonaire, à savoir:

- Leucotriène C4 et PAF-acéther qui ont une action bronchospastique, et sont directement impliqués dans la réaction inflammatoire.
- Major Basic Protein (MBP) et Eosinophil Cationic Protein (ECP), qui induisent une diminution de l'activité mucociliaire et ont un rôle cytotoxique direct sur les cellules du revêtement bronchique et alvéolaire (**Aurélié, 2016**).

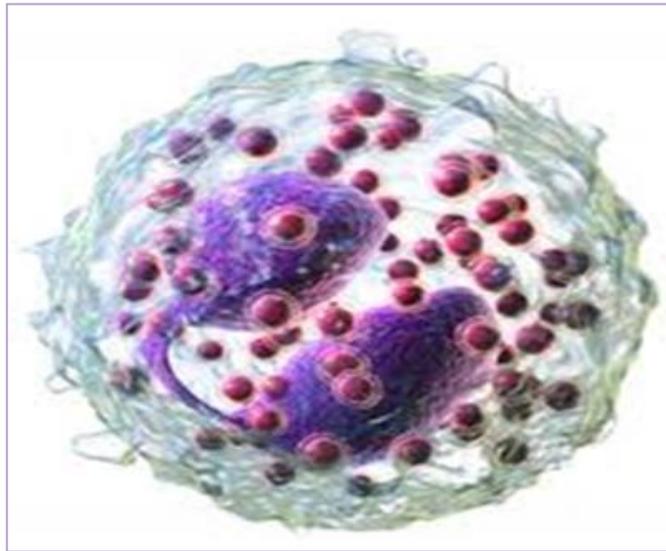


Figure 19 : Aspect morphologique d'éosinophile [35].

5.2.3. Les mastocytes

Les mastocytes ont été découverts en 1878 par le scientifique allemand Paul Ehrlich lors de l'analyse de tissus connectifs humains. Il découvre alors une grosse cellule au contenu cytoplasmique imposant par sa granulosité. Il la nomme « mastzellen » ou « cellule bien nourrie » qui ensuite deviendra mastocyte en français et mast cell en anglais (**Dvorak et al., 1991**).

Les mastocytes sont des cellules exclusivement tissulaires que l'on ne retrouve pas dans le sang en situation normale. Elles ont une taille de 10 à 20 μm et présentent un aspect mononucléé (**Fig. 20**). On les caractérise encore par un contenu intra-cytoplasmique riche en granules sécrétoires de tailles variables. Ces granules permettent d'identifier rapidement les mastocytes car ils peuvent fixer le bleu de toluidine et le faire changer de couleur vers le pourpre.

Les mastocytes sont aussi définis par l'expression du récepteur au Stem Cell Factor (CD117 ou c-Kit) et du récepteur de haute affinité pour les immunoglobulines de type E (**Régis, 2016**). Ils sont peut être les cellules les plus intimement liées à la notion d'allergie car ils sont susceptibles de résumer à eux seuls les traits physiopathologiques essentiels de l'hypersensibilité immédiate : fixation d'immunoglobulines E (IgE), activation par l'antigène (allergène), production et libération de médiateurs ayant un effet délétère sur les organes cibles comme la peau, les vaisseaux ou les voies aériennes (**Rosine, 2013**).

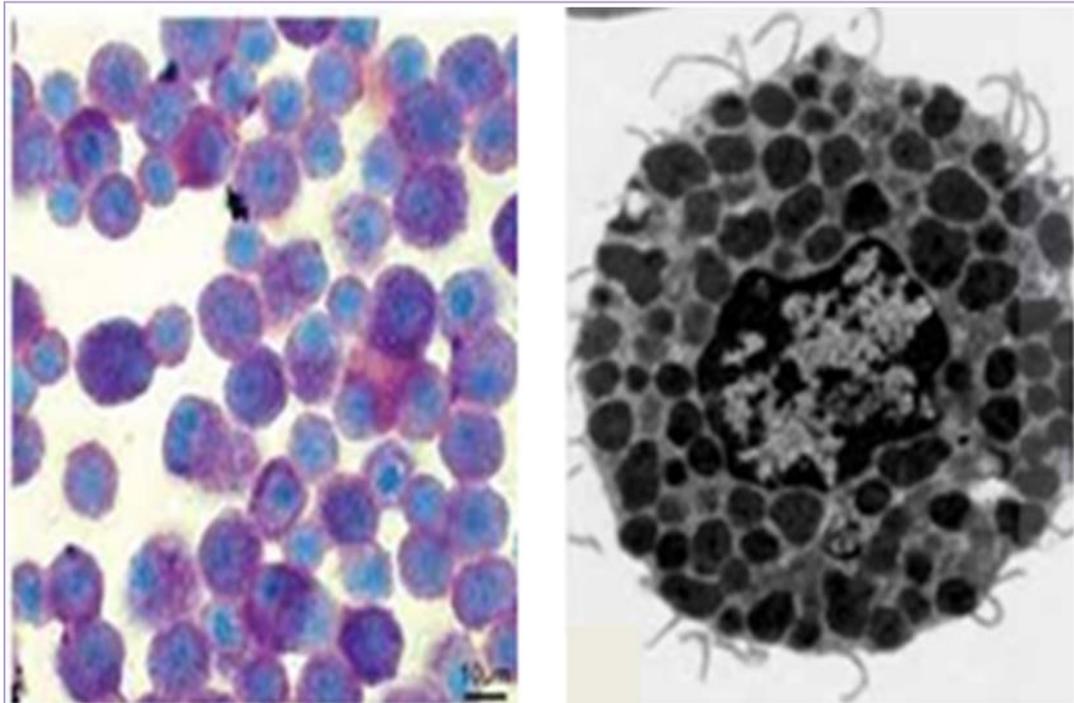


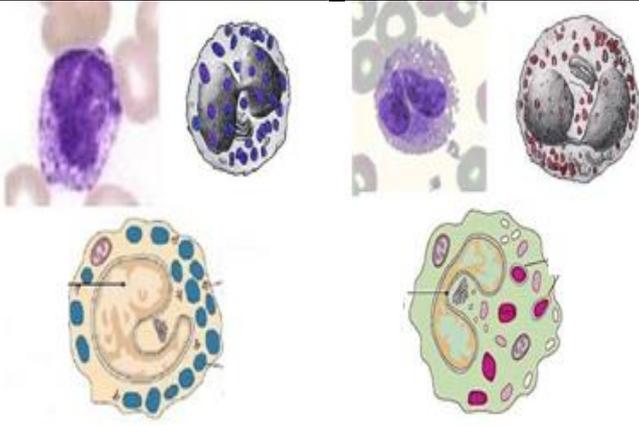
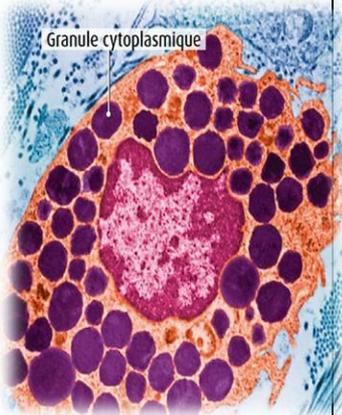
Figure 20 : Aspects de mastocytes humains colorés et sous le microscope électronique (Régis, 2016).

5.3. Les cytokines

Les cytokines sont des polypeptides de masse moléculaire en général inférieure à 60 KDa, produites par différents types cellulaires. Ce sont des médiateurs ayant une fonction autocrine (sur la cellule productrice) ou paracrine (sur les cellules voisines) ou agissant plus rarement à distance, comme de véritables hormones (fonction endocrine) (Fig. 21).

Leur activité biologique se manifeste à très faible concentration, par liaison à des récepteurs membranaires spécifiques de haute affinité. Elles forment un réseau interdépendant de médiateurs qui influencent mutuellement leur synthèse par des boucles de rétroaction positives et négatives. Elles sont pour but d'induire, de contrôler ou d'inhiber l'intensité et la durée de la réponse immunitaire (Charlotte, 2013).

Tableau 5 : La lignée granulocytaire : caractéristiques générales (Grini et Saddek, 2008).

Granulocytes	Basophile	Eosinophile	Mastocyte
Caractéristiques			
Lignée	Myéloïde	Myéloïde	Myéloïde
Distribution	Sanguine (env. 75/ μ l)	Sanguine (40à 300/ μ l) Puis tissulaire	Tissulaire
Taille	10 à 12 μ m	10 à 15 μ m	10 à 20 μ m
Demi-vie particuliers	5 à 7 h	12 à 24 h	1 à 6 mois
Signes particuliers	Noyau fissuré Nombreux gros granules	Noyau bilobé Nombreux granules	Noyau important, très nombreux granules cytoplasmiques
Marqueurs Caractéristiques	RFc ϵ 1 CD 63	RFc ϵ 1 CD9	RFc ϵ 1 Tryptase
Aspect			
Rôles principaux	-Réponse inflammatoire allergique. -Immunité anti-infectieuse.	-Réponse inflammatoire allergique. -Immunité anti-parasitaire.	-Mise en place de la réaction inflammatoire. -réaction allergiques. -Défense anti-microbienne.

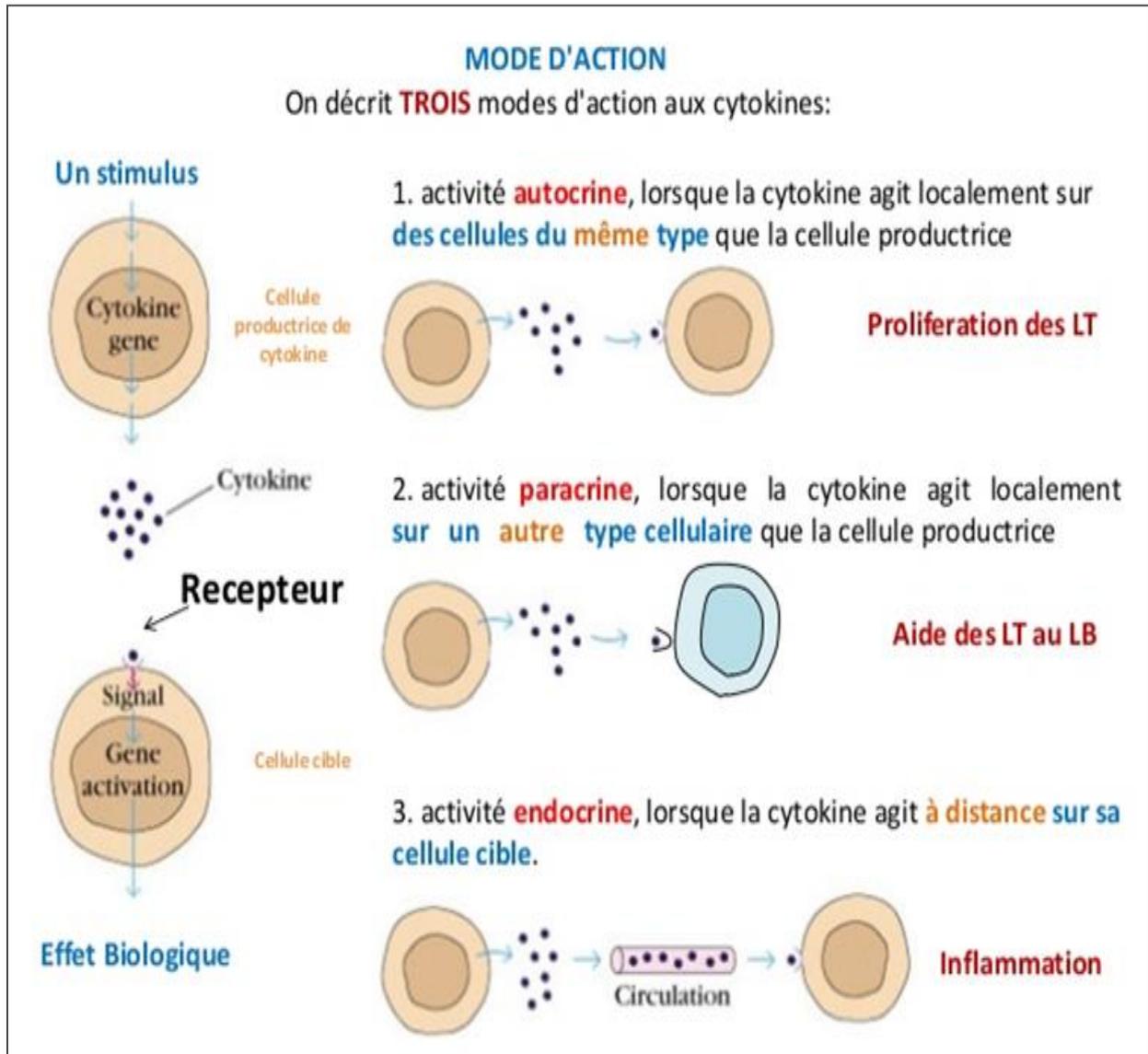


Figure 21 : Mode d'action des cytokines [36].

5.3.1. Les différentes familles de cytokines

Leur classification reste difficile, car la majorité des cytokines ont encore différentes appellations (**Tableau 6**) [37].

5.3.2. Le Rôle des cytokines dans l'asthme

Les cytokines jouent un rôle majeur dans le maintien et l'amplification de la réponse inflammatoire dans l'asthme. Il existe plusieurs cytokines et chimiokines qui sont impliquées dans la physiopathologie de l'asthme comme il illustré dans le tableau 7 :

Tableau 6 : Les différentes classes de cytokines [37].

Structure	Cytokine
Classe I : Hématopoiétines	IL-2, IL-3 (CSF), IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, IL-27, IL-35, TSLP •GM-CSF, G-CSF •OSM, CNTF, LIF, CT-1, NNT-1/BSF-3/CLC •GH, PRL, EPO, TPO
Classe II : Famille des INF/IL-10	•INF- α , INF- β , INF- γ , IL-28 (INF- λ 2,3), IL-29 (INF- λ 1) •IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26
Classe III : Famille du TNF-α	•TNF- α , FasL, TRAIL, TWEAK, LIGHT, NGF, BAFF, APRIL •LT- α , LT- β , CD40L, OX40L, AITRL, CD30L, 4-1BBL, CD27L, RANKL
Classe IV : Famille de l'IL-1	•IL-1 α (F1), IL-1 β (F2), IL-18 (F4), IL-1F5 à F11 (IL-33) •M-CSF, SCF, FLT3L, PDGF, EGF, FGF, IGF, HGF, VEGF
Classe V : Famille de l'IL-17	IL-17A-F, IL-25
Chémokines ou chimiokines	CXCL1 à CXCL16 (CXCL8 : IL-8) CCL1 à CCL28 (CCL5 : Rantes) XCL1 et XCL2 CX3CL1 (Fractalkine)
Autres	TGF- α , TGF- β , BMPs

Tableau 7 : Rôles biologiques de quelques cytokines (Nguyen Thi Van t *al.*, 2014).

Interleukine	Rôle
IL-4	Joue un rôle majeur dans la différenciation des Th0 en Th2. Il peut être impliqué dans la sensibilisation aux allergènes. Son rôle est nécessaire dans la transformation des cellules B qui produisent des IgG en celles qui produisent des IgE (Leung <i>et al.</i> , 1995).
IL-5	Joue un rôle dans l'inflammation indirecte induite par les éosinophiles, lié principalement à la différenciation des cellules précurseurs de la moelle osseuse ainsi qu'à la prolongation de la survie des éosinophiles (Dente Flet <i>al.</i> , 2010).
IL-9	Joue un rôle important dans la différenciation et la prolifération des mastocytes ainsi que dans l'interaction synergique avec la SCF.
IL-12	Joue un rôle important dans la différenciation et l'activation des Th1, des macrophages, des cellules dendritiques, et des cellules épithéliales des voies aériennes (Trinchieri <i>et al.</i> , 2003).
IL-13	Comme L'IL-4, l'IL-13 peut stimuler la transformation des mastocytes en produisant les IgE et en modifiant la structure des voies aériennes sans avoir de rôle dans la différenciation des Th2. Le rôle de l'IL-13, en particulier dans l'asthme sévère a été confirmé (Naseer <i>et al.</i> , 1997).
IL-17	a un rôle important dans les maladies inflammatoires. Elle est régulée par le facteur de transformation ROR-gt (retinoic acide orphan receptor-gt). Les autres interleukines telles que l'IL-6, l'IL-1b, le TGF-b, et l'IL-23 sont impliquées dans la différenciation de Th17 chez l'homme. Le rôle de l'IL-17 dans l'asthme est encore peu connu (Bullens <i>et al.</i> , 2006).
Chimiokines	Toutes les chimiokines exercent leurs fonction en se fixant sur des récepteurs couplés aux protéines G. certaines chimiokines sont considérées comme pro-inflammatoires. La sécrétion de ces chimiokines peut être induite lors de la réponse immune afin de favoriser l'arrivée de cellule du système immunitaire au niveau d'un site infectieux. D'autres chimiokines sont impliquées dans le contrôle de la migration de cellules au cours des processus de maintenance tissulaire ou au cours du développement [38].

6. Mécanisme cellulaire et moléculaire de l'allergie

Les allergies, ou hypersensibilités allergiques, peuvent relever d'un mécanisme cellulaire (impliquant des lymphocytes T) ou humoral (impliquant des immunoglobulines). Dans les hypersensibilités allergiques impliquant des immunoglobulines on distingue les allergies IgE-dépendantes et les allergies non IgE-dépendantes.

La plupart des allergies ou du moins les plus courantes, telles que la rhinite allergique, l'asthme allergiques, la dermatite atopique et l'allergie alimentaire, sont des hypersensibilités IgE-dépendantes (**Lakhabab, 2017**).

Le mécanisme de la réaction allergique se déroule en trois étapes :

6.1. La sensibilisation

Cette phase débute par la sensibilisation des lymphocytes à un allergène aéroporté, capturé par des cellules présentatrices d'antigène telles que les cellules dendritiques, localisées au niveau du sous épithélium muqueux. Ces cellules ont la capacité de digérer les antigènes afin de les fragmenter en peptides très courts qui seront présentés par la suite dans le contexte du CMH aux récepteurs TCR et BCR des LT et LB respectivement. Une fois les cellules dendritiques matures sont activées, elles peuvent migrer vers les ganglions lymphatiques où elles sensibilisent les lymphocytes, initiant ainsi la conversion des cellules T CD4 naïves en cellules Th2 qui secrètent des cytokines (l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13) jouant un rôle important dans la division et la différenciation (activation) des LB producteurs d'IgE spécifiques (**Fig. 22**).

Les LT mémoires et effecteurs spécifiques de l'allergène peuvent alors sortir du ganglion lymphatique et migrer vers les tissus pour résider à long terme et être activés en cas de réexposition à l'allergène (**Medoff et al., 2008**).

6.2. La phase effectrice

Au cours d'exposition ultérieures au même allergène, ce dernier pénètre au niveau d'une muqueuse où il rencontre des mastocytes et éventuellement des granulocytes éosinophiles tissulaires sensibilisés. La majorité des granulocytes éosinophiles et basophiles circulent dans le sang et peuvent rencontrer les allergènes sanguins ; ils peuvent aussi être recrutés secondairement dans les tissus où les mastocytes se sont activés. Les cellules sensibilisées (mastocytes, granulocytes, éosinophiles et basophiles) peuvent alors fixés l'allergène par IgE qu'elles portent sur leur RFcεI. La fixation d'allergènes multivalents assure le pontage des IgE fixées aux RFcεI, ce qui déclenche l'agrégation et donc l'activation

de ces récepteurs et la transduction du signal. La transduction du signal se déroule en plusieurs étapes :

1- La voie de la PLC γ (phospholipase C γ) provoque la libération de Ca⁺² dans le cytoplasme et l'activation de la protéine Kinase C, ce qui induit la migration des granules sécrétoires vers la membrane et leur exocytose. Cette séquence d'événement est très rapide, la dégranulation se fait dans la minute qui suit la fixation de l'allergène. Le contenu des granules est ainsi immédiatement libéré (histamine, protéases, glycosidases et TNF- α).

2- La voie des MAP-Kinases (protéines kinase activée par les mitogènes) active la phospholipase A₂ (PLA₂) qui hydrolyse les phospholipases membranaires pour libérer de l'acide arachidonique. Il y a synthèse et libération des dérivés de l'acide arachidonique.

3- L'activation des facteurs de transcription de nombreux gènes dont ceux codant les cytokines IL-4, 9, 13 et TNF- α qui sont synthétisées puis libérées (**Espinosa et al., 2006**).

6.3. La phase tardive

Elle est caractérisée par l'infiltration des tissus enflammés par plusieurs types cellulaires dont les éosinophiles, les lymphocytes T et les basophiles. Ces cellules libèrent à leur tour des substances pro-inflammatoires cytotoxiques, telles que les protéines des granules des éosinophiles Major Basic Protéine (MBP), Eosinophiles Cationic Protein (ECP), Eosinophile Peroxydase (EPO) responsables de la destruction de l'épithélium et de l'inflammation de la sous-muqueuse diminuant alors le diamètre des voies aériennes (**Fig. 23**).

Les sous populations lymphocytaires T auxiliaires, majoritairement Th₂, interviennent dans le recrutement des cellules effectrices et dans l'activation de l'épithélium bronchique. Plusieurs études ont démontré qu'après un challenge respiratoire à un allergène, les LT ne prolifèrent pas in situ mais sont recrutés à partir des ganglions lymphatiques vers les bronches. Ainsi les stratégies thérapeutiques visant les récepteurs de chimiokines et donc l'inhibition du recrutement cellulaire devraient se révéler efficaces contre l'asthme (**Harris et al., 2002**).

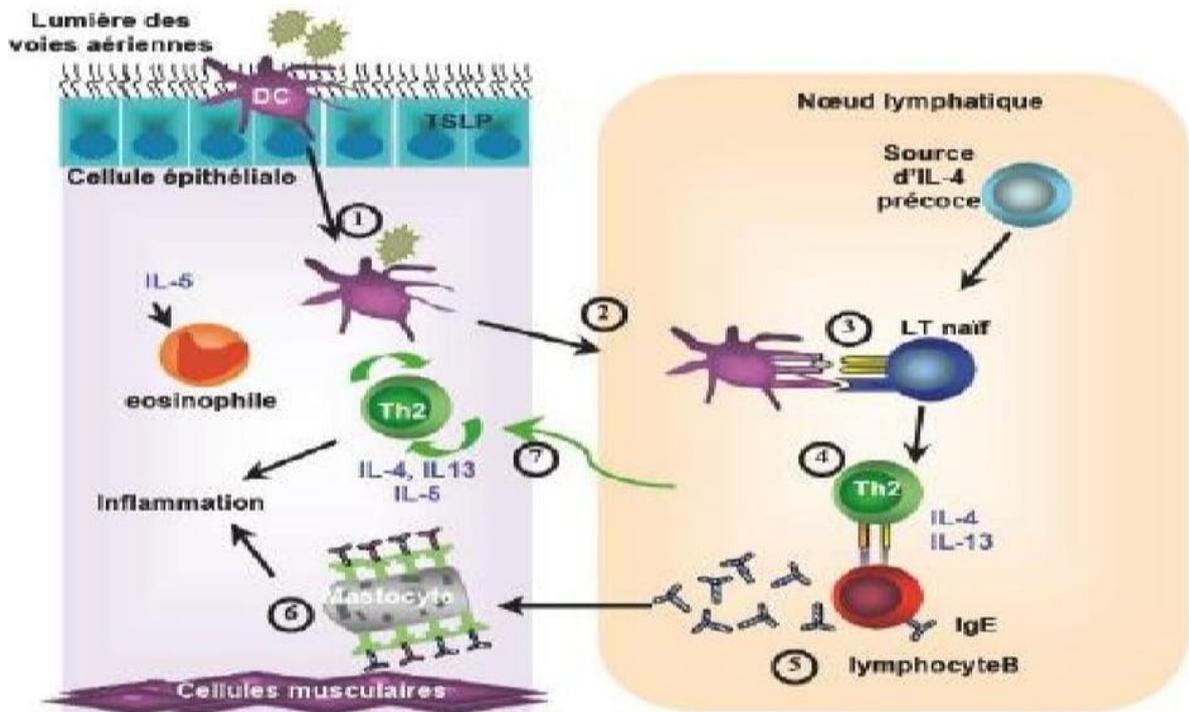


Figure 22 : Phase de sensibilisation à l'allergène dans les voies respiratoires (Galli et al., 2008).

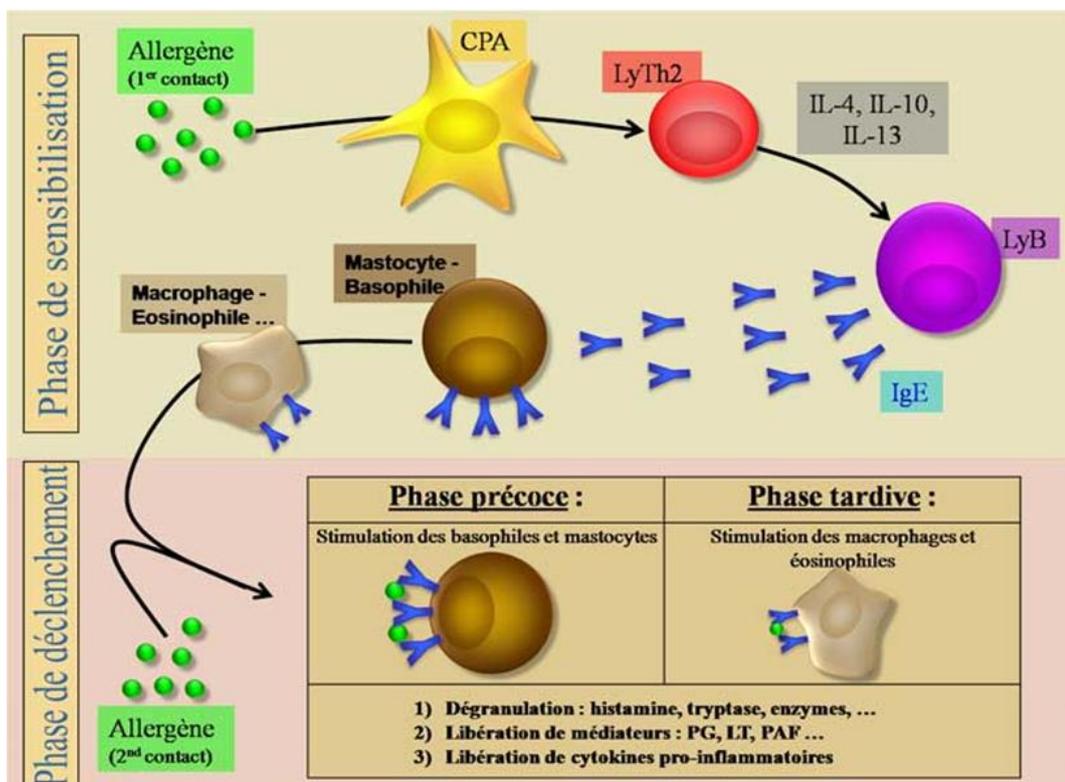


Figure 23 : Libération des médiateurs lors de la physiopathologie de l'asthme (Nédélec et al., 2012).

7. Physiopathologie de l'asthme allergique

L'asthme est une pathologie chronique des voies respiratoires caractérisée par une obstruction variable des voies aériennes, l'hyperréactivité bronchique (HRB), une inflammation et un remodelage des voies respiratoires. Ces caractéristiques vont être à l'origine des épisodes récurrents de respiration sifflante, essoufflement, oppression thoracique et de toux (**Kaci et Ziane, 2018**).

7.1. La réaction inflammatoire et la maladie asthmatique

L'inflammation est le support essentiel de l'asthme quelle qu'en soit l'étiologie, allergique ou non allergique (**Aouacheri et Salem, 1994**).

7.1.1. La muqueuse bronchique d'une réaction inflammatoire locale

Les muqueuses sont plus fragiles que la peau, elles séparent le milieu intérieur de l'extérieures par un simple épithélium protégé par le mucus. La surface de la muqueuse représente 400 m² chez l'adulte. Elle héberge le plus grand complexe immunitaire humoral actif de l'organisme. Les muqueuses sont particulièrement exposées aux microorganismes et sont leurs principaux moyens d'entrée. De manière stratégique elles sont l'objet d'une surveillance toute particulière de la part du système immunitaire (**Espinosa et Chillet, 2006**).

L'étude des biopsies bronchiques démontre qu'au niveau de la muqueuse altérée, on peut observer :

- Une perte de la ciliature bronchique.
- Une destruction irrégulière de la couche épithéliale.
- Une présence importante d'éosinophiles et des lymphocytes activés au niveau du chorion de la sous muqueuse et également un épaissement de la membrane basale dû à un dépôt de collagène responsable de l'activation des myofibroblastes bronchique (**Aouacheri et Salem, 1994**).

7.1.2. Les effecteurs de l'inflammation

L'inflammation fait intervenir des cellules immunitaires, des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire. Quelle que soit son siège, et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs. Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, à l'organe où se déroule la réaction inflammatoire, au terrain

physiologique de l'hôte. Tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel [39]. Outre que les cellules leucocytaires (mastocytes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles), d'autres cellules immunitaires interviennent dans la réaction inflammatoire :

7.1.2.1. Les cellules T auxiliaires (Th)

Les lymphocytes Th1 et Th2 ont été découverts en 1986 par Mossman et Coffman chez la souris puis chez l'homme (Mamessier *et al.*, 2005). Initialement identifiés comme des lymphocytes T CD4+, ils se distinguent par le type de cytokines produites.

La différenciation des lymphocytes Th0 en lymphocyte Th1 ou Th2 se fait après l'interaction entre le TCR des cellules T CD4 naïves et le CMH-II des DC (Fig. 24) (Endo *et al.*, 2014). Bien que les lymphocytes Th0 ne constituent pas à proprement parler d'une population cellulaire capable de se différencier en une autre, il s'agit d'une cellule T CD4 activée en l'absence de cytokine.

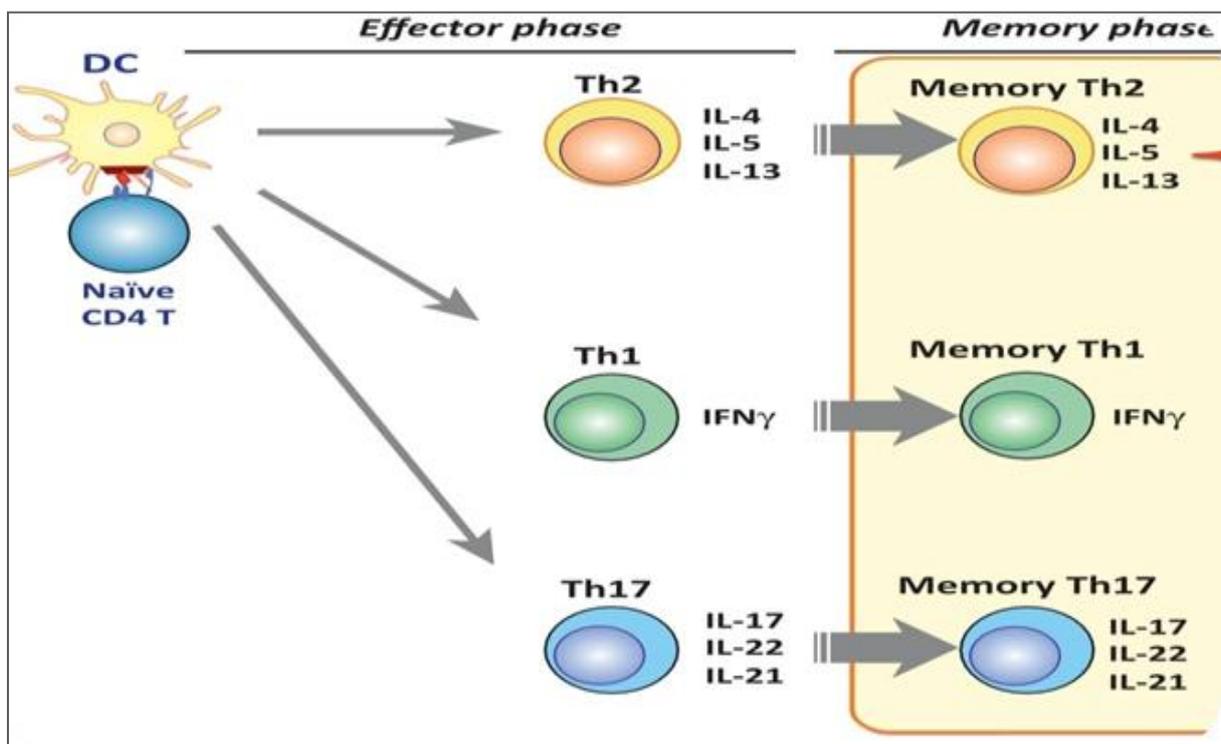


Figure 24 : Différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocytes Th1 ou Th2 (Endo *et al.*, 2014).

Les lymphocytes Th1 sont obtenus en présence d'IL-12 et sont producteurs d'IFN- γ sous la dépendance du facteur de transcription T-bet (**Madouri, 2014**). Ils sont induits en réponse à une infection virale, bactérienne ou protozoaire. L'IFN- γ est une cytokine impliquée dans les mécanismes d'activation des lymphocytes T cytotoxiques, CD8⁺ et NK qui tuent les cellules infectées par des virus (**Lambotin et al., 2010**). Il a un effet sur plusieurs cellules de l'immunité innée comme l'activation de macrophages afin d'éliminer les pathogènes intracellulaires soit par production d'oxyde nitrique (NO, nitric oxide) soit par d'autres mécanismes. Les lymphocytes Th1 aident également les cellules B à produire des anticorps comme l'IgG2a chez la souris, impliquée dans l'opsonisation (recouvrement de la membrane des cellules infectée pour favoriser leur phagocytose), la fixation du complément et la neutralisation de virus (**Walsh et Mills, 2013**).

Les lymphocytes Th2 sont obtenus en présence d'IL-4 et sécrètent les cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 sous la dépendance du facteur de transcription GATA3 (**Madouri, 2014**). Ces cytokines jouent un rôle clé dans l'asthme allergique. En effet, l'IL-4 induit la production d'IgE par les cellules B et l'expression de VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) par les cellules endothéliales. L'IL-5 est cruciale dans l'activation et la migration des éosinophiles dans les poumons, l'IL-13 est associée à divers événements importants lors de la phase effectrice de l'asthme comme l'hyperréactivité bronchique (AHR, airway hyper-reactivity), l'hypersécrétion de mucus (production de Mucine 5AC par les cellules en gobelet) et le remodelage bronchique (**Endo et al., 2014**). Des études récentes ont identifiés des sous-ensembles de cellules Th2 mémoires qui produisent une grande quantité d'IL-5, d'IL-17 ou d'IFN- γ en plus de l'IL-4 et de l'IL-13 (**Fig. 25**).

Les cellules Th2 productrices d'IL-5 jouent un rôle dans l'éosinophilie et sont caractérisées par l'expression de CCR4 (chemokine (C-C motif) receptor 4) et T1/ST2, les récepteurs respectifs de CCR8 et de l'IL-33. Les cellules productrices d'IL-17 jouent quand à elles un rôle dans l'inflammation chronique et sont identifiées comme une population cellulaire CCR6⁺ et CRTH2⁺ (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes) dans les voies respiratoires. Enfin, les cellules Th2 qui produisent l'IFN- γ (Th2⁺¹) jouent un rôle important dans la protection contre les infections virales et sont générées par stimulation avec l'IFN- γ de type I. De plus, il existe d'autres cellules Th2 mémoires dites «hybrides» cruciales dans les mécanismes des pathologies allergiques (**Madouri, 2014**).

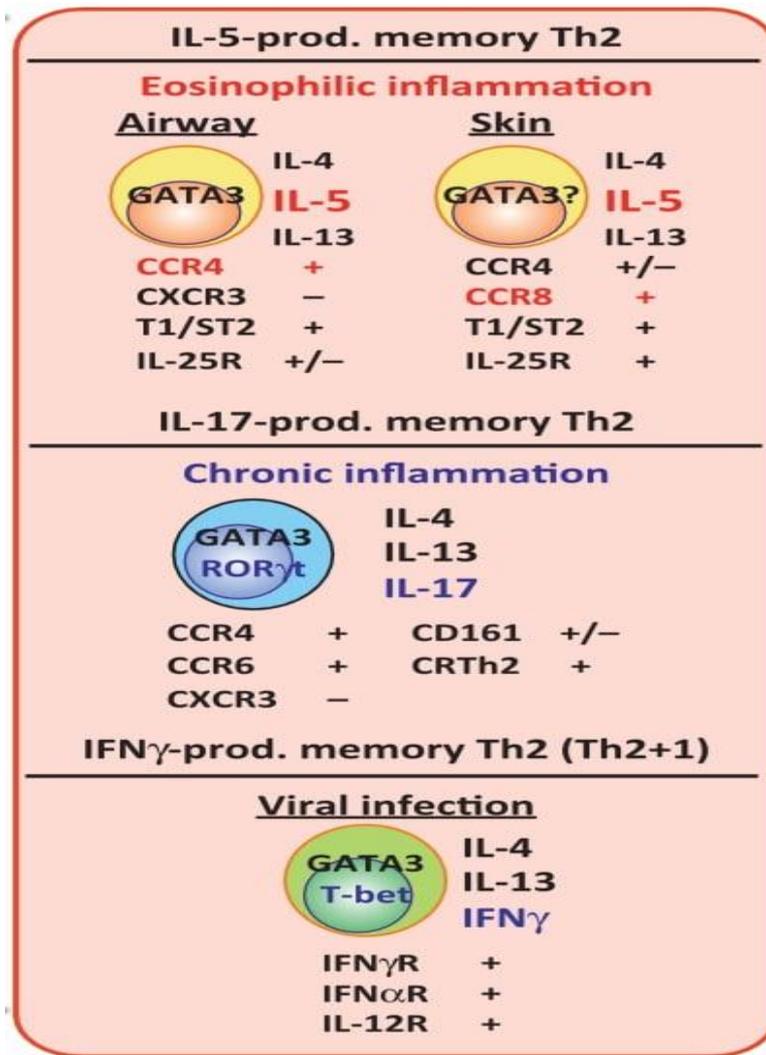


Figure 25 : Diversité des cellules Th2 mémoires (Madouri, 2014).

7.1.2.2. Les macrophages

Metchnikoff découvrit que beaucoup de microorganisme pouvaient être capturés et digérés par les cellules phagocytaires qu'il appel macrophage. Ces macrophages sont immédiatement disponibles pour combattre tous une gamme de bactéries (Boumaza et al., 2010).

Les macrophages alvéolaires sont des cellules immunitaires résidentes des alvéoles, ainsi que des bronches et de la trachée, et sont les plus abondantes en situation non inflammatoire (Fig. 26). Situés à la surface de tout l'arbre aérien, constituent une interface entre les branches et les alvéoles (Jean et Lauzon, 2014).

Comme fonction principale, les macrophages alvéolaires phagocytent les particules ou les substances solubles étrangères atteignant l'alvéole. Leur activation peut être non spécifique aux IgE dépendantes grâce à leur récepteur de faible affinité Fc3RII. Cette activation dont le degré est corrélé à la sévérité de l'asthme, se traduit par une libération de LTB₄, de PAF-acéther, de thromboxanes et de cytokines IL-1, TNF α , Le GM-CSF qui active les éosinophiles attirés dans les voies aériennes et qui peut être libéré plus facilement par les macrophages d'asthmatiques que par ceux des sujets sains. En revanche, les macrophages alvéolaires des asthmatiques accusent une nette diminution de leur réponse aux facteurs stimulants la synthèse d'AMPc et ceci d'autant plus que l'asthme est plus sévère (Amri et Hannache, 2016).

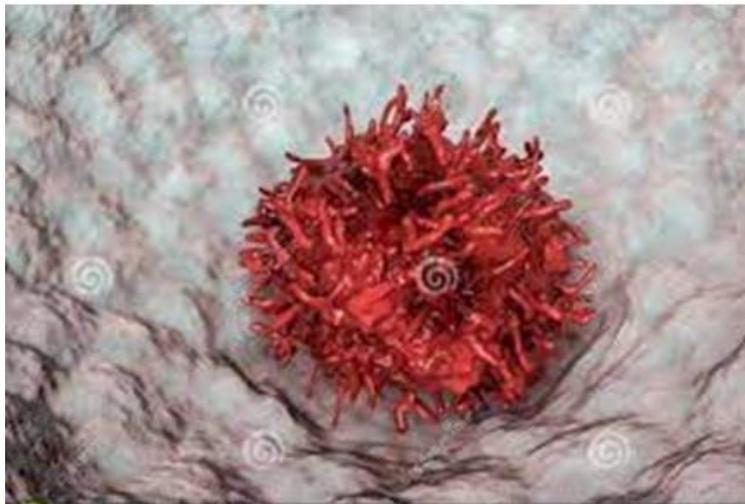


Figure 26 : Aspect morphologique du macrophage alvéolaire [40].

7.3. La modulation de la réaction inflammatoire bronchique par les LTC

Les deux types des cellules T auxiliaires participent au développement des lymphocytes cytotoxiques (LTC). Ces dernières sont capables de détruire les cellules cibles infectées par des virus, ou des cellules allo-géniques. La majorité des LTC sont des CD8⁺ reconnaissant l'Ag associé avec des molécules de CMH de classe I à la surface de la cellule cible. Des sous-populations de cellules cytotoxiques (LTC1, LTC2) se différencient selon les types de cytokines qu'elles produisent (Fig. 27) (Male, 2005).

Les LTC et leurs médiateurs solubles sont impliqués dans la régulation de la production d'IgE, mais ils peuvent également intervenir dans la réaction inflammatoire locale.

Chez le cobaye, un travail expérimental récent a démontré qu'au cours de la réaction tardive inflammatoire, il y'a une accumulation accrue de LTC dans la paroi bronchique, s'accompagnant d'un accroissement des résistances (**Fig. 28**) (**Aouacheri et Salem, 1994**).

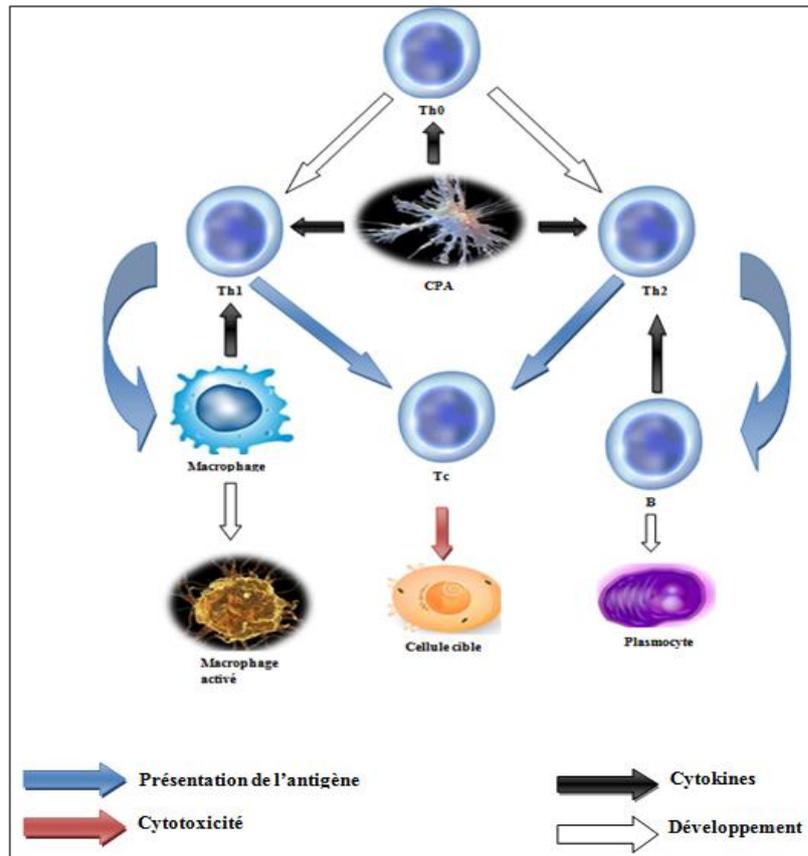


Figure 27 : Les interactions lymphocytaires (**Male, 2005**).

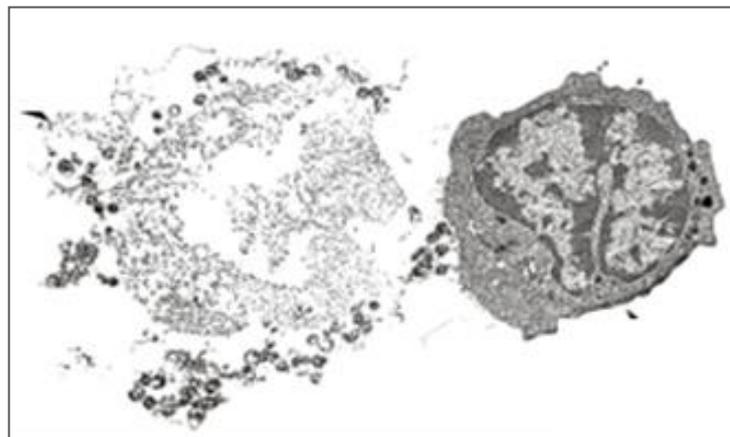


Figure 28 : Cellule T cytotoxique [41].

CONCLUSION

Conclusion

L'allergie respiratoire est une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse respiratoire, qui favorise les symptômes d'asthme. La maladie d'asthme se caractérise quand à elle par une obstruction des voies aériennes conduisant à une difficulté dans la respiration et, dans les cas les plus catastrophiques, elle peut être mortelle.

Les maladies allergiques sont des maladies hétérogènes résultant d'interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux. L'asthme, en tant qu'une expression physiopathologique des processus allergiques, constitue actuellement un véritable problème de santé publique puisque la prévalence et les coûts de cette pathologie ne cessent d'augmenter.

L'environnement joue un rôle dans la dégradation du système de défense immunitaire en favorisant l'expression pathologique de l'allergie. Malgré l'amélioration des conditions d'hygiène et de la nourriture, l'allergie notamment respiratoire (hypersensibilité immédiate), demeure l'un des problèmes de santé les plus fréquemment rencontrés. Elle semble être due à la pollution par divers polluants qui, à faible concentration dans l'air, joue un rôle majeur dans l'apparition des maladies allergiques.

Les mécanismes par lesquels ces facteurs influent sur le développement et l'expression de l'allergie en asthme avéré sont complexes. En effet, l'asthme, bien qu'il soit l'expression physiopathologique de divers processus allergiques, son aspect multifactoriel complique le développement de nouvelles thérapies, mais des recherches prometteuses, actuellement en cours, auront pour objectif l'identification de cibles thérapeutiques potentielles pour cette maladie chronique.

Enfin, selon de nombreuses études, il a été constaté qu'un enfant atteint de la dermatite atopique a trois à quatre fois plus de possibilités de développer un asthme dans les années à venir. De ce fait, il est impérativement important de diagnostiquer l'origine allergique de ces pathologies suffisamment tôt, afin de mettre en place un traitement adapté et de réaliser une éviction des allergènes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abarray L. (2018). Profil des patients asthmatiques pris en charge au service de pneumologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (160 cas). Mémoire de fin d'étude. Université Cadi Ayyad. 118 pages.

Abbad S., Aoufi D., Benalia A. (2019). Influence des facteurs infectieux dans la survenue de l'allergie chez une population algérienne. Mémoire de Doctorat en pharmacie. Université Saad Dahleb Blida-1. 125 pages.

Aidaoui H, Ait-khaled N, Alouache H. (1997). Prise en charge de l'asthme de l'adulte. 45 pages.

Amouzou T.Y et Maiga I.H. (2014). Effet de l'extrait éthanolique d'un mélange de plantes sur la réaction allergique. Mémoire de fin d'étude. Université 08 mai 45. Guelma. 62 pages.

Amri Amal et Hannache Widad. (2016). L'asthme : Revue bibliographique et étude statistique dans la région d'Annaba. Mémoire de fin d'étude. Université 8 Mai 1945 Guelma. 62 pages.

Amsler E. et Soria. (2017). Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev. Med. Interne*, 25.

Aouacheri W et Salem L. (1994). L'asthme : maladie allergiques. Diplôme d'études supérieures. (D.E.S). Biochimie. Université immunitaire d'Annaba. 36 pages.

Aria. (2008). La rhinite allergique et son impact sur l'asthme. *Revue française d'allergologie et d'immunologie Clinique*. **48** : 376-379.

Aurélié J. (2016). Intérêts et bénéfices de la mise en place de l'éducation thérapeutique dans le contrôle de l'asthme chez l'enfant expérience du CH de Dreux. Thèse de Doctorat en médecine. Université François – RABELAIS. 76 pages.

Balakirski G et Merk H.F. (2017). Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology. Diagnostic procedures and differential diagnostic. *Cutan. Ocul. Toxicol.* **27**: 1-10.

Belfahi L. (2011). Les effets de la pollution atmosphérique sur les maladies respiratoires à Annaba (asthme). Mémoire de fin d'étude. Université Mentouri-Constantine. 67 pages.

Benatba F, Bouhdjeur F. Z. (2018). Etude rétrospective de l'allergie de certains Aliments dans la wilaya d'Ain defla. Mémoire de fin d'étude. 68 pages.

Borges J.P. (2008). Caractérisation structurale et immunologique d'allergènes alimentaires : les protéines de transfert de lipides de fruits. Thèse de Doctorat. Université Toulouse III – Paul Sabatier. 208 pages.

Boumaza M., Hafferass I., Khabati M. (2010). L'asthme allergique. Mémoire de fin d'étude. Université 08 Mai 45. Guelma. 42 pages.

Bourdin A., Doble A., and Godard P. (2009). The Asthma Insights and Reality in the Maghreb (AIRMAG) study: perspectives and lessons. *Respir Med.*103 Suppl 2: p. S38-48.

Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **108**(5): S147-334.

Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. (2008). Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) executive summary. *Allergy*, **63** (86) : 8-160.

Bullens DM et al. (2006). IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients : linking T cell driven inflammation and granulocytic influx ? *Respir Res*; **7**: 135.

Champeau A. (2016). Prise en charge de la rhinite allergique chez l'adulte par les médecins généralistes installés et les internes de médecine générale à la Réunion. Thèse de Doctorat en Médecine. Université de Bordeaux – UFR Sciences Médicales. 131 pages.

Chapel H., Haeney M., Misbah S et Snowden N. (2004). Immunologie Clinique. De Boeck ed, Bruxelles, 358 pages.

Charlotte M. (2013). Plasticité morphofonctionnelle du système de l'immunité innée cérébrale : modulation par l'inflammation et la nutrition. Thèse de Doctorat. Université Bordeaux Segalen. 167 pages.

Chateaux V. (2005). Perception de l'asthme par les enfants et leurs parents, impact sur la qualité de vie et l'adhérence d'enfants asthmatiques. Thèse de Doctorat. Université Metz – Paul Verlaine. 280 pages.

Degar L. (2009). Facteurs environnementaux associés à un asthme mal maîtrisé chez les enfants montréalais. Mémoire du garde de maître ès sciences. Université de Montréal. 134 pages

Demoly P et al. (2008). La rhinite allergique et son impact sur l'asthme (ARIA). *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*.**48**: 376-379.

Demoly P et al. (2014). Thong BY H. International Consensus on drugallergy. *Allergy*.**69**: 420-437.

Dente F.I et al. (2010). Effects of oral prednisone on sputum eosinophils and cytokines in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; **104**(6): 464-70.

Dvorak A.M et al. (1991). IgE-mediated anaphylactic degranulation of isolated human skin mast cells. *Blood* **77**(3): 569-578.

Endo Y., Hirahara K., Yagi R., Damon J. T., Toshinori N. (2014). "Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation." *Trends in Immunology***35**(2): 69-78.

Espinosa E et Chillet P. (2006). Immunologie. Ellipses. ISBN : 2729824332, 9782729824334. 432 pages.

Fadlou-Allah M. (2007). Les allergies et leurs traitements. Thèse de Doctorat en pharmacie. Faculté de Médecine et de pharmacie. Rabat. 168 pages.

Fehrenbach H, Wagner C, and Wegmann M. (2017). Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.*Mar. **367**(3): p. 551-569.

Galli S.J., Tsai M., Piliposky A.M. (2008). The development of allergic inflammation. *Nature*. **454** (7203): 445-454.

Gatault S. (2014). Implication des polynucléaires éosinophiles dans l'immunité anti-tumorale. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lille 2. 63 pages.

Giordano Labadie F. (2013). Eczéma de contact et dermatite atopique de l'enfant: les haptènes. *Revue française d'allergologie*, **53** : 147-151.

Grini Chahrazed et Saddek Nesrin. (2008). L'asthme Allergique: Etude bibliographique. Université 08 Mai 45. Guelma. 44 pages.

Harrison T.R. (1989). Principes de médecine interne. Médecine Sciences Flammarion. 2118 pages.

Hérald M.T. (2012). Physiopathologie de l'hypersensibilité de type **III**. Thèse de doctorat vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. 220 pages.

Imane et Amine. (2018). Le pharmacien d'officine et la prise en charge de l'asthme : enquête auprès de patients asthmatiques. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université MOUHAMED V – Rabat. 111 pages.

Isaac L. et Beasley, R. (2013). the International Study of Asthma and allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema, **351**: 1225-1232.

Jean F et Lauzon J. (2014). Les macrophages alvéolaires et les cellules dendritiques, deux joueurs clés dans l'homéostasie pulmonaire et la réponse asthmatique. Thèse de Doctorat en Médecine Expérimentale. Université LAVAL. Québec, Canada. 165 pages.

Johansson S.G.O., Hourihane J. O'B., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T., Kowalski M. L., Mygind N., Ring J., van Cauwenberge P., van Hage-Hamsten M., Wüthrich B.(2001). A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, **56** (9): 813-824.

Kaci H et Ziane S. (2018). Caractérisation des infections respiratoires chez l'adulte asthmatique. Mémoire de fin d'études. Université Mouloud Mammeri De TIZI-OUZOU. 132 pages.

Khemili S. (2013). Prédiction des épitopes B de l'allergène Der p 5 et étude in silico de la structure et de l'état oligomérique des allergènes d'acariens des familles 5 et 21. Thèse de Doctorat. Université mohamed bougara-boumerdes. 189 pages.

Lakhab F.Z. (2017). Progression des maladies allergiques : impact du mode de vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du pharmacien. Thèse de Doctorat. Université de Bordeaux. 173 pages.

Lambotin M., Raghuraman S., Stoll-Keller F., Baumert T.F., Barth H. (2010). "A look behind closed doors: interaction of persistent viruses with dendritic cells." *Nature Reviews Microbiology* **8**(5): 350-360.

Launay F. (2013). Amélioration de la dermatite atopique par l'éducation thérapeutique et par l'utilisation de thérapeutiques alternatives. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Angers. UFR Sciences pharmaceutiques et Ingénierie de la santé. 202 pages.

Leung DY et al. (1995). Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med*; **181**(1): 33-40.

Leynard B. (1999). Lessons from the French part of European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Allergy G. clin. Immunol. Inter*, **11**(6) : 218-224.

Louis F Perrin. (1998). Allergologie pratique, 3ème édition, éditions Masson, 3-29; 35-59; 64-124; 132-133; 140-144; 148-160.

Madouri F. (2014). Asthme allergique induit par un allergène d'acarien, House Dust Mite (HDM): rôles de la caspase-1 et de la Protéine Kinase C thêta (PKC-θ). Thèse de Doctorat. Université D'ORLEANS. 254 pages.

Male D. (2005) : Immunologie aide-mémoire illustré. De Boeck université 4eme édition. 141pages.

Mamessier E., Botturi K., Vervloet D., Magnan A. (2005). "Lymphocytes T régulateurs, atopie et asthme : un nouveau concept en trois dimensions." *Revue des Maladies Respiratoires* **22**(2, Part 1): 305-311.

Mathilde C. (2017). Asthme de l'enfant : prise en charge et éducation thérapeutique. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. 142 pages.

Matthieu M. F. (2014). Test d'activation des basophiles et allergie alimentaire : Aide à la décision de réalisation d'un Test de Provocation Orale. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Claude Bernard - Lyon 1. 96 pages.

Medoff B.D., Thomas S.Y., Luster A.D. (2008). T cell trafficking in allergic asthma: the ins and outs. *Annual review immunology*, **26**: 205-32. doi:10.1146/annurev. immunol.26.021607.090312.

Mekhafia A., Moumeni K., Mellouli A. (2020). Rôle des chimiokines dans l'évolution de l'allergie alimentaire en asthme. Mémoire de fin d'étude. Université 08 Mai 45. Guelma. 148 pages.

Moises Velasquez-Manoff. (2016). Health Secrets of the Amish, THE NEW YORK TIMES, THURSDAY, AUGUST 4. VOL. CLXV....No. 57,314, Page A21

Molkhou P. (2008). La dermatite atopique (DA) et allergie alimentaire (AA). *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2009), **22**: 5-13.

Moneret-Vautrin DA., Kanny G., Morisset M. (2006). Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. In: Abrégés de médecine. Paris: Ed Masson. page 155.

Morin S. (2012). Influence de la présence et de la composition du microbiote intestinal sur le développement et la prévention des allergies alimentaires. Thèse de Doctorat. Université Paris V – Rene Descartes. Paris Descartes. 211 pages.

Naseer T et al. (1997). Expression of IL-2 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy. *Am J Respir Crit Care Med*; **155**(3): 845-51.

Nédélec M., McCall A., Carling C., Legall F., Berthoin S. (2012). Dupont recovery in soccer. Part I: post-match fatigue and time course of recovery. *Sports Med*, **42**: 997-1015.

Nguyen Thi Van H. Le Thi Thu, A, H. Thuc Thanh, T. Nguyen Thi Dieu, H. Le Thi Minh. (2014). Rôle des cytokines dans l'asthme. *J Faunc Vent Pulm* ; **5**(14) : 1-25.

Parham P. (2003). Le système immunitaire. De Boeck. 407 pages.

Pascal D. (2013). Allergie respiratoire. Press Med 42.395-404.

Pichler W.J. (2017). Drug allergy. Pathogenesis Internet. UpTo Date, **28**. Available from.

Pichler W.J., Adam J., Daubner B., Gentinetta T., Keller M., Yerly D. (2010). Drug hypersensitivity reaction: pathomechanism and clinical symptoms. *Med. Clin. North Am*, **94**(4): 645-664.

Raffi H et Epouse H. (2008). Granulocyte éosinophile : physiologie et implication dans les réactions inflammatoires parasitaires. Etude bibliographiques. Thèse de Doctorat. Université Paul- Sabatier de Toulouse. 269 pages.

Régis J. (2016). Etude de la dynamique de dégranulation des mastocytes et analyse de l'effet des éicosanoïdes dans la coopération entre mastocytes et lymphocytes T Helper. Thèse de Doctorat. Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier). 235 pages.

Revillard J.P. immunologie avec la collaboration de l'Association des Enseignants d'immunologie des universités de langue française (Assim) 4^e édition. **ISBN 2 804 1 3805 4**.

Roitt I., Brostoff J., Male D. (2002). Immunologie. 3^{ème} édition de Boeck, 496 pages.

Rosine S. (2013). Mise en évidence de nouvelles lignées mastocytaires humaines exprimant un récepteur aux IgE fonctionnel et différents types de récepteurs KIT, utilisées comme modèles d'étude de l'allergie et des mastocytoses. Thèse de Doctorat. Université Paris XI. Faculté de médecine Paris Sud. Ecole doctorale de cancérologie. 216 pages.

Roulou H. (2013). Les allergies : Données générales et protocole diagnostique. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Mohammed V. Rabat. 134 pages.

Scheimmann P et DeBlic J. (1995) : L'asthme (progrès en pédiatrie 12). Doin. 324 pages.

Sellat Y. (2015). Contribution à l'étude des allergies alimentaires à travers l'analyse de la littérature récente. Thèse de Doctorat en pharmacie. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Rabat. 178 pages.

SI Youcef et Zeggane. (2016). Asthme et facteurs de risque : Etat des lieux. Mémoire de fin d'étude. Université Mouloud MAMMERI de Tizi Ouzou. 85 pages.

Siwei D. (2012). Réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie : Epidémiologie et risques environnementaux. Ecole Doctorale BioSE (biologie- santé –environnement). Thèse de docteur de l'université de Lorraine. 178 page.

Stevens A et Lowe J. (1997). Histology humaine 2ème édition.: 101-104.

Trinchieri G et al. (2003). The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses. *Immunity*; **19**(5): 641-4.

Vaubourdolle M. (2013), Biochimie hématologie : Hématologie. Physiologie, 4^{ème} édition, lemoniteur internat, Wolters Kluwer SA, Italie, p 688-693- 696, 729-738, 825-829.

Wakit F. (2008). Allergie aux acariens de la poussiere Domestique. Thèse de Doctorat. Université Mouhammed V. Rabat. 160 pages.

Walsh K. P et Mills K. H. (2013). "Dendritic cells and other innate determinants of T helper cell polarisation." *Trends in Immunology* **34**(11): 521-530.

Wao. (2013). (World Allergy Organization). White book on allergy update enligne. Disponible sur <http://www.worldallergy.org/education-andprograms/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>.

Les sites web

[1]. L'asthme : Disponible sur :

<http://www.aawm-dz.org/2012/01/31/problematique-de-lasthme/> (Consulté : 25/06/2021)

[2]. Le paradoxe de l'allergie: L'allergie, tout le monde connaît, mais personne ne comprend. LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR, Mars 2020. Disponible sur :

https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip68_allergie-institut-pasteur.pdf

(Consulté : Mars 2021)

[3]. Item113: Allergies et hypersensibilités de type I chez l'enfant et chez l'adulte. Disponible sur :

<https://campus.cerimes.fr> (Consulté: 21 Avril 2021).

[4]. Pneumallergènes. Disponible sur :

<https://www.notrefamille.com/sante/encyclopedie-sante/pneumallergenes-16440> (Consulté : 28/05 :2021).

[5]. les pneumallergènes les plus fréquents. Disponible sur :

<https://www.google.com/search?q=les+pneumallerg%C3%A8nes=pollene&>

tbm=isch&ved=2ahUKEwjDjs_kqaHwAhVIDWMBHTJtC7sQ2-cCeg

QIABAA&oq=les+pneumallerg%C3%A8nes+pollene&gs_lcp=CgNpbWcQAzoICAAQsQMqgE6

BQgAELEDOgIADoGCAAQCBAeUOavRViexklg9clJaBNwAHgHgAG3G4gB8bMBkgEUNy4xM

i4xLjAuMS40LjQuMy4wLjSY

AQCgAQGqAQtd3Mtd2l6LWltZ7ABAMABAQ&sclient=img&ei=3liJYMOwE-

WajLsPstqt2As&bih=789&biw=1600. (Consulté: 28 Avril 2021).

[6]. Les trophallergènes. Disponible sur :

<https://www.pimido.com/matieres-scientifiques-et-technologiques/medecine/presentation/allergies-alimentaires-definition-diagnostic-signes-cliniques-traitement-prevention-439272.html>

(Consulté : 28/05/2021).

[7]. Les allergènes alimentaires. Disponible sur :

<https://www.google.com/search?q=les+allerg%C3%A8nes+alimentaires&source=lnms&>

tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjev2MpQpWAhV4TBUIHRTSA8wQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1

600&bih=789 (Consulté : 28/05/2021).

[8]. Allergie médicamenteuse. Disponible sur :

<https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/allergie-medicamenteuse/quest-ce-que->

cest#:~:text=Les%20m%C3%A9dicaments%20font%20partie%20des,la%20pr%C3%A9sence%20de

%20certains%20additifs . (Consulté : 29/05/2021).

[9]. Les allergies cutanées. Disponible sur :

https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/allergies_cutanees.htm .(Consulté : 29/05/2021).

[10]. Les allergènes de contact. Disponible sur :

<https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/allergie/20024> (Consulté : 29/04/2021).

[11]. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? Disponible sur :

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-255/reactions-d-hypersensibilite-immediates-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie>

(Consulté : 29/05/2021).

[12]. La rhinite allergique. Disponible sur :

https://www.google.com/search?q=la+rhinite+allergique&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKewj8o5PY2KjwAhUDShUIHaH8BMIQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1600&bih=789 (Consulté : 29/05/2021).

[13]. Eczéma atopique Bébé. Disponible sur :

https://www.google.com/search?q=eczema+atopique+b%C3%A9b%C3%A9&tbm=isch&ved=2ahUKewi1gLrN2qjwAhUaKhoKHVW6DcYQ2-cCegQIABAA&oq=ecz%C3%A9ma+atopique&gs_lcp=CgNpbWcQARgBMgIIADICCAyAggAMgIIADICCAyAggAMgIIADICCAyAggAMgIIAFDQ5Q1Yqu4NYOmJDmgAcAB4AYABYQiIAZsakgENMC4xLjQtMS4wLjluMZgBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1nwAEB&sclient=img&ei=k2eNYPXqDprUaNX0trAM&bih=789&biw=1600 (Consulté : 30/04/2021)

[14]. Urticaire chronique. Disponible sur :

https://www.google.com/search?q=urticaire+chronique&tbm=isch&ved=2ahUKewjTv8O-26jwAhWZ0oUKHQiyAYsQ2-cCegQIABAA&oq=urticaire+chronique&gs_lcp=CgNpbWcQAzICCAyAggAMgIIADICCAyAggAMgIIADICCAyAggAMgIIADICCAA6BAgAEEM6BggAEAgQHjoHCAAQsQMQQzoFCAAQsQNQR88IWNu1CWCEuwloAHAAeASAAfQDiAHEKZIBDDAuMTguMS40LjAuMZgBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1nsAEAwAEB&sclient=img&ei=gGiNYNP_FpmlwSI5IbYCA&bih=789&biw=1600 . (Consulté : 01/05/2021).

[15]. Eczéma-de-contact-allergique. Disponible sur :

<https://www.doctissimo.fr/html/sante/principalespatho/sa-1029eczema-cont.html> (Consulté : 01/05/2021).

[16]. Eczéma de contact chez l'adulte. Disponible sur :

https://www.google.com/search?q=ecz%C3%A9ma+de+contact+chez+l%27adulte&tbm=isch&ved=2ahUKewielO6K3KjwAhVI4oUKHQrvB9IQ2-cCegQIABAA&oq=ecz%C3%A9ma+de+contact+chez+l%27adulte&gs_lcp=CgNpbWcQAzoHCAAQsQMQQzoECAAQzoCCAA6BAgAEBhQ494YWLuqGmCtrxpoAXAAeASAAwliAGTepIBDj

[AuMjAuMS41LTuOS4zmAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWewAQDAAQE&scient=img&ei=IGmNYJ6EHMjElwSK3p-QDQ&bih=789&biw=1600](https://www.magicmaman.com/les-allergies-respiratoires-chez-l-enfant-causes-symptomes-et-traitements.530,3382282.asp) . (Consulté : 01/05/2021).

[17]. Allergie IgE dépendant hypersensibilité de type I. Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/10661054/> (Consulté : 01/05/2021).

[18]. Causes, symptômes et traitements de l'allergie respiratoires. Disponible sur : <https://www.magicmaman.com/les-allergies-respiratoires-chez-l-enfant-causes-symptomes-et-traitements.530,3382282.asp>. (Consulté : 01/05/2021).

[19]. L'asthme symptômes, causes et traitements. Disponible sur : <https://www.toomed.com/blog/l'asthme-symptomes-causes-et-traitements/?cn-reloaded=1> (Consulté : 01/05/2021).

[20]. Manifestation de l'allergie respiratoire. Disponible sur : <http://www.axasante.fr/dossiers/LesAllergiesrespiratoiresl'asthmeetallergiesdelapeau/Manifestationdel'allergie> (Consulté : 01/05/2021).

[21]. Démangeaisons, larmoiements ? Voici comment soulager l'allergie de vos yeux. Disponible sur : https://www.ophtalmologietunisie.com/demangeaisons_larmoiements-voici-soulager-l'allergie-de-vos-yeux/ . (Consulté : 01/05/2021).

[22]. L'urticaire. Disponible sur : <https://naitreetgrandir.com/fr/sante/naitre-grandir-sante-enfant-plaque-demangeaison-urticaire/> (Consulté : 01/05/2021).

[23]. La maladie asthmatique. Disponible sur : <http://www.pays-loire.assurance-maladie.fr/fileadmin/PAYS-LOIRE/publications/MALADIEASTHMATIQUE.pdf> . (Consulté : 01/05/2021).

[24]. La prévention des allergies professionnelles. Disponible sur : <https://www.officiel-prevention.com/dossier/protections-collectives-organisation-ergonomie/risque-chimique-2/la-prevention> (Consulté : 01/05/2021).

[25]. Persulfates: un risque pour la santé dans les produits capillaires. Disponible sur : <https://www.europe1.fr/sante/persulfates-un-risque-pour-la-sante-dans-les-produits-capillaires-3904203> (Consulté : 01/05/2021).

[26]. Allergie aux médicaments : réelle ou supposée? (Consulté : 01/05/2021. Disponible sur : <https://www.e-sante.fr/allergie-medicaments-reelle-ou-supposee/actualite/407> (Consulté : 01/05/2021).

[27]. La pollution de l'air augmente le risque de maladie cardiometabolique. Disponible sur : <https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/33565-La-pollution-l-air-augmente-risque-de-maladie-cardiometabolique> . (Consulté : 01/05/2021).

[28]. Tabagisme passif : les risques de faibles expositions mis en lumière chez les Amish. Disponible sur : <https://www.doctissimo.fr/sante/news/Tabagisme-passif-les-risques-de-faibles-expositions-mis-en-lumiere-chez-les-Amish>. (Consulté : 01/05/2021).

[29]. L'asthme. Disponible sur :

<https://www.lasante.net/maladies/asthme.htm#Qu'est-ce%20que%2011'asthme?> (Consulté : 05/05/2021).

[30]. Hypersensibilité et asthme. Disponible sur :

<http://www.remcomp.fr/asmanet/asthme> (Consulté : 25/05/2021).

[31]. Asthme: diagnostic et traitement. Disponible sur :

<http://www.eurekasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html> (Consulté : 25/05/2021).

[32]. Antagonistes du récepteur CRTH2 et asthme allergique. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732606> (Consulté : 06/05/2021).

[33]. Structure d'un IgE. Disponible sur :

<https://www.google.com/search?q=structure+d%27IgE&tbm=isch&ved=2ahUKEwjWzpeg7bwAhVU0YUKHWsBD8cQ2-cCegQIABAA> (Consulté : 06/05/2021).

[34]. Le polynucléaire. Disponible sur :

<https://www.med.univ-rennes1.fr/resped/hemato/CC/fr/dossiers/polysf/polysf.htm> . (Consulté : 07/05/2021).

[35]. Morphologies des Basophiles et éosinophiles. Disponible sur :

https://www.google.com/search?q+=morphologie+de+Basophiles&tbm=isch&ved=2ahUKEwj2_ejE-LzwAhXN1qQKHUU5CZwQ2-cCegQIABAA&oq+=morphologie+de+Basophiles&gs_lcp=CgNpbWcQAzoCCAA6BggAEAcQHjoICAAQCBAHEB5Q67sEWKjTBWDZ3AVoAHAAeAKAAeEjiAGMhwGSAQ4wLjEwLjUuNy0xLjAuM5gBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1nwAEB&sclient=img&ei=UAOYYPaVO82tkwXF8qTgCQ (Consulté : 09/05/2021).

[36]. Les cytokines- Les antigènes : Mode d'action. Disponible sur :

https://www.google.com/search?q=les+cellules+qui+produits+les+cytokine&tbm=isch&ved=2ahUKEwjygJudpr_wAhUBdxoKHbJfC-sQ2-cCegQIABAA&oq=les+cellules+qui+produits+les+cytokine&gs_lcp=CgNpbWcQAzoGCAAQBxAeOggIABAIEAcQHjoECAAQGD0CCABQ-JMgWJa6IWCfvSFoAXAAeACAAawFiAGTQpIBDDAuMzAuNi4yLjAuM5gBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1nwAEB&sclient=img&ei=qT-ZYLKIGYHuabK_rdgO&bih=789&biw=1600#imgrc=CN0mWms5EQxVsM&imgdii=KqkoqhVhn6uJyM . (Consulté : 10/05/2021).

[37]. Chapitre 6 : Les communications intercellulaires : Les cytokines et leur réseau. Disponible sur : http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_6.pdf (Consulté : 10/05/2021).

[38]. Rôle biologique de chimiokines. Disponible sur :

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Chimiokine> (Consulté : 10/10/2021).

[39]. La réaction inflammatoire. Les inflammations. Disponible sur :

http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf

(Consulté : 09/06/2021).

[40]. Macrophage alvéolaire. Disponible sur :

<https://www.google.com/search?q=macrophage+alv%C3%A9olaire&source=lnms&tbm=isch&sa=X>

https://www.google.com/search?q=macrophage+alv%C3%A9olaire&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjftvC5o_xAhXLsaQKHSMnB0IQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1600&bih=789

(Consulté : 11/06/2021).

[41]. Cellule T cytotoxique. Disponible sur :

<https://www.google.com/search?q=cellule+t+cytotoxique&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ah>

[UKEwiF-fXY7JbxAhVyRkEAHcCEBL8Q_AUoAXoECAEQAw&biw=1600&bih=789](https://www.google.com/search?q=cellule+t+cytotoxique&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiF-fXY7JbxAhVyRkEAHcCEBL8Q_AUoAXoECAEQAw&biw=1600&bih=789) (Consulté :

14/06/2021).

Résumé :

L'allergie respiratoire est une affection mondialement répandue. Elle est souvent présentée comme le mal du 21^{ème} siècle. En effet, le nombre de cas d'allergie est en nette et constante augmentation. Ceci est dû aux modifications de plusieurs facteurs : alimentaires, écologiques, professionnels, mode de vie, etc. La progression exponentielle de la production, de la consommation et des transports s'est accompagné de nombreuses innovations techniques à l'origine de l'augmentation du nombre de personnes allergiques.

En revanche, l'asthme est une pathologie chronique fréquente, qui se manifeste à n'importe quel âge, se développant naturellement comme conséquence inévitable de l'exposition à de multiples épisodes d'hypersensibilité. C'est une maladie variable et imprévisible à ne pas sous estimer. Insuffisamment traité, l'asthme peut nuire à la qualité de vie des personnes qui en souffrent, car en plus des troubles physiques et respiratoires qu'il peut engendrer, il entraîne chez l'adulte des limitations notables surtout en ce qui concerne les relations sociales, les activités physiques, la diminution de la productivité au milieu de travail ou encore un absentéisme total du travail.

Mots clés : Allergie respiratoire ; Hypersensibilité ; Asthme allergique.

Abstract:

Respiratory allergy is a common condition worldwide. It is often presented as the evil of the 21st century. In fact, the number of cases of allergy is clearly and constantly increasing. This is due to changes in several factors: food, ecological, professional, lifestyle, etc. the exponential growth in production, consumption and transport has been accompanied by many technical innovations that have led to the increase in the number of people with allergies.

In contrast, asthma is a common chronic condition that manifests itself at any age, developing naturally as an inevitable consequence of exposure to multiple episodes of hypersensitivity. It is a variable and unpredictable disease that should not be underestimated. Insufficiently treated, asthma can adversely affect the quality of life of people who suffer from it, because in addition to the physical and respiratory disorders that it can cause, it causes significant limitations in adults, especially with regard to social relationships, physical activities, decreased productivity in the workplace or even total absenteeism from work.

Key words : Respiratory allergy; Hypersensitivity; Allergic asthma;

ملخص:

حساسية الجهاز التنفسي هي حالة شائعة في جميع أنحاء العالم. غالباً ما يتم عرضه على أنه شر القرن الحادي والعشرين. في الواقع فإن عدد حالات الحساسية يتزايد بشكل واضح ومستمر. ويرجع ذلك إلى التغيرات في عدة عوامل: الغذاء، والبيئة، والمهنية، ونمط الحياة، إلخ. ترافق النمو الهائل في الإنتاج والاستهلاك والنقل مع العديد من الابتكارات التقنية التي أدت إلى زيادة عدد المصابين بالحساسية.

في المقابل الربو هو حالة مزمنة شائعة تظهر في أي عمر وتتطور بشكل طبيعي كنتيجة حتمية للتعرض لنوبات متعددة من فرط الحساسية. إنه مرض متغير ولا يمكن التنبؤ به ولا ينبغي الاستهانة به يمكن أن يؤثر الربو بشكل سلبي على نوعية حياة الأشخاص الذين يعانون منه لأنه بالإضافة إلى الاضطرابات الجسدية والجهاز التنفسي التي يمكن أن يسببها، فإنه يسبب قيوداً كبيرة لدى البالغين، خاصة فيما يتعلق بالعلاقات الاجتماعية، والأنشطة البدنية، انخفاض الإنتاجية في مكان العمل أو حتى التغيب التام عن العمل.

الكلمات المفتاحية: حساسية الجهاز التنفسي؛ الحساسية المفرطة؛ الربو التحسسي