

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**

---

### Rôle des chimiokines dans l'évolution de l'allergie alimentaire en asthme

---

Présenté par :  
- Moumeni Khawla  
- Mekhalfia Amina  
- Mellouli Afaf

Devant le jury composé de :

Présidente :	Mme Boukemara Hanane	(M.C.B)	Université 8 Mai 45 Guelma.
Examinatrice :	Mme Sansri Soraya	(M.C.B)	Université 8 Mai 45 Guelma.
Encadreur :	Mr. Hemici Ahmed	(M.C.B)	Université 8 Mai 45 Guelma.

Septembre 2020.

## *Remerciements*

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

*Nos vifs remerciements s'adressent également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail, en acceptant de l'examiner et l'enrichir par leurs remarques et leurs critiques.*

*Nous tenons vivement à remercier notre encadreur Mr. Hemici Ahmed pour son assistance, ses précieux conseils et son aide inestimable tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Enfin, nous réservons ici de grands remerciements pour toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'achèvement de ce travail.*

## *DEDICACES*

*Dieu merci de m'avoir donné de la force, une volonté de fer et la sagesse pour parvenir à la fin de mon cycle de master.*

*À cet effet, je dédis ce travail à tous ceux qui me sont chers.*

*À ma chère maman **Kissa** pour son accompagnement, sa patiente et sa tendresse. Que ce modeste travail puisse constituer une légère compensation pour tous ses nobles sacrifices et ses extrêmes imposés afin d'assurer mon éducation et qu'aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et le respect que j'ai pour elle.*

*À mon cher père **Hassen**, cet homme brave au grand cœur qui a su m'inculquer les vraies valeurs de la vie. À mon héros de toute une vie, rien au monde ne vaut tout ton amour et tous tes sacrifices pour mon bien-être et mon éducation*

*À ceux qui m'ont inclus avec gentillesse, m'ont fourni de l'aide et m'ont motivé à faire progresser mes frères et sœurs, **Alla, Zaki, Asma et Meriem**, que Dieu les protège.*

*À tous ceux qui m'ont appris un message et m'ont pris la main pour acquérir des connaissances et des connaissances. Je leur dédie tous les fruits de mes efforts et les résultats de mes humbles recherches.*

*À tous mes amis particulièrement ceux qui sont proches à moi **B. Amel, B. Yousra, B. Amira, M. Amina, D. Marwa et M. afaf** Et à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin.*

*~Moumeni Khawla~*

## *Dédicace*

*Je remercie mon Dieu qui m'a donné le courage La volonté ainsi la santé pour que je puisse réussir dans ma vie. Je dédie ce modeste travail comme signe De remerciement et reconnaissance sur tout*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à mon père **Slimane**.*

*Au poulx de mon cœur et à son élégance pour les choses les plus belles de la vie au paradis De ma mère Zineb, que Dieu ait pitié d'elle.*

*Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jours, à mes sœurs Nassiba, Meriem et son mari Sami, Sara et son mari Mouhamed, et ses enfants Yahia Abd EL Kodouse, Tharaa Baylasene,*

*A ma sœur aînée et à la femme de mon père Asia.*

*A mon grand père et grand mère. A mes tantes, mes tontons et mes oncles. A cousins et cousines A toutes les familles : Mekhalfia, Bouchlaghem, Cherait, Djedaidia*

*A ma très chère amis : B. Ines, Dj. Choubaila, M. Afaf, B. Amal,  
M. K Hawla.*

*Pour mes instructeurs dans tous lunatiques académiques sur tout F. Zahra Soltani, Warda Awaichia, Mohamed Djedaidia.*

***Mekhalfia Amina***

## ***DEDICACES***

**A Dieu** le tout puissant qui grâce à lui je suis là Aujourd'hui

### **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*

*Je dédie le fruit de tant d'année de labeur, de courage et de patience à celle qui m'a donné la vie et m'a toujours été le symbole de l'amour et de la tendresse et qui n'a jamais cessé de m'encourager et ma beaucoup aide par son amour tout au long de mon parcours ma mère : Aïcha.*

*A celui qui m'a donné tout sans recule, à mon cher père Salah, qui dieu m'aide à lui rendre qui son dû et que dieu le protège.*

### **A mes frères et ma sœur : Baader, Ayman et Aya**

*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 tous mes amies :** *Marwa Djbiha, Amina Mekhalfia, khawla Moumeni, Amal Brakena, Marwa Blagem, Wissam Boumaza, Wissam Brahmia, Hamza Drise, Yacine Bendokan.*

*En souvenir des agréables moments partagés.*

*Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble en quête de savoir. Que vous souhaitez de mieux que le bonheur et le succès tout au long de votre vie.*

**Je n'oublie pas ma chérie Sewsane Mosbah,** *qui est toujours été présente à côté de moi dans le mal et le bien*

**Je tiens également à remercier mon oncle Lazhar frain et sa famille :** *ma chérie Layla Mars, Halima Khacha, yazan, et mon bébé Ahmadaïne pour leur encouragement, leur support moral et financier, leur gentillesse et leur aimable accueil lors de mes séjours en ton mison.*

*A toute ma belle famille*

*A tous ceux qui j'aime et a tous ceux qui m'aime.*

*Et à tous ceux qui liront ceux lignes*

***MELLOUJ AFAF***

# SOMMAIRE

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## INTRODUCTION ..... 1

## CHAPITRE I : L'ALLERGIE

<b>1. Historique et définition de l'allergie</b> .....	4
<b>2. Les principaux types d'allergènes</b> .....;	5
2.1. Les pneumallergènes .....	5
2.2. Les allergènes alimentaires .....	6
2.3. Les allergènes médicamenteux .....	7
2.4. Les allergènes de contact .....	7
<b>3. Classification des réactions allergiques</b> .....	7
3.1. Classification physiologique .....	7
3.1.1. Les réactions allergiques immédiates .....	8
3.1.2. Les réactions allergiques retardées .....	8
3.2. Classification clinique .....	9
3.2.1. La rhinite allergique .....	9
3.2.2. L'asthme allergique .....	11
3.2.3. La dermatite allergique .....	12
3.2.4. L'urticaire allergique .....	13
3.2.5. L'eczéma de contact .....	13
<b>4. Mécanismes des réactions allergiques</b> .....	14
4.1. Réaction médiée par les IgE .....	14
4.2. Réaction médiée par les IgG .....	15
4.3. Réaction médiée par les lymphocytes T .....	16
<b>5. Généralités sur l'allergie alimentaire</b> .....	18
5.1. Définition et symptômes .....	18
5.2. Prévalence et données épidémiologiques .....	19
5.3. Classement des allergies alimentaires .....	20
5.4. Types d'allergènes alimentaires .....	22
5.4.1. Allergènes d'animaux .....	22
5.4.2. Allergènes végétaux .....	24

5.4.3. Autres allergènes .....	25
5.5. Facteurs de risques des allergies alimentaires .....	26
5.5.1. Les facteurs génétiques .....	26
5.5.2. Le sexe .....	27
5.5.3. Le microbiote .....	27
5.5.4. La période et la voie d'introduction des aliments .....	27
5.5.5. Les facteurs alimentaires .....	28
<b>6. Diagnostic des réactions allergiques .....</b>	<b>28</b>
6.1. Tests in vivo .....	28
6.2. Tests in vitro .....	29
<b>7. Traitement et prévention de l'allergie alimentaire .....</b>	<b>31</b>
7.1. L'éviction .....	31
7.2. L'immunothérapie orale .....	31
7.3. La prévention par les probiotiques et les prébiotiques .....	32
7.4. Les traitements actuels .....	33
 <b>CHAPITRE II : L'ASTHME</b>	
<b>1. Définition et physiopathologie de l'asthme .....</b>	<b>35</b>
1.1. Définition et symptômes .....	35
1.2. Facteurs de développement et d'expression de l'asthme .....	36
1.2.1. Facteurs liés à l'hôte .....	36
1.2.2. Facteurs environnementaux .....	36
1.3. Les phénotypes d'asthme .....	38
1.3.1. L'asthme extrinsèque (allergique) .....	38
1.3.2. L'asthme intrinsèque (non allergique) .....	38
1.4. Facteurs déclenchants et favorisants .....	38
1.4.1. Les Facteurs prédisposants .....	38
1.4.2. Les Facteurs allergiques .....	39
1.4.3. Les facteurs non allergiques .....	39
1.5. Mécanismes de l'asthme .....	41
1.5.1. L'infiltrat cellulaire .....	41
1.5.1.1. Réponse de type TH2.....	43
1.5.1.2. Les T régulateurs dans l'asthme.....	43
1.5.1.3. Les TH17.....	45

1.5.1.4. <i>Les ILC</i> .....	46
1.5.2. <i>L'inflammation</i> .....	47
1.5.2.1. <i>La réaction inflammatoire de la muqueuse bronchique</i> .....	47
1.5.2.2. <i>Les effecteurs de l'inflammation</i> .....	48
1.5.2.3 <i>Déroulement de l'inflammation</i> .....	50
1.5.2.4. <i>Modulation de l'inflammatoire bronchique par les LCT</i> .....	50
1.5.3. <i>Rôle des cellules épithéliales</i> .....	51
<b>2. Prévalence de l'asthme</b> .....	52
2.1. <i>Prévalence en Algérie</i> .....	52
2.2. <i>Prévalence dans le monde</i> .....	53
2.3. <i>Conséquence de l'asthme</i> .....	54
<b>3. Manifestations cliniques</b> .....	55
3.1. <i>Les crises d'asthme</i> .....	55
3.1.1. <i>La crise d'asthme simple</i> .....	55
3.1.2. <i>L'exacerbation de l'asthme</i> .....	56
3.1.3. <i>L'asthme aigu grave</i> .....	57
3.2. <i>La sévérité de l'asthme</i> .....	58
3.2.1. <i>L'hyperréactivité bronchique</i> .....	58
3.2.2. <i>L'obstruction bronchique</i> .....	58
<b>4. Diagnostic et traitement</b> .....	59
4.1. <i>Diagnostic de l'asthme</i> .....	59
4.1.1. <i>Tests biologiques</i> .....	59
4.1.2. <i>Tests de provocation bronchique</i> .....	59
4.2. <i>Traitement de l'asthme</i> .....	60
4.2.1. <i>Traitement par les corticoïdes</i> .....	60
4.2.2. <i>Traitement par les anti-interleukines</i> .....	61
4.2.3. <i>Autres thérapies</i> .....	63
 <b>CHAPITRE III : CHIMIOKINES ET ALLERGIE ALIMENTAIRE</b>	
<b>1. Définition et généralités</b> .....	65
<b>2. Structure et classification des chimiokines</b> .....	66
2.1. <i>Les CXC chimiokines ou CXC ligands (CXCL)</i> .....	67
2.2. <i>Les CCchimiokines ou CCL</i> .....	69



2.3. Les C chimiokines ou CL .....	69
2.4. Les CX3C chimiokines ou CX3CL .....	70
<b>3. Récepteurs des chimiokines (RCKs)</b> .....	<b>70</b>
3.1. Les récepteurs des chimiokines et leurs ligands .....	72
3.2. La régulation de l'expression des récepteurs .....	73
3.3. Le récepteur des chimiokines associé à l'antigène Duffy .....	74
3.4. Les récepteurs des chimiokines d'origine viral .....	75
<b>4. Interactions chimiokines-récepteurs</b> .....	<b>76</b>
4.1. Transduction du signal .....	76
4.1.1. Les voies dépendantes des protéines G .....	77
4.1.2. Les voies indépendantes des protéines G .....	79
4.1.3. Désensibilisation et internalisation des récepteurs de chimiokines .....	79
4.2. Activité chimiotactique : la diapédèse .....	79
4.2.1. Etape de capture et de roulement (ou "rolling") .....	80
4.2.2. Etape d'activation des intégrines .....	81
4.2.3. Etape de la migration transendothéliale.....	81
4.3. Effets des chimiokines sur leurs récepteurs .....	82
4.3.1. Chimiotactisme et phénomène d'haptotactisme .....	82
4.3.2. Angiogenèse .....	82
4.3.3 Hématopoïèse .....	83
<b>5. Utilisation thérapeutique des chimiokines</b> .....	<b>83</b>
5.1. Les antagonistes de chimiokines comme cible thérapeutique .....	83
5.2. Les chimiokines comme adjuvants de vaccins .....	84
5.3. Les chimiokines et le cancer .....	84
5.4. Les chimiokines et les virus .....	85
<b>6. Chimiokines et progression pathologique de l'allergie alimentaire</b> .....	<b>86</b>
6.1. Le mécanisme de l'allergie alimentaire .....	86
6.1.1. Le GALT et la tolérance orale .....	86
6.1.1.1. <i>Le GALT</i> .....	86
6.1.1.2. <i>La tolérance orale</i> .....	87
6.1.2. Le mécanisme d'allergie IgE-médiée.....	89
6.1.2.1. <i>Exposition à l'allergène</i> .....	89
6.1.2.2. <i>La sensibilisation</i> .....	90
6.1.2.3. <i>Le challenge</i> .....	90
6.1.2.4. <i>Le paradigme TH1/TH2</i> .....	92

6.2. Rôle des chimiokines dans le recrutement des leucocytes .....	92
6.2.1. Recrutement des lymphocytes T .....	92
6.2.2. Recrutement des mastocytes .....	94
6.2.3. Recrutement des éosinophiles.....	97
6.3. Asthme et récepteurs aux chimiokines .....	96
6.3.1. Production et expression de chimiokines par les mastocytes.....	96
6.3.2. Rôle du récepteur intestinal CCR9 .....	97
6.3.3. Rôle de CXCL12 et ses récepteurs CXCR4 et CXCR7.....	93
<b>CONCLUSION</b> .....	101
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	103
<b>RESUME</b> .....	126
<b>ABSTRACT</b> .....	127
<b>ملخص</b> .....	128

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AA:** Acide Aminé

**ADCC:** antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

**AGEP:** pustulose exanthématique aiguë généralisée

**AINS:** Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**ARIA:** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

**BL:** β-lactamines

**CFCE:** Carboxyfluorescéine succinimidyl ester

**CKs:** chimiokines

**CSI :** Cortico Stéroïdes Inhalés (Inhaled Cortico Steroids)

**DA:** Dermatite Atopique

**DAMP:** Damage-Associated Molecular Pattern

**DILI:** Drug-Induced Liver Injury

**DIN:** Drug-Induced Nephritis

**DRESS:** Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

**EAACI:** Europeanacademy of Allergy and Clinical Immunology

**ECA:** eczéma de contact allergique

**ECP:** Protéinecationique des éosinophiles

**EFA:** European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association

**ELISA:** Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

**EPO:** Eosinophile peroxydase

**GAG:** glycosaminoglycane

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

**ICAM1:** Intercellular adhesion Molecule 1

**LABA:** Long-Acting Beta2-Agonists

**LB:** Lymphocyte B

**LESTR:** leucocyte expressed seven transmembrane-domain receptor

**LT:** Lymphocyte T

**LTP:** Lipid Transfert Protein

**LTT:** Lymphocyte Transformation Test

**MAC1:** macrophage antigen 1

**MADCAM:** Mucosal vascular Adressin Cell-Adhesion Molecule

**MAPK:** mitogen activated protein kinase

**MBP:** Major Basic Protein

**MO:** moelle osseuse

**NF-κB:** nuclear factor-kappa B

**PAF:** Platlet-Activated Factor

**PAMP:** Pathogen-Associated Molecular Pattern

**PI3K:** phosphoinositide 3-Kinase

**PLC:** phospholipase C

**PSGL-1 :** P selectine glycoptotein ligand

**PTL:** Proteines De Transfert De Lipides

**RCKs :** récepteurs des chimiokines

**SCAR:** Severe Cutaneous Adverse Reactions

**SJS:** Stevens-Johnson Syndrom

**TDBH :** Test de dégranulation des basophiles humains

**TEN:** Toxicepidermalnecrolysis

**TPO:** test de provocation oral

**TSLP:** thymic stromal lympho poietin

**USA:** The United States of America

**VCAM1:** Vascular cell-adhesion molecule

**VEMS :** Volume expiratoire maximale par seconde

**VLA-4:** Very late antigen 4

**WAO:** World Allergy Organization

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre de tableau</b>	<b>N° de page</b>
<b>1</b>	Classification de l'hypersensibilité, d'après Gell et Coombs	<b>16</b>
<b>2</b>	Classification des allergies alimentaires, d'après	<b>22</b>
<b>3</b>	Principales superfamilles et familles d'allergènes d'origine végétale	<b>25</b>
<b>4</b>	Anticorps monoclonaux introduits comme immunothérapie chez les asthmatiques	<b>34</b>
<b>5</b>	Facteurs influençant le développement et l'expression de l'asthme chez les enfants	<b>37</b>
<b>6</b>	Evaluation du degré de la gravité de la crise d'asthme	<b>57</b>
<b>7</b>	Association corticoïdes et $\beta$ -2 adrénergiques utilisées dans le traitement de l'asthme	<b>62</b>
<b>8</b>	Anti-interleukines introduits comme immunothérapie de l'asthme	<b>63</b>
<b>9</b>	Récapitulation de quelques chimiokines les plus représentatives des groupes CC et CXC	<b>68</b>
<b>10</b>	Récepteurs des chimiokines (Cks) et leurs ligands	<b>75</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure N°</b>	<b>Titre de figure</b>	<b>N° de page</b>
<b>1</b>	Symptômes liés à l'anaphylaxie	<b>9</b>
<b>2</b>	Les différentes formes cliniques d'atteinte cutanée allergique	<b>10</b>
<b>3</b>	Les manifestations cliniques les plus communes dans la rhinite allergique	<b>11</b>
<b>4</b>	Eczéma atopique de l'enfant	<b>12</b>
<b>5</b>	Urticaire chronique	<b>13</b>
<b>6</b>	Eczéma de contact chez l'adulte ( <b>a</b> ) et eczéma de contact chronique des mains	<b>14</b>
<b>7</b>	Les différentes formes d'hypersensibilité et leurs mécanismes	<b>17</b>
<b>8</b>	Les différents types de l'hypersensibilité IV	<b>18</b>
<b>9</b>	Symptômes allergiques fréquents lors de la sensibilisation alimentaire	<b>19</b>
<b>10</b>	Illustration de prick test	<b>29</b>
<b>11</b>	Récapitulatif des tests appliqués dans le diagnostic des réactions allergiques, d'après	<b>30</b>
<b>12</b>	Représentation de l'état des bronches et symptômes observés chez un sujet asthmatique	<b>35</b>
<b>13</b>	Troubles respiratoires chez les fumeurs actifs et passifs	<b>40</b>
<b>14</b>	Pollution atmosphérique	<b>40</b>
<b>15</b>	Phase de sensibilisation à l'allergène dans les voies respiratoires	<b>42</b>
<b>16</b>	Libération des médiateurs lors de la physiopathologie de l'asthme	<b>42</b>
<b>17</b>	Diversité des cellules Th2 mémoires et sous-ensembles de cellules Th2 mémoires productrices de différentes cytokines	<b>44</b>
<b>18</b>	Effet des lymphocytes Trég dans la suppression des voies de signalisation pro-inflammatoires dans la réponse à l'allergène	<b>45</b>
<b>19</b>	Différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocyte Th17 durant la phase effectrice de la réponse allergique	<b>46</b>
<b>20</b>	Représentation des différents types de lymphocytes T différenciés et l'ensemble des cytokines impliqués dans l'asthme	<b>48</b>

<b>21</b>	Déroulement du processus inflammatoire et les issues possibles au déclenchement de l'inflammation	<b>51</b>
<b>22</b>	Prévalence de l'asthme clinique dans le monde	<b>54</b>
<b>23</b>	Taux d'hospitalisation en France, au cours de l'année 2007, pour asthme par classe d'âge et sexe	<b>56</b>
<b>24</b>	Structure tridimensionnelle de chimiokine	<b>67</b>
<b>25</b>	Représentation schématique de la forme membranaire de CX3CL1	<b>71</b>
<b>26</b>	Représentation schématique d'un récepteur aux chimiokines	<b>72</b>
<b>27</b>	Les quatre familles de chimiokines, leurs récepteurs et leurs implications dans diverses pathologies	<b>72</b>
<b>28</b>	Modèle d'interaction "chimiokine/récepteur aux chimiokines" en deux étapes	<b>77</b>
<b>29</b>	Schéma de la transduction induite par la fixation d'une chimiokine sur son récepteur	<b>78</b>
<b>30</b>	Mécanisme de la diapédèse	<b>80</b>
<b>31</b>	Modèle de régulation de l'affinité et de la valence des intégrines	<b>81</b>
<b>32</b>	Le Tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT)	<b>87</b>
<b>33</b>	Représentation de la structure tissulaire d'une plaque de Peyer	<b>88</b>
<b>34</b>	Mécanismes cellulaires et médiateurs exprimés lors de la sensibilisation par contact aux allergènes alimentaires, d'après	<b>91</b>
<b>35</b>	Induction, régulation et fonctions des cellules Th1/Th2/Th17 et Trégulatrices D'après biosciences	<b>93</b>
<b>36</b>	Le paradigme ou balance Th1/Th2	<b>93</b>
<b>37</b>	Expression des récepteurs de chimiokine au cours d'une inflammation de phase aiguë	<b>96</b>

# **INTRODUCTION**



## Introduction

L'allergie alimentaire est une pathologie qui affecte des individus génétiquement prédisposés qui développent une réponse immunitaire inappropriée contre certaines protéines alimentaires. Les causes du développement de cette pathologie sont multifactorielles [1].

« Manger pour vivre » disait Molière, mais depuis quelques années manger est devenu un supplice pour certaines personnes prédisposées génétiquement. L'hypersensibilité de l'organisme aux allergènes alimentaires ou de l'environnement est un sixième sens qu'une minorité d'individus possède. Les personnes qui développent fréquemment des réactions cliniques allergiques après avoir mangé, sont forcément atteintes d'allergie alimentaire (**Greenberger et Ditto, 2012**). En effet, l'allergie alimentaire, première expression clinique de la maladie atopique, ne peut plus être ignorée du tableau clinique. Sa fréquence atteint, à l'échelle mondiale, 4 à 8% des enfants d'âge préscolaire, 2 à 3% des enfants plus âgés. Dans la population plus sélectionnée qui est celle des enfants atopiques, la fréquence de l'allergie alimentaire est particulièrement élevée. Cette élévation est vraisemblablement imputable aux changements intervenus dans nos modes de vie, dans nos habitudes alimentaires, à de nouvelles techniques agroalimentaires et à certains facteurs environnementaux, tous contribuant à la multiplication des formes sévères (**Molkhou, 2001**).

Les allergies alimentaires posent un problème important de santé publique. Relativement peu documentées dans les années 1970-1980, elles touchent actuellement plus de 4% de la population tous âges confondus et s'accompagnent souvent de manifestations sévères (œdème œsophage-laryngé, choc anaphylactique, douleurs abdominales, œdème de Quincke, etc.) (**Golden, 2007**). La fréquence des allergies alimentaires a doublé en cinq ans, celle des urgences allergiques a été multipliée par 5 au cours des 15 dernières années. Sur 544 enfants, âgés de un mois à 15 ans, porteurs d'une allergie alimentaire avérée, on a rapporté, en 2015, un choc anaphylactique dans 4,9% des cas et un asthme dans 86% des cas (**Mills et al., 2017**).

L'histoire contemporaine des allergies alimentaires a été marquée, à partir des années 1980, par une recrudescence de l'allergie à l'arachide dont la prévalence a, en particulier aux États-Unis, doublé au cours des 6 dernières années. Durant ces années sont également apparues des allergies liées aux fruits à coque (noix exotiques), et celles liées à d'autres allergènes végétaux (sésame, sarrasin, blé, fruits issus des rosacées, etc.) se sont particulièrement développées (**De Blok et al., 2017**). En effet, en Europe, chez les enfants au-dessous de 15 ans, l'arachide représente le tiers des allergies alimentaires et, tous âges

confondus, 28 à 50% des chocs anaphylactiques d'origine alimentaire lui seraient dus (Mills *et al.*, 2017).

L'atopie est la prédisposition héréditaire d'un individu à développer des symptômes tels que l'eczéma, l'asthme et le rhume des foins qui se succèdent le plus souvent dans cet ordre selon une chronologie qualifiée de «marche atopique». Il est cependant plus commode de définir l'atopie comme l'aptitude de se sensibiliser à un ou plusieurs pneumallergènes usuels. Au cours de cette séquence classique, les sensibilisations aux allergènes alimentaires apparaissent en premier, suivies par les sensibilisations aux pneumallergènes qui représentent un facteur de risque majeur de développement ultérieur d'un asthme (Dutau et Rancé, 2011). Au fait, dans une étude qui concernait des enfants suivis depuis la naissance, l'hyperréactivité bronchique (HRB) et l'asthme à l'âge de 7 ans étaient deux fois plus fréquents parmi ceux qui avaient développé une sensibilisation à des pneumallergènes par rapport aux non-asthmatiques. Aussi, dans un suivi de cohorte, il a été montré que la prévalence des allergies alimentaires est beaucoup plus élevée chez les atopiques (57%) que chez les non atopiques (17%,  $p < 0,01$ ), et que les personnes atteintes d'allergie alimentaire présentent beaucoup plus souvent des symptômes d'atopie (eczéma, rhume des foins, asthme) que les témoins (73,1% contre 3%) (Schäfer *et al.*, 2010). Au vu de ces données, il paraît qu'il existe un lien étroit entre atopie et les allergies alimentaires. De plus, une sensibilisation persistante à un allergène alimentaire ou une cosensibilisation avec les pneumallergènes doit être considérée comme un facteur de risque élevé de développement ultérieur de symptômes respiratoires (Dutau et Rancé, 2011).

Le trafic des cellules immunitaires au sein de l'organisme est assuré par de petites protéines appelées chimiokines. Appartenant à la famille des cytokines, ces molécules exercent des fonctions importantes de communication intercellulaire. Leurs propriétés chimio-attractantes constituent leur point commun majeur. Les chimiokines régulent de nombreux processus biologiques tels que la prolifération, l'apoptose, l'angiogenèse, le développement des organes lymphoïdes ou encore l'hématopoïèse, mais leur rôle principal est d'activer et contrôler la migration des leucocytes. Alors qu'elles participent activement au maintien de l'homéostasie lymphocytaire en conditions physiologiques, la dérégulation de l'expression des chimiokines est également associée à plusieurs maladies (Burteau *et al.*, 2007). En effet, les leucocytes immunocompétents expriment à leur surface des récepteurs spécifiques permettant la fixation des chimiokines qui leur facilitent la migration à travers les cellules endothéliales vers les sites d'inflammation. En conditions basales ainsi que dans de multiples

pathologies, la migration des cellules est une étape clé du système immunitaire. L'expression exagérée ou anormale de ces récepteurs de chimiokine dans l'allergie est un des facteurs essentiels dans le déclenchement de la réponse allergique. Beaucoup d'études se sont penchées sur l'importance des chimiokines et de leurs récepteurs dans les maladies allergiques comme l'asthme, les allergies alimentaires ou encore la dermatite atopique. Par ailleurs, le blocage des récepteurs par le biais d'antagoniste a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, supprimant le recrutement des cellules lors de la réaction allergique (**Castan et al., 2016**).

L'objectif de ce travail bibliographique subdivisé en trois chapitres, est d'analyser les principaux facteurs, en particulier les chimiokines, susceptibles d'avoir une influence sur le développement des manifestations allergiques, cas de l'allergie alimentaire, en asthme chronique. La première partie traitera des données épidémiologiques concernant les différentes maladies allergiques abordées et leur étiologie. Dans une deuxième partie seront évoqués la physiopathologie, la clinique, le diagnostic et la prise en charge des maladies asthmatiques. Enfin, la troisième partie abordera le thème central de ce mémoire à savoir l'impact du mode de vie et de l'environnement sur la progression physiopathologique de l'allergie alimentaire en asthme, ainsi que le rôle prépondérant attribué à certains chimiokines et/ou leurs récepteurs dans l'apparition du processus asthmatique.

# **PREMIER CHAPITRE**

## **L'ALLERGIE**

## I. L'ALLERGIE

### 1. Historique et définition de l'allergie

Le terme allergie est composé de deux mots d'origine grecque "allos" pour "autre" et "ergon" pour "réaction", ce qui signifie "autre façon de réagir" et correspond à toutes les modifications de l'organisme provoquées par le contact avec une substance capable de se comporter comme un antigène. Ce terme a été introduit pour la première fois en 1906 par Clemens von Pirquet qui a décrit la fonction de défense purement protectrice ou "phylactique" du système immunitaire. L'idée développée par ce chercheur consiste à élargir les conséquences de la fonction de défense du système immunitaire pour inclure la notion de "nocivité" (hypersensibilité) en plus de la protection (immunité) (**Igea, 2013**).

Bientôt le terme « Allergie » est apparu dans les journaux, les romans et les chansons pour exprimer l'antipathie, le rejet ou l'aversion. Le succès du mot « Allergie » est représenté par la création d'une nouvelle spécialité médicale « l'Allergologie » et du journal « the Journal of Allergy ». Dans les décennies suivantes, l'utilisation et la définition du mot « Allergie » ont subi de nombreuses modifications et plusieurs tentatives de classification des maladies immunologiques ont été répertoriées dont la plus célèbre serait celle de Gell et Coombs.

Au 21<sup>ème</sup> siècle, l'académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology) a publié un rapport, adopté aussi par l'organisation mondiale de l'allergie WAO (World Allergy Organization), pour essayer d'établir une nomenclature dans le domaine de l'allergie. Ainsi l'hypersensibilité est définie comme une manifestation clinique provoquée par l'exposition à un stimulus à une dose normalement tolérée par la population générale (**Johansson et al., 2001**). Ces réactions d'hypersensibilité sont actuellement divisées en deux sous-catégories : l'hypersensibilité allergique ou l'hypersensibilité non-allergique.

L'allergie est donc considérée comme une réaction d'hypersensibilité initiée par une réponse anormale du système immunitaire de l'organisme consécutive à un contact avec une substance étrangère à l'organisme (l'allergène). Ce phénomène, complexe, peut provoquer des symptômes variés tels que : l'asthme, le rhume des foins (rhinite), la conjonctivite, l'eczéma, l'urticaire, le choc allergique [2]. En revanche, un allergène est un antigène dont l'origine peut être diversifiée, capable d'induire une réponse allergique chez des individus génétiquement prédisposés et dans un environnement propice. Les allergènes sont généralement inoffensifs, la plupart se sont avérées être de nature protéique, très solubles dans l'eau, avec des poids moléculaires allant de 10 à 40 KDa, mais quel que soit le type d'allergène, le premier

contactchez un patient atopique peut provoquer une réaction allergique qui serait généralement reproductible à chaque contact ultérieur (**Roitt et al., 2002**).

## 2. Les principaux types d'allergènes

De nombreuses substances peuvent être la cause d'une sensibilisation de l'organisme chez les sujets prédisposés et peuvent entraîner, lors des contacts répétés, des manifestations cliniques d'allergie [2]. Les allergènes sont classés en plusieurs sous-classes en fonction de leurs origines, de la voie d'exposition et de la nature de la protéine en cause et d'après la voie de pénétration dans l'organisme :

### 2.1. Les pneumallergènes

Appelées également les pneumallergènes aéro-allergènes ou allergènes respiratoires, ils sont présents dans nos environnements extérieur et intérieur, personnel ou professionnel. De tailles variables (la taille de grosses particules est comprise entre 10 à 20 µm et celle des petites particules est de 1µm). Les pneumallergènes sont très souvent impliqués dans la genèse des rhinites conjonctivites et l'asthme. On les classe en allergènes perannuels (ex., acariens de la poussière de maison, moisissures et phanères d'animaux) et allergènes saisonniers (ex., pollens et moisissures) (**Demoly et Bousquet, 2002**).

Les acariens de la poussière de maison est une mosaïque d'allergènes représentant une grande diversité allergénique et non pas un allergène isolé. Ils se nourrissent de squames humaines et ont des niches écologiques privilégiées : matelas, oreillers, couettes et duvets. Les conditions de vie moderne (isolation des maisons, chauffage, ventilation moindre, présence de moquette au sol, de tapisseries, etc.) favorisent leurs développements. Certaines espèces d'acariens dites acariens de stockage (l'acarien du fromage, l'acarien de la moisissure et les acariens nuisibles) sont présentes au sein des céréales stockées et de la farine. Ces espèces trouvées dans la poussière des maisons très humides, dans l'habitat rural et agricole ainsi qu'en milieu tropical et dans certains asthmes professionnels (asthme du boulanger) (**Pascal, 2013**).

En outre, les pollens sont des gamétophytes contenus dans les anthères des étamines des fleurs mâles des plantes. Leur composition est complexe renfermant des protéines, des enzymes, des hormones, des vitamines et des substances bactériostatiques (**Lakehal, 2003**). Les pollens constituent une source allergénique majeure de l'environnement extérieur. En fonction de leur mode de dispersion on distingue les pollens anémophiles et les pollens entomophiles. Les premiers sont dispersés par le vent, les seconds sont transportés par des insectes. La nature et le nombre des pollens varient avec la géographie, la température et

les climats. Les pollens les plus allergisants se trouvent réunis en différentes catégories : les Graminées, certaines herbacées, les Urticacées, les Chénopodiacées, les Oléacées, les Fagacées et les Cupressacées (**Pascal, 2013**).

On estime actuellement que 10 à 30% des habitants de la planète souffriraient d'une allergie aux pollens. Ces chiffres ont conduit certains allergologues à qualifier l'allergie au pollen de pollution verte (**Fadlou-Allah, 2007**).

## 2.2. Les allergènes alimentaires (Trophallergènes)

Le terme trophallergène est employé pour désigner les allergènes alimentaires qu'ils soient d'origine végétale ou animale (**Demoly et Bousquet, 2001**). Les allergènes alimentaires sont habituellement des protéines ou glycoprotéines de masse moléculaire variant entre 10 et 70 KDa (70 KDa serait la limite supérieure de la capacité de passage au travers de la barrière intestinale) et de points isoélectriques acides. Les trophallergènes représentent un groupe important des allergènes et sont divisés en deux groupes selon leur capacité à induire des symptômes chez des individus sensibilisés (allergènes incomplets) ou sensibiliser et provoquer des symptômes cliniques chez les individus prédisposés (allergènes complets) (**Stunff et al., 2006**).

Les principaux allergènes responsables d'allergies alimentaires varient en fonction de l'âge ; chez les nourrissons de moins d'un an et la petite enfance (de 1 à 3 ans), l'œuf représente de loin le principal allergène suivi par le lait et l'arachide, Les allergènes de fruits et des légumes sont responsables d'allergies essentiellement chez l'adulte. Concernant les protéines des œufs, de nombreuses études ont révélé que le blanc d'œuf est beaucoup plus allergisant que le jaune d'œuf, et contient 23 glycoprotéines différentes dont quatre sont considérées comme des allergènes majeurs (ovomucoïde [Gal d1], ovalbumine [Gal d2], ovotransferrine [Gal d3] et lysozyme [Gal d4]) (**Mairesse, 2002**).

L'allergie aux protéines du lait de vache, quant à elle, représente la quatrième allergie alimentaire chez l'enfant, derrière les allergies aux protéines de l'œuf, à l'arachide et au poisson. Elle est en fait responsable de 12,6% des allergies alimentaires de l'enfant (**Host et al., 2002**). Par ailleurs, Les allergènes issus de l'arachide et des fruits à coque sont des protéines de stockage appartenant à diverses familles telles que la famille des LTP (Lipid Transfert Protein) ou la famille d'allergène protéique Betv 1 (*Betula Verrucosa*)like sont responsables de manifestations allergiques sévères (**Morisset et al., 2014**).

### 2.3. Les allergènes médicamenteux

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) [3].

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 sulfamidés sont 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 (**Louis, 1998**).

### 2.4. Les allergènes de contact

De nombreuses substances peuvent être au contact avec la peau et provoquent des lésions et des éruptions cutanées, c'est le cas des produits cosmétiques et les parfums, des produits chimiques (colle, vernis), les métaux des bijoux (cobalt, zinc, cuivre) et latex [3]. Certains facteurs médicamenteux, très fréquents, peuvent être à l'origine d'une allergie de contact, exemples : les antiseptiques (ammoniums quaternaires, salicylanides, dérivés mercuriels, dérivés halogénés, formol, etc.), les anesthésiques locaux, les antihistaminiques locaux, les médicaments à base de végétaux (huile de laurier, essences de thym), les excipients conservateurs et les produits de pansement (**Yesudian et King, 2001**).

En plus, de nombreux articles vestimentaires sont également incriminés dans le développement de ce type d'allergie, selon la nature du tissu, des colorants, des détergents, des cuirs ou des accessoires métalliques. Les produits en suspension dans l'air sont aussi plus aptes à parvenir jusqu'aux yeux, en particulier durant la saison estivale qui connaît généralement une recrudescence de pathologies manu-portées car les travailleurs qui transpirent s'essuient fréquemment les yeux avec leurs mains souillées (**Louis, 1998**).

## 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 :



### 3.1.1. Les réactions allergiques immédiates

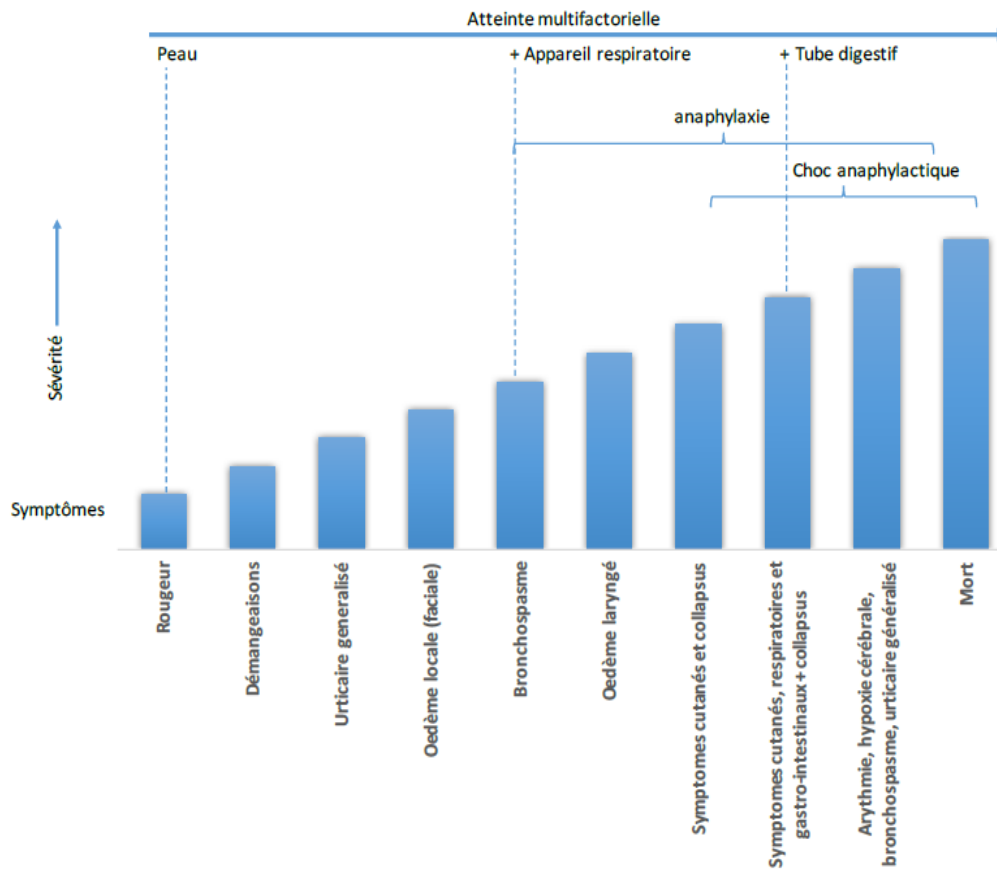
L'allergie immédiate apparaît chez des personnes qui ont déjà une prédisposition génétique à l'allergie, et elle est caractérisée par la production d'anticorps de type IgE contre des antigènes qui sont répandus dans l'environnement tels que les pollens, les poils d'animaux. Elles surviennent dans l'heure 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. Elles peuvent être sévères et aboutir au choc anaphylactique (**Fig. 1**) (**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 IgG 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. 2**), 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 (**Balakirski et Merk, 2017**).

Par ailleurs, l'application cutanée d'une molécule allergisante pourrait être aussi à l'origine d'une réaction inflammatoire cutanée retardée (EAC). 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-Induced Nephritis) (Pichler *et al.*, 2010).

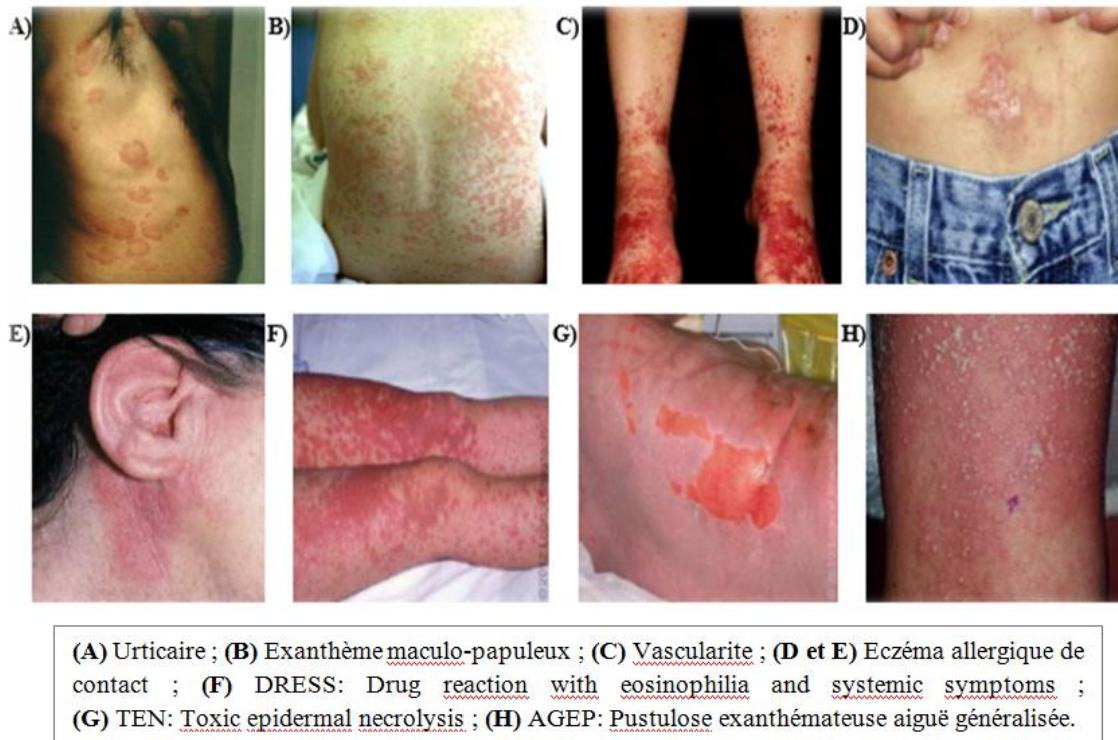


**Figure 1** : Symptômes liés à l'anaphylaxie d'après (Pichler *et al.*, 2010).

## 3.2. Classification clinique

### 3.2.1. La rhinite allergique

La rhinite allergique est définie selon l'OMS (Organisation Mondiale de Santé) comme l'inflammation de la muqueuse nasale provoquée par une réaction d'hypersensibilité IgE-médiée, induite par des allergènes et souvent associée à des symptômes oculaires. Elle se manifeste par des éternuements, un écoulement nasal ou rhinorrhée, un prurit nasal et une obstruction des voies nasales (Fig. 3). Du point de vue physiopathologique, 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 (Bousque *et al.*, 2001).



**Figure 2** : Les différentes formes cliniques d'atteinte cutanée allergique (Pichler, 2017).

Une nouvelle classification (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma : ARIA) avait été proposée lors d'un atelier de l'OMS (Bousque et al., 2008). Ainsi, deux grands types de rhinites allergiques ont été retenus : 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 avait recours à une nouvelle classification, basée à la fois sur les symptômes et les paramètres de qualité de vie, et est par ailleurs fondée sur la durée permettant la distinction en maladie « intermittente » ou « persistante » (Aria, 2008).

La rhinite allergique est de loin plus prévalente 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 un 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-traité (Aria, 2008).



**Figure 3** : Les manifestations cliniques les plus communes dans la rhinite allergique [4].

### 3.2.2. L'asthme allergique

Elle est définie comme un syndrome inflammatoire chronique des voies aériennes, associé à une hyperréactivité bronchique, qui aboutit à des épisodes répétés de sifflements, de gêne respiratoire et de toux, particulièrement la nuit ou tôt le matin (Crestani et Auber, 1998). C'est une maladie multifactorielle, résultant de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. Cette maladie complexe et hétérogène, présente un large spectre de manifestations cliniques, associée à d'autres maladies allergiques (rhinite, eczéma) et à des phénotypes objectivement mesurables intervenant à différents stades du processus physiopathologique tels que le taux d'IgE, la réponse aux allergènes (tests cutanés), le nombre d'éosinophiles, des mesures de la fonction ventilatoire et de la réactivité bronchique (Bouzigon, 2010).

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 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 exposée au développement d'un asthme qu'un patient non allergique. De manière symétrique, cette étude a révélé que la quasi-totalité des sujets asthmatiques a aussi une rhinite associée, et que 70% des asthmatiques ont une rhinite allergique associée. 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 est une pathologie allergique chronique très fréquente qui touche la peau et les muqueuses. 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. 4**). 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. Le sous-groupe des dermatites en relation avec la présence d'un asthme allergique et d'une rhino-conjonctivite est représenté par la «marche atopique» (**Molkhou, 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 (**Molkhou, 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 irritatif (**Johansson et al., 2001**).



**Figure 4** : Eczéma atopique de l'enfant [5].

### 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 formes de petites papules rouges ou de plaques en relief sur la peau, érythémateuses accompagnées d'une intense démangeaison et d'aspect changeant (taches, anneaux...). Ces lésions peuvent apparaître sur tout le corps. Elles sont de durée variable, s'estompant rapidement et pouvant réapparaître 24 ou 48 heures plus tard.

La forme aigüe est souvent une manifestation d'allergie alimentaire ou médicamenteuse (**Fig. 5**). 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 5** : Urticaire chronique [6]

### 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 [7] (**Fig. 6a**). 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. 6b**) (**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 6** : Eczéma de contact chez l'adulte (a) et eczéma de contact chronique des mains (b) [8].

#### 4. Mécanismes des réactions allergiques

En 1968, Gell et Coombs ont proposé de classer les réactions d'hypersensibilité en quatre types (I, II, III et IV) selon le mécanisme d'action et les acteurs clés impliqués dans les réactions allergiques (Tableau 1) ; les types I, II, III dépendent de l'interaction entre antigène et anticorps humoraux, alors que le type IV implique la reconnaissance de l'antigène par des cellules T (Schnyder et Brockow, 2015).

##### 4.1. Réaction médiée par les IgE

Les individus prédisposés développent des réponses humorales à médiation d'IgE contre une grande variété d'allergènes dispersés dans l'environnement. Ces allergènes dès leur pénétration dans l'organisme favorisent la production des IgE par la stimulation des cellules TCD4+ naïves spécifiques à cet allergène à se différencier en Th2 qui produisent

l'interleukine (IL)-4 et d'IL-13 et induisent les plasmocytes à sécréter des IgE spécifiques (**Fig. 6**). Ces IgE sont retrouvées pour une part dans la circulation sanguine, les autres se fixent par leur fragment Fc sur les FcεRI des mastocytes et les basophiles, ces cellules sont alors dites sensibilisées (**Lifrani, 2006**).

Lors d'une nouvelle exposition au même allergène, il y'aura le pontage par cet allergène. Des IgE préformés fixés aux récepteurs des mastocytes et basophiles induisant leur agrégation et la libération de plusieurs médiateurs vasoactifs : histamine, tryptase, prostaglandines, leucotriènes, PAF (Platelet-Activated Factor). Ces produits ont un effet broncho-constricteur qui entraîne la contraction des muscles lisses bronchiques, augmente la perméabilité vasculaire et stimule la sécrétion du mucus (**Jönsson et Daëron, 2012**).

#### 4.2. Réaction médiée par les IgG

Les réactions de type II et III sont basées sur la formation de complexes complément-IgG (IgG1, IgG3). Les IgM sont occasionnellement impliquées (**Fig. 7**). Les deux types diffèrent par l'état de l'antigène (soluble ou pas) et par les conséquences physiopathologiques. Ainsi les réactions de type II ou hypersensibilité médiée par l'action cytotoxique des anticorps sont dues à la reconnaissance, par les anticorps circulants, de l'antigène lié à un composant cellulaire des érythrocytes, leucocytes ou plaquettes (**Pichler et al., 2010**). La réaction peut alors induire la destruction cellulaire par activation du complément par la voie classique (opsonisation et phagocytose, libération de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles, formation du complexe d'attaque des membranes) ou bien par Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps (ADCC pour Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity) (**Day et al., 2011**). Les maladies relevant de ce mécanisme sont essentiellement l'anémie hémolytique (suite à l'allergie au pénicilline ou quinidine) et les thrombocytopénies (suite à l'allergie au sulfaméthoxazole, quinine ou rituximab) (**Pichler et al., 2010**).

D'autre part, les réactions de type III ou hypersensibilité médiée par le dépôt de complexes immuns est une hypersensibilité semi-différée (quelques heures) induite par la formation de complexes immuns, produits de l'agrégation d'anticorps et d'antigènes solubles, dans le lit vasculaire, au sein de tissus, ou sur la surface de membranes basales. Ces complexes immuns peuvent se déposer dans les vaisseaux sanguins et particulièrement dans les sites de filtration tels que le glomérule rénal. Ceci entraîne l'activation du complément et le recrutement d'autres cellules inflammatoires (neutrophiles) (**Pichler et al., 2010**). Les



maladies relevant de ce mécanisme sont les maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) (Kindt *et al.*, 2007).

### 4.3. Réaction médiée par les lymphocytes T

Les LT jouent un rôle important dans les mécanismes immunologiques des réactions allergiques, soit comme des cellules responsables de la coopération avec les LB et inductrices de leur différenciation ou bien comme des cellules cytotoxiques responsables des réactions inflammatoires (Fig. 7). L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée survient plus de 24 heures 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 (Day *et al.*, 2011).

**Tableau 1:** Classification de l'hypersensibilité, d'après Gell et Coombs [9].

Type	I	II	III	IV
Effecteur	IgE	IgG(M)	IgG(M)	Cellules
Délais	immédiate	intermédiaire	intermédiaire	retardée
Cellules	Mastocyte basophile	(Phagocyte)	(Phagocyte)	Lympho macrophage
Médiateurs	Histamine leucotriènes	Complément	complément	cytokines
Pathologie type	Asthme Conjonctivite choc	Cytopénie médicamenteuse	Arthus Maladie sérique	eczéma
Traitement urgence	Adrénaline Anti histamine	Arrêt du médicament	Anti inflammatoire	corticoïdes
Traitement Au long cours	éviction désensibilisation	éviction	éviction	éviction

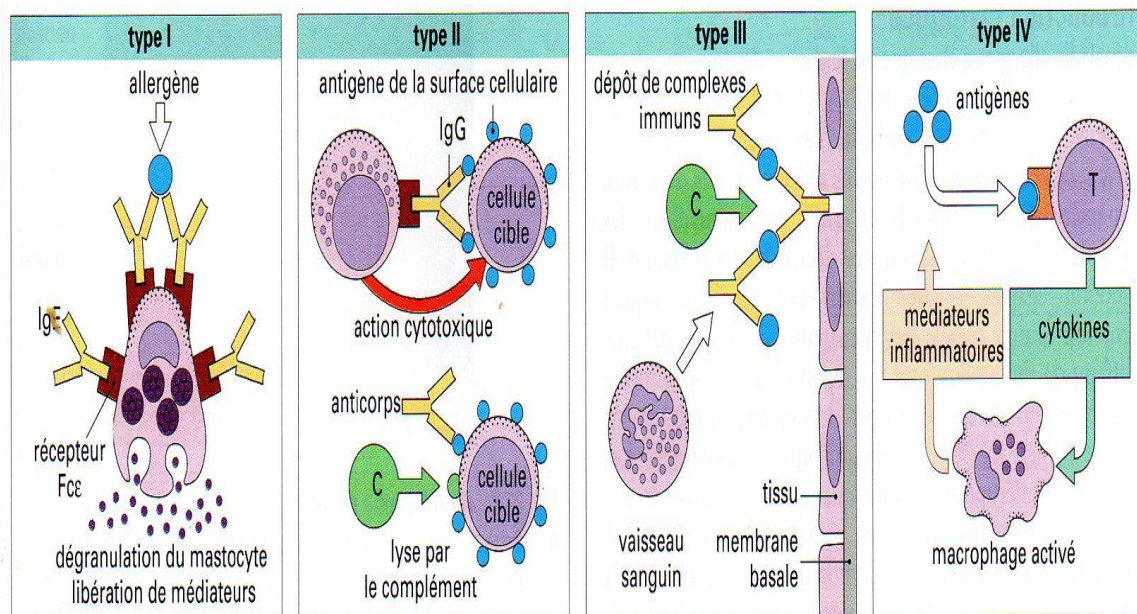
L'hypersensibilité de type IV a été divisé en quatre soustypes (IVa, IVb, IVc et IVd) pour une meilleure prise en compte de l'hétérogénéité des réponses des LT impliquées dans les différentes manifestations cliniques observées (Fig. 8) :

-Les réactions type IVa sont médiées par des Th1 et qui, via la production d'IFN- $\gamma$  essentiellement, entraînent une activation des macrophages. Ceci pourrait aussi entraîner une activation des LT CD8+ (combinaison des réactions type IVa et IVc) ou bien une production d'anticorps (IgG1, IgG3).

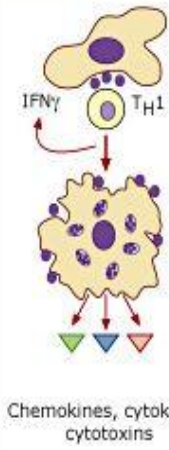
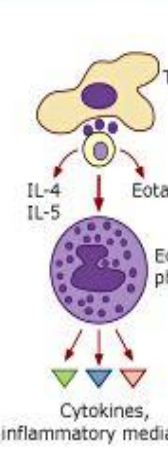
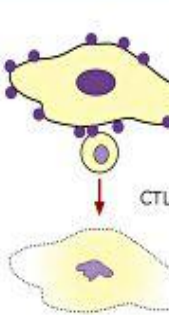
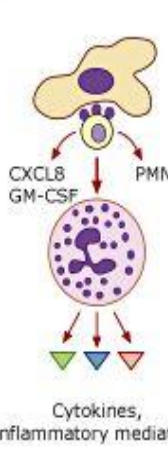
-Les réactions type IVb sont médiées par des Th2 et qui, via la production d'IL-4, d'IL-13 et d'IL-5, vont permettre la maturation des LB, la production d'IgE et d'IgG4 accompagnée de l'activation des mastocytes et des éosinophiles.

-Les réactions type IVc sont médiées par les LT effecteurs qui migrent vers les tissus (hépatocytes, kératinocytes...) et entraînent une destruction tissulaire via un mécanisme dépendant de la perforine. Les maladies relevant de ce mécanisme sont essentiellement l'EAC (Adénocarcinome œsophagien) (nickel), le SJS/TEN (carbamazépine, allopurinol, nervalpine), le DILI (flucloxacilline) et les exanthèmes maculo-papuleux et bulleux (pénicilline).

-Les réactions d'hypersensibilité type IVd sont médiées par la coopération lymphocytes T et neutrophiles à travers la production de CXCL-8 et de GM-CSF par les lymphocytes T. La maladie relevant de ce mécanisme est essentiellement l'AGEP (terbinafine, amoxicilline) (Pichler et al., 2010).



**Figure 7 :** Les différentes formes d'hypersensibilité et leurs mécanismes (Roitt et al., 2001).

Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Cytokines</b>	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T <sub>H</sub> 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
<b>Antigen</b>	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
<b>Cells</b>	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
<b>Pathomechanism</b>	 <p>Chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>	 <p>CTL</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>
<b>Example</b>	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, Maculopapular and bullous exanthema, hepatitis	AGEP, Behçet disease

**Figure 8** : Les différents types de l'hypersensibilité IV [10].

## 5. Généralités sur l'allergie alimentaire

### 5.1. Définition et symptômes

Une allergie alimentaire est une réaction adverse à un aliment qui implique le système immunitaire et d'une autre façon, il s'agit d'une réaction néfaste sur la santé découlant d'une réponse immunitaire spécifique qui a lieu de manière reproductible lors de l'exposition à un aliment donné [11].

L'ingestion d'antigènes inoffensifs tels que les protéines alimentaires n'induit généralement pas de réponse du système immunitaire. Cette absence de réponse est un mécanisme appelé tolérance orale, qui est gérée par de nombreux acteurs immunitaires, principalement par les lymphocytes T régulateurs (**Chinthrajah, 2016**). Chez les patients atteints d'allergie alimentaire, on assiste à une brèche dans la tolérance orale conduisant à la sensibilisation alimentaire puis au développement de la réponse allergique.

Toutes les protéines peuvent en soi constituer des allergènes alimentaires mais certains aliments sont plus allergéniques que d'autres. Les allergènes alimentaires peuvent varier en fonction de l'âge mais aussi d'un pays à l'autre. Après ingestion d'un aliment allergénique,

les symptômes de l'allergie peuvent se déclencher très rapidement, de quelques minutes à quelques heures après l'ingestion (**Perkin et Lack, 2016**).

Les symptômes sont également très variés, ce qui complexifie le diagnostic des allergies alimentaires. En effet, suite à l'ingestion, les manifestations peuvent aller des simples démangeaisons à une réaction systémique grave : l'anaphylaxie, qui peut alors mettre en péril la vie du patient (**Kulis et al., 2015**).

Les manifestations des allergies peuvent toucher différents organes :

- Peau : rougeurs, picotement, plaques rouges (urticaire), enflure.
- Voies respiratoires : congestion nasale, éternuements, changement de la voix, toux, difficulté à respirer, cillement.
- Système digestif : Picotement ou enflure de la bouche, difficulté à avaler, nausée, vomissement, douleur abdominale, diarrhée.
- Système cardio-vasculaire : Faiblesse et hypotension (**Fig. 9**) [12].



Rougeur de la peau



Difficulté à respirer



Problème cardio-vasculaire

**Figure 9** : Symptômes allergiques fréquents lors de la sensibilisation alimentaire [13].

## 5.2. Prévalence et données épidémiologiques

L'épidémiologie de l'allergie alimentaire représente un grand intérêt, elle fournit les éléments nécessaires pour une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques et permet de connaître les facteurs de risque associés. Elle contribue à l'élaboration d'actions préventives.

L'Organisation mondiale de l'allergie (WAO) estime que l'allergie alimentaire pourrait toucher entre 240 à 550 millions de personnes dans le monde. Toutefois, l'estimation précise de la prévalence d'allergie alimentaire est difficile à établir car seule une partie des cas d'allergies alimentaires auto-déclarés, sont de vraies allergies IgE-médiées (confirmées par le

test de provocation). Ces données ne représentent donc probablement pas l'ampleur réelle du problème.

La prévalence globale de l'allergie alimentaire évolue avec l'âge. Il en est de même pour chaque type d'allergie alimentaire : les allergies à l'œuf ou au lait affectent surtout des enfants en bas âge, alors que l'allergie aux fruits touche plus les adultes (**Khayath et de Blay, 2017**).

En Europe, on estime entre 11 et 26 millions de personnes qui présentent une allergie alimentaire selon le WAO, dont 6 et 8% est la prévalence de l'allergie alimentaire chez les moins de 3 ans. En effet, au cours des dix dernières années, le nombre d'enfants allergiques de moins de 5 ans a doublé, et le nombre d'hospitalisations en urgence pour cause d'anaphylaxie a été multiplié par 7, selon un rapport de l'EFA (École Française d'Athènes).

Une méta-analyse portant sur des études publiées entre 2000 et 2012, indique une tendance à la hausse des allergies alimentaires en Europe de façon globale. Cette méta-analyse évalue à environ 17% la prévalence cumulée d'allergie alimentaire, et à 6% la prévalence ponctuelle, alors que la prévalence des allergies au lait de vache est estimée en moyenne à 0,7% et l'allergie aux œufs a été estimée à 1,23% (**Nwaru et al., 2014**).

En Algérie, selon une enquête épidémiologique transversale menée en 2008 par Latreche auprès des cabinets spécialisés (Constantine, Skikda) a permis de réunir une population de 103 patients dont 39 sont présumés allergiques aux aliments. Les résultats des tests allergologiques réalisés font état de 13% d'hypersensibilités alimentaires IgE médiée et 39% d'hypersensibilité non allergique conformément à la nomenclature de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). L'aliment allergisant le plus représenté dans cette étude était l'œuf (10% des cas). Une étude transversale, plus récente, réalisée à Alger dans 63 établissements scolaires, a révélé une prévalence à 4,6% d'allergie alimentaire. Les allergènes en cause étaient les légumineuses 22%, le lait 15%, le poisson 12,5%, les fruits de mer 12,5%, les œufs 8% et les rosacées 8% (**Boudraa, 2015**).

### 5.3. Classement des allergies alimentaires

En dépit de l'immense diversité de l'alimentation humaine, relativement peu d'aliments sont responsables de la majorité des allergies alimentaires. Classiquement, on peut distinguer trois types d'allergènes :

-Allergène majeur : C'est un antigène purifié contre lequel au moins 50% des patients testés présentent des IgE spécifiques et qui donne des tests cutanés immédiatement positifs, à

une concentration très faible, chez au moins 90% des sujets ayant la maladie allergique en relation avec cet allergène.

-Allergène mineur : C'est quand l'antigène n'intéresse que 10% des sujets. L'allergène intermédiaire se situe entre ces deux chiffres.

-Allergène croisant : C'est lorsqu'ils deux allergènes ont une homologie fonctionnelle ou une homologie de structure très proche, qui est reconnue par les IgE lors de la réaction allergique. Les premiers allergènes croisant ont été décrits en Europe pour les allergies aux pollens d'arbres ou d'herbes croisant avec des allergies à des fruits ou des légumes (**Raffard, 2009**).

Actuellement, on classe généralement les allergies alimentaires selon l'importance des IgE dans la pathologie. Ainsi, il existe trois grands types d'allergies alimentaires : les allergies alimentaires IgE médiées, les allergies alimentaires non IgE médiées et les allergies alimentaires mixtes (**Tableau 2**).

Les allergies alimentaires IgE médiées sont les plus courantes et sont plus fréquentes chez les enfants qui souffrent généralement d'allergie au lait de vache, aux œufs, au soja et au blé tandis que les allergies persistantes qui se poursuivent à l'âge adulte concernent plutôt l'allergie à la cacahuète, aux noix, aux graines et aux fruits de mer. Elles se manifestent généralement par des démangeaisons de la gorge pouvant être accompagnées d'un gonflement des lèvres ou de cloques au niveau de la bouche, apparaissant quelques minutes après ingestion de fruits ou de légumes possédant une cross-réactivité avec le pollen allergisant (**Savage et al., 2016**).

Les allergies alimentaires non IgE médiées impactent majoritairement le tractus gastro-intestinal et n'impactent pas ou peu la peau ou les voies respiratoires. Elles affectent généralement les enfants en bas âge et disparaissent après 1 ou 2 ans. Elles se manifestent par des douleurs abdominales, des diarrhées et des vomissements, et le lait de vache est l'allergène majoritaire (**Nowak-Wegrzyn et al., 2017**).

Les allergies alimentaires mixtes sont caractérisées par des atteintes gastro-intestinales généralement accompagnées d'hyper-éosinophilie. On retrouve dans cette catégorie, l'œsophagite à éosinophiles, les gastroentérites à éosinophiles et les colites à éosinophiles par des reflux gastro-œsophagiens, des douleurs abdominales et des vomissements. On retrouve également dans cette catégorie des dermatites atopiques retardées associées à l'allergie alimentaire, qui se manifestent 6 à 48 heures après ingestion de l'allergène (**Rothenberg, 2004**).

**Tableau 2 :** Classification des allergies alimentaires, d'après (Yu *et al.*, 2016).

Sous-type	Age	Allergène	Symptômes
<b>Allergie alimentaire IgE médiée</b>			
	enfants>adulte	Lait, œuf, blé, soja, cacahuètes, noix, poisson, fruit de mer	Démangeaisons, urticaire, œdème de Quincke, douleurs abdominales, vomissement, diarrhées, sifflement
<b>Allergie alimentaire mixtes</b>			
Allergie alimentaire associée à la dermatite atopique	enfants>adulte	Lait, œuf, blé, soja, cacahuètes, noix, poisson, fruit de mer	Exacerbation de la dermatite atopique après ingestion d'un allergène
Cœsophagite à éosinophiles	Enfants et adulte	Lait, blé œuf, viande, soja et poulet	Vomissement, défaut de croissance, surcharge fécale, brûlures d'estomac
Autres désordres gastro-intestinal à éosinophiles	Enfants et adulte	Lait, œuf, blé, soja, noix, poisson, fruit de mer, viande	Douleurs intestinales variées
<b>Allergie alimentaire non IgE médiée</b>			
FPIES (food protein induced enterocolitis syndrome)	enfants	Lait, soja, rice, œuf, avoine	Vomissement, diarrhée, défaut de croissance
FPIP (food protein induced proctocolitis)	enfants	Lait, soja, blé, œuf	Saignements rectaux
FPE ( food protein enteropathy)	enfants	Lait, soja blé et œuf	diarrhée, défaut de croissance Malabsorption, stéatorrhée

#### 5.4. Types d'allergènes alimentaires

De nombreuses substances (végétale ou animale) peuvent être la cause d'une sensibilisation de l'organisme chez les sujets prédisposés et entraîner, lors des contacts répétés, des manifestations cliniques d'allergie.

##### 5.4.1. Allergènes d'animaux

La plupart des allergènes alimentaires d'origine animale sont retrouvés dans le lait de vache, les œufs et les poissons. Ces allergènes sont responsables des trois-quarts des allergies alimentaires de l'enfant et comporte essentiellement de glycoprotéine, très rarement de polysaccharides, et souvent en présence d'haptènes provenant de l'aliment lui-même, ou d'un additif autorisé, ou contaminant existant accidentellement (Sharma *et al.*, 2001). On distingue :

**-Les protéines du lait de vache :** L'allergie aux constituants du lait de vache est la plus fréquente chez le nourrisson mais elle peut s'observer à tout âge. Elle peut provoquer de simples troubles digestifs, de vomissements mais aussi de l'eczéma, de l'urticaire chronique, voir un grand choc anaphylactique (**Teissier et Madet, 2004**). Les allergènes du lait de vache se répartissent en deux groupes : les caséines (80%) et le lactosérum (20%) ( $\alpha$ -lactalbumine,  $\beta$ -lactoglobuline, sérumalbumine, lactoferrine). Les réactions allergiques sont principalement observées à l'égard de la  $\beta$ -lactoglobuline et de l' $\alpha$ -lactalbumine (**Morali, 2004**).

**-Les protéines des œufs:** L'œuf de poule regroupe un mosaïque de constituants protéiques responsables de la principale allergie alimentaire chez l'enfant âgé de moins de trois ans; la sensibilisation de l'enfant pouvant se produire pendant la grossesse ou par l'intermédiaire de l'allaitement (**Cant et al., 1986**). Les manifestations allergiques aux protéines de l'œuf peuvent être cutanées (urticaire, eczéma), respiratoires (asthme), voire systémiques (anaphylaxie). Le blanc d'œuf, plus allergisant que le jaune d'œuf, contient 23 glycoprotéines différentes dont quatre sont considérées comme des allergènes majeurs (ovomucoïde [Gal d1], ovalbumine [Gal d2], ovotransferrine [Gal d3] et lysozyme [Gal d4]), thermostables, excepté l'ovalbumine qui est thermo instable, ce qui explique la possibilité pour les patients monosensibilisés à l'ovalbumine de manger des œufs cuits (**Mairesse, 2002**).

**-Les protéines du poisson:** Le poisson est également un aliment à fort potentiel allergisant, en particulier les poissons de mer. L'activité allergénique siège dans les protéines, sarcoplasmiques (parvalbumines) qui représentent 20 à 30% du tissu musculaire du poisson. Elle est retrouvée habituellement dans les molécules volatiles (odeur de poisson ou vapeur de cuisson), et résiste totalement au chauffage (**Hamada et al., 2001**). Toutes les espèces de poisson contiennent des parvalbumines dont la structure est similaire : l'allergène majeur du cabillaud (Gad C1 ou protéine M) est ainsi commun dans la plupart des espèces, ceci explique la sensibilisation croisée importante entre les différentes espèces. Il existe cependant des monosensibilisations telles une allergie isolée à la sole ou une fausse allergie comme celle due au thon riche en histamine. Néanmoins, la mise en conserve de certains poissons (thon, saumon) réduit l'allergénicité. Enfin, on constate la survenue chez des patients porteurs d'une allergie alimentaire aux poissons une symptomatologie respiratoire et cutanée (urticaire aiguë), par l'inhalation d'odeurs ou de vapeurs de cuisson (**Mairesse, 2002**).



### 5.4.2. Allergènes végétaux

Les allergènes d'origine végétale se retrouvent dans quatre superfamilles sur la base de leurs homologies de séquence en lien avec la conservation de leur structure et leurs possibles fonctions biologiques: la superfamille des prolamines qui inclue notamment des protéines de stockage des céréales, les LTP (Lipid Transfer Proteins), les albumines 2S, les inhibiteurs d' $\alpha$ -amylase et de trypsines; la superfamille des cupines contenant les protéines de stockage des légumineuses et oléagineuses (**Tableau 3**).

Parmi les protéines allergisantes de plantes non polliniques, les plus communément étudiées, on cite deux exemples :

**-Les protéines du blé :** Le blé constitue un composant essentiel du régime alimentaire de nombreux pays, en premier lieu comme source de glucides et de calories. Certain nombre de ces protéines allergènes sont responsables des différentes formes d'allergies (dermatite, urticaire chronique et asthme allergique), notamment les inhibiteurs de l' $\alpha$ -amylase ou de la trypsine ou les protéines de transfert de lipides (PTL) du blé. Ces dernières dépendent de la voie d'exposition et des mécanismes immunologiques engendrés (**Teissier et Madet, 2004**). Le grain de blé contient 10 à 15 % de protéines, dont il y'a quatre groupes différents pouvant être dotés d'activité allergisante : les albumines, les globulines, les gliadines (40à 45%) et les gluténines (55à 60%). Les allergènes majeurs sont principalement les gliadines, qui sont, avec les gluténines, regroupées sous le terme de gluten. Les différentes classes de gliadines ( $\alpha$ -gliadines, w-5-gliadines) et les sous-unités gluténines ont été identifiées comme allergènes dans de nombreuses études sur l'allergie au grain de blé. Les gliadines  $\alpha$ - et w5-gliadines sont connus, selon de nombreuses études avoir été impliquées dans l'asthme professionnel du boulanger (**Battais et al., 2007**).

**-Les protéines de l'arachide :** L'allergie à l'arachide est un véritable problème de santé publique dans certains pays en raison de sa fréquence, de la sévérité des manifestations cliniques et de sa persistance. Cette allergie survient plus fréquemment chez les enfants, bien qu'elle se rencontre aussi chez l'adulte [14]. L'arachide est un aliment très riche en protéines (globulines, solubles dans les solutions salées, et albumines, hydrosolubles) qui sont uniquement dans la graine et non dans les autres parties de la plante. L'arachine et la conarachine sont les principales globulines de l'arachide et leurs sous-unités la viciline (Ara h 1) et l'albumine 2S conglutine (Ara h 2) sont extrêmement allergéniques et résistent à l'hydrolyse enzymatique notamment lors de la digestion l'hydrolyse enzymatique notamment lors de la digestion (**Burks et al., 1995**).

**Tableau 3 :** Principales superfamilles et familles d'allergènes d'origine végétale (Radauer et Breiteneder, 2007).

Super-familles	Familles	Principales sources	Exemples d'allergènes
Prolamines	Protéines de réserve des céréales	Céréales, Arachide, fruits à coques	Tri a 19 (w5-gliadin, Blé) Tri a 26 (LMW gluténines, Blé)
	LTP		Tri a 14 (Blé), Ara h 8 (cacahuète), Cor a 8 (Noisette) ...
	Albumine 2S		Ara h 2 (Cacahuète)
	Inhibiteurs $\alpha$ -amylase et trypsine		Tri a 20, 28, 29 (Blé)
Cupines	Globulines 11S, 12S	Légumineuses, Oléagineuses	Ara h 3 (Cacahuète)
	Globulines 7S		Ara h 1 (Cacahuète)
Profillines		Fruits, Légumes	Api g 4 (Céleri)
Bet v 1	PR-10	Fruits, Légumes	Mal d 1 (Pomme)

### 5.4.3. Autres allergènes

-*Fruits de mer (mollusques et crustacés)* : Les crustacés et mollusques peuvent être à l'origine de réactions diverses : allergies alimentaires vraies mais aussi fausses allergies alimentaires car, comme pour le poisson, ce sont généralement des aliments riches en histamine. Les principaux crustacés impliqués dans des réactions allergiques sont : la crevette, le crabe, la langouste, la langoustine, le homard ; les principaux mollusques : gastropodes (escargots), bivalves (huîtres, moule, palourde), céphalopodes (coquille Saint Jacques, calamar, poulpe, seiche). D'après des études réalisées sur ce sujet, des réactions anaphylactiques ont été rapportées après l'ingestion de gastéropodes et des céphalopodes le plus souvent chez des patients allergiques aux acariens, l'exploration allergologique se révélant positive soit avec les produits frais soit avec les extraits bouillis ou le jus de cuisson (Mairesse, 2002).

- *Amphibiens* : Si l'allergie à la grenouille est habituellement d'origine professionnelle sous forme de rhino-conjonctivite, asthme et allergie de contact, une réaction anaphylactique sévère a été décrite chez un enfant âgé de six ans après consommation de cuisses cuites de grenouilles avec positivité du test cutané et présence d'IgE spécifiques par dosage immunoenzymatique (ELISA) (Mairesse, 2002).

- *Additifs alimentaires* : Ils sont très répandus en raison d'une consommation croissante des produits transformés dans les sociétés. Les additifs les plus fréquents sont les colorants,

les conservateurs antiseptiques, les conservateurs antioxydants, les agents de texture (gélifiants, émulsifiants, épaississants), les arômes et édulcorants et les gélatines. Si les réactions indésirables aux additifs alimentaires sont largement rapportées dans la littérature, les réactions allergiques possibles sont très variées : elles sont généralement cutanées (urticaire), respiratoires (asthme), voire anaphylactiques (**Dutau, 2001**).

**-Médicaments :** Presque la plupart des médicaments ont un fort potentiel allergisant, et peuvent induire des réactions immuno-allergiques ou pseudo-allergiques. Les groupes le plus fréquemment en cause sont les antibiotiques qui s'avèrent responsables de la plus grande partie des incidents ou accidents allergiques, en particulier la famille des pénicillines qui viennent en tête. Les sulfamides constituent également une grande famille d'antibiotiques à l'origine de nombreuses réactions allergiques. La triméthoprime-sulfaméthoxazole bien qu'elle soit le médicament le plus utilisé en traitement, quelques incidents cutanés (prurit, urticaire) ainsi que des accidents graves (syndrome de Lyell) ont été signalés suite à son utilisation. Les anti-inflammatoires et antalgiques sont aussi responsables d'une grande part de réactions pseudo-allergiques. En outre, divers AINS (pyrazolés) peuvent entraîner des réactions immuno-allergiques cutanées (urticaire, érythème, polymorphe...) et surtout hématologiques graves, voire mortelles (agranulocytose, purpura thrombocytopénique) (**Perrin, 1998**).

## **5.5. Facteurs de risques des allergies alimentaires**

### **5.5.1. Les facteurs génétiques**

L'histoire familiale est l'un des déterminants majeurs de l'allergie alimentaire. Le pourcentage d'hérédité de l'allergie alimentaire varie, selon les études et les allergènes considérés, de 15 à 82 %. Les enfants ayant un parent allergique ont deux fois plus de risque de développer une allergie alimentaire que les enfants n'ayant aucun parent allergique. Si les deux parents sont allergiques, le risque est 4 à 6 fois plus élevé (**Annesi-Maesano, 2017**). L'environnement peut par ailleurs influencer sur la génétique. En effet, il a été rapporté que la prévalence de l'allergie alimentaire chez des enfants nés en Australie mais d'origine asiatique est 3 à 4 fois plus élevée que celle trouvée chez des enfants caucasiens nés en Australie. Paradoxalement, la prévalence des allergies est relativement peu élevée en Asie. Ces résultats démontrent donc que l'exposition à un nouvel environnement ou au contraire l'absence d'un environnement protecteur peut avoir une influence sur les prédispositions génétiques (**Koplin, 2015**).

### 5.5.2. Le sexe

L'influence du sexe est régulièrement observée. Ainsi, les phénotypes sévères de l'allergie à l'arachide sont plus fréquemment rencontrés chez les filles (**Cousin et al., 2017**). Au contraire, les allergies alimentaires multiples semblent plus fréquentes chez les garçons, alors que chez les adultes, les réactions anaphylactiques sont plus fréquentes chez les femmes (**Peters et al., 2015**).

Les études génétiques indiquent que les allergies alimentaires sont des maladies polygéniques impliquant potentiellement des dizaines de gènes. Une étude menée sur l'allergie alimentaire sur des enfants aux USA a identifié un variant génétique des gènes HLA-DR et HLA-DQ comme facteur de risque de l'allergie à la cacahuète. Par ailleurs, on sait depuis quelques années maintenant que les mutations délétères du gène de la filaggrine sont associées avec la prévalence de l'allergie, notamment celle à la cacahuète (**Hong et al., 2015**).

### 5.5.3. Le microbiote

Notre organisme est peuplé de plusieurs millions de bactéries vivant en symbiose et dont la diversité constitue un microbiote. L'absence de microbiote favorise le développement d'allergies. C'est ainsi que des chercheurs de l'institut Pasteur sont parvenus à expliquer ce phénomène et montrer comment le microbiote agit sur l'équilibre du système immunitaire, en démontrant que la présence de microbes bloque spécifiquement les cellules immunitaires responsables du déclenchement des allergies [15].

Des travaux effectués sur des humains ont mis en évidence l'association entre allergie et dysbiose du microbiote intestinal. Le microbiote des patients allergiques semble donc d

ifférent de celui des personnes saines (**Abrahamsson et al., 2012**). Une étude examinant la composition du microbiote intestinal sur 76 enfants à haut risque d'atopie a démontré que les enfants n'ayant pas développé de maladie présentaient une composition différente de ceux qui ont effectivement développé des allergies, et ce avant trois ans. Ces observations ont conduit les chercheurs à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'administration de pré et de probiotiques afin de stimuler le microbiote intestinal (**Kalliomäki et al., 2001**).

### 5.5.4. La période et la voie d'introduction des aliments

Jusqu'à récemment, les recommandations en matière de diversification alimentaire des nouveaux nés étaient de retarder le plus possible l'introduction des allergènes dans le régime

alimentaire. Aujourd'hui, cette vue change et il est de plus en plus admis que l'introduction précoce des allergènes protégerait le futur enfant contre le développement des allergies alimentaires (Toit *et al.*, 2016). De plus la sensibilisation aux allergènes alimentaires ne se fait pas uniquement par leur consommation mais aussi par d'autres voies d'exposition dont la peau. Il est aujourd'hui admis que la consommation précoce des protéines allergéniques induirait la tolérance orale alors que le contact cutané avec de faibles doses d'allergène induirait la sensibilisation. Par ailleurs, on sait aujourd'hui que les enfants souffrant de dermatite atopique ont un risque plus élevé de développer des allergies alimentaires (Amat *et al.*, 2015).

#### 5.5.5. Les facteurs alimentaires

Au cours des dernières décennies, notre régime alimentaire a beaucoup changé. Ces changements pourraient pour certains auteurs expliquer l'augmentation des maladies allergiques. Tout d'abord, le manque ou au contraire l'excès de vitamine D était associée à un risque plus élevé d'allergie alimentaire (Milner *et al.*, 2004). Au contraire, certaines études montrent que le manque de soleil et donc de vitamine D est derrière l'augmentation des allergies alimentaires (Vassallo et Camargo, 2010). Par ailleurs l'influence de l'obésité sur les allergies a également été étudiée. L'obésité induit un état inflammatoire général de l'organisme qui pourrait entraîner une augmentation du risque de développer des allergies alimentaires. Plus probablement le régime occidental riche en graisse serait une des causes de cette augmentation (Visness *et al.*, 2009).

### 6. Diagnostic des réactions allergiques

Le diagnostic des réactions allergiques est nécessaire pour identifier la molécule impliquée et pour mieux comprendre la physiopathologie de ces réactions afin de mettre en place des mesures préventives. Dans la majorité des cas, les incertitudes liées aux manifestations et à la rencontre avec l'aliment rendent nécessaires l'utilisation de tests complémentaires aux premières investigations cliniques. Il s'agit de l'étape biologique qui inclut des tests *in vivo* et des tests *in vitro* (Teste, 2011).

#### 6.1. Tests *in vivo*

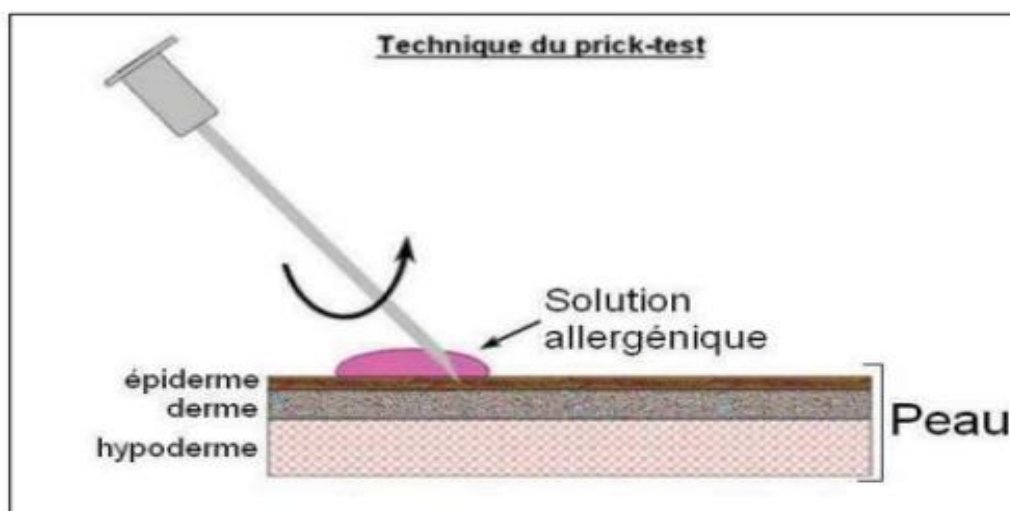
Lors des réactions immédiates typent urticaire ou anaphylactique, les pricks tests sont recommandés du fait de leur simplicité et leur rapidité. Ces tests visent à mettre l'allergène au contact de la peau afin de déceler les IgE tissulaires. Ils sont réalisés avec des extraits purifiés d'allergènes, on fait pénétrer l'allergène à l'aide d'une lancette dans l'épiderme (Fig. 10). Le

médecin va marquer la peau à l'aide d'un stylo, effectuer un contrôle positif (produit auquel tout le monde réagit) et un contrôle négatif (diluant seul pour vérifier que le patient ne réagit pas au diluant seul de l'allergène). Ensuite, des gouttes d'allergènes sont déposées sur la peau, puis laissées un peu pénétrées avec la lancette. Après 20 minutes, on lit le résultat de la réaction : une sensibilisation existe s'il y a une petite papule. La réaction disparaît dans l'heure qui suit. Avant d'effectuer ce test le patient doit bien évidemment avoir arrêté au préalable tout traitement antihistaminique (Averty, 2017).

## 6.2. Tests in vitro

Les tests in vitro sont complémentaires de ceux in vivo et permettent d'évaluer les médiateurs et les cellules impliqués dans la phase aiguë de la maladie ou d'identifier les molécules impliquées après la résolution de la maladie. Différents tests biologiques sont utilisés (Fig. 11) :

**-Dosage des IgE :** Le dosage d'IgE permet de détecter une réaction allergique IgE-dépendante ou immédiate. Ce test est assez spécifique mais il manque de sensibilité et n'est pas disponible pour la plupart des médicaments. A titre d'exemple, sa sensibilité est faible pour les  $\beta$ -lactamines (BL) (0-50%), variable pour les curares (44-92%) et élevée pour le cetuximab (68-92%). Il s'agit de test sérique où l'on met le sérum du patient en présence d'extrait allergique ou d'allergène précis. S'il existe une réactivité entre le sérum du patient et l'allergène le test est considéré comme positif (Torres et al., 2017).

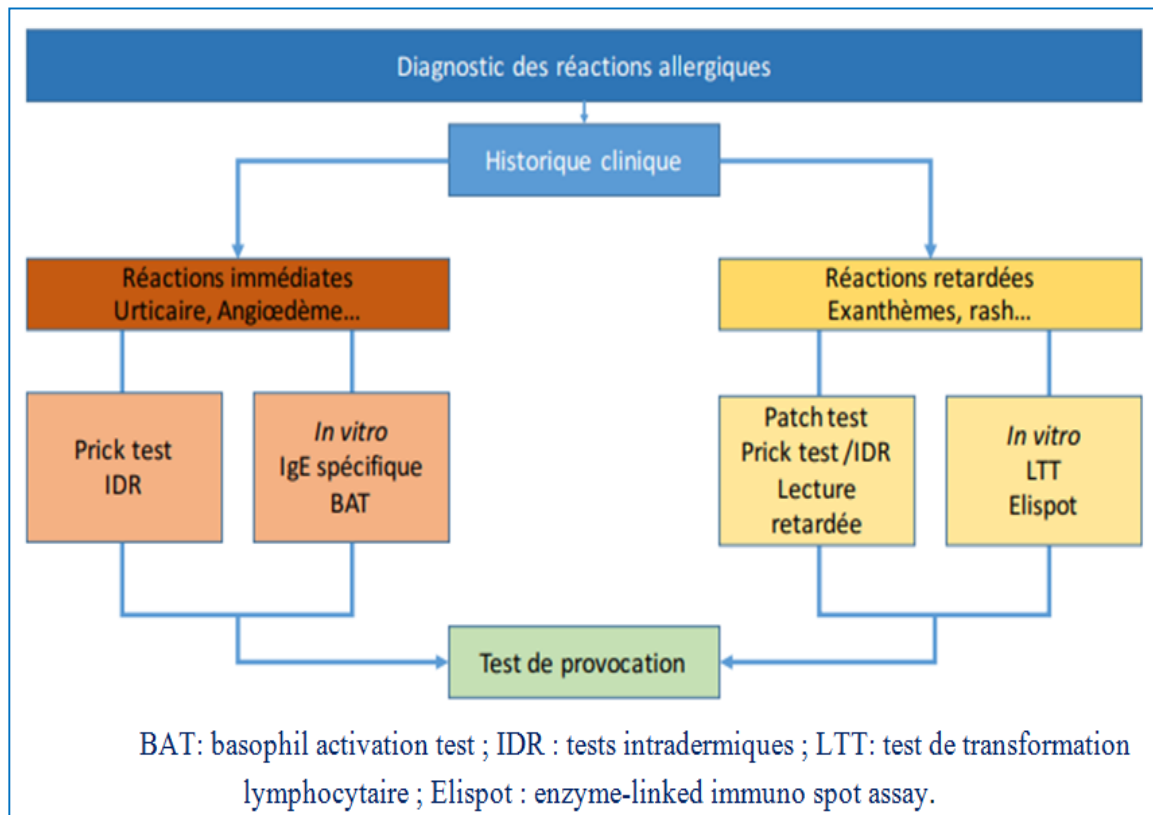


**Figure 10 :** Illustration de pricktest (Averty, 2017).

**-Dosage des cellules sensibilisées :** Des tests cellulaires sont aussi utilisés et requièrent au préalable une stimulation in vitro par les molécules soupçonnées être à l'origine des

réactions allergiques tels que les tests d'activation (CD69, Elispot enzyme-linked immunospot assay) et de prolifération lymphocytaire (LTT: lymphocyte transformation test, CFSE: Carboxyfluoresceinsuccinimidyl ester) ou les tests d'activation des basophiles (dégranulation et expression de CD63/CD203c et/ou libération d'histamine). Ce dosage est basé sur l'isolement des basophiles et la mise en contact de ces cellules avec des IgE spécifiques des allergènes mais cette technique est coûteuse et moins développée, et elle reste pour l'instant dépendante à un test préliminaire, le TPO (test de provocation oral). Mais dans l'avenir, ce test pourrait être le seul test biologique qui permettrait de faire la différence entre une sensibilisation et une allergie vraie, et ainsi de différencier réellement les patients tolérants des patients allergiques (Averty, 2017).

**-Dosage des médiateurs :** La tryptase et l'histamine sont deux médiateurs chimiques de nature glycoprotéique, sécrétés respectivement par les mastocytes et les basophiles, et peuvent être retrouvés dans le sérum dans quelques heures (de 2 à 3h) qui suivent une réaction anaphylactique. Le dosage qui doit être réalisé habituellement dans les 60 à 90 minutes après la réaction de ces médiateurs, est surtout utilisé lors des réactions immédiates (Torres et al., 2017).



**Figure 11 :** Récapitulatif des tests appliqués dans le diagnostic des réactions allergiques, d'après (Mayorga et al., 2016).

## 7. Traitement et prévention de l'allergie alimentaire

Le traitement de l'allergie alimentaire comporte trois volets : le traitement d'urgence des manifestations allergiques (éviction), le traitement de fond par induction de tolérance ou immunothérapie (Immunothérapie orale) et le traitement préventif (La prévention par les probiotiques et les prébiotiques).

### 7.1. L'éviction

Il n'y a pas aujourd'hui de véritable traitement à l'allergie alimentaire. L'éviction reste le seul réel traitement avec l'emploi des antihistaminiques et, en cas de manifestations sévères ou d'évolution rapide, sur l'administration d'adrénaline en intramusculaire, suivie d'une surveillance sur 24 heures en milieu hospitalier (**Bidat, 2006**).

L'adrénaline peut annuler l'effet d'un œdème, de l'urticaire, de la broncho-constriction ou de l'hypotension en quelques minutes si elle est prise à temps. Un traitement rapide moins de 6 minutes après ingestion avec de l'adrénaline est en effet plus efficace qu'une prise 20 minutes après ingestion de l'allergène (**Ho et al., 2014**).

Cependant l'éviction ne représente pas un traitement curatif et le patient s'expose à un risque non négligeable d'ingérer accidentellement l'allergène. Par ailleurs, la gestion du traitement d'éviction est lourde et selon l'allergène, il peut être difficile à respecter. Ces dernières années, l'émergence de nouvelles thérapies spécifiques ou non de l'allergène permettent d'entrevoir des solutions différentes du régime d'éviction (**Luyt et al., 2016**).

### 7.2. L'immunothérapie orale

L'immunothérapie représente aujourd'hui un progrès majeur dans le traitement des allergies car il permet aux patients d'ingérer de faibles doses de l'allergène sans prendre de risque ou d'empêcher une réaction qui pourrait être mortelle après une ingestion accidentelle (**Yu et al., 2016**). Le premier essai clinique de désensibilisation par immunothérapie orale a été publié en 2005 ; les patients recevaient alors de faibles doses de noisette par voie sublinguale. Depuis cet événement, de nombreux patients ont pu prendre part à des essais d'immunothérapie orale au sein des hôpitaux (**Enrique et al., 2005**).

Un autre type d'immunothérapie utilisant des peptides a également été employé. En effet, afin d'éviter les manifestations cliniques souvent observées chez de nombreux patients au cours de la désensibilisation par des extraits allergéniques, l'idée d'utiliser de petits



peptides correspondant aux épitopes reconnus par les lymphocytes T a été proposée et a permis l'obtention de résultats encourageants (**Larché, 2007**).

### 7.3. La prévention par les probiotiques et les prébiotiques

S'il est encore aujourd'hui compliqué de traiter les allergies alimentaires, c'est bien vers la prévention qu'il faut se tourner afin d'empêcher leur apparition. Plusieurs essais cliniques ont ainsi étudié l'effet des probiotiques et des prébiotiques sur le développement des allergies. Les probiotiques sont un ou un mélange de plusieurs micro-organismes vivants qui, ingérés par un hôte, améliorent sa santé en agissant sur les propriétés de la flore microbienne. Les bactéries du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les probiotiques les plus connus et les plus utilisés en industrie agro-alimentaire (**Gibson et al., 2017**).

L'administration orale de probiotique (*lactobacillus plantarum*) protège des bactéries pathogènes et stimule le système immunitaire et diminue également le développement des lésions cutanées dans un modèle de dermatite atopique spontanée sur des souris NC/Nga (**Kim et al., 2015**). Chez l'humain, des probiotiques (*Lactobacillus GG*) ont été donnés en périnatal aux mères allergiques et à leurs enfants 6 mois après la naissance. La prévalence de l'eczéma dans le groupe d'intérêt a alors diminué de moitié (23% contre 46% pour le groupe placebo) (**Kalliomäki et al., 2001**). Une autre étude a analysé l'incidence de l'administration de probiotique (*lactobacillus rhamnosus*) dans un essai d'immunothérapie orale à la cacahuète chez des enfants de 10 ans. Le groupe traité (cacahuète + probiotique) a présenté une réduction des réponses après test cutané (skin prick test) à la cacahuète, une diminution du taux d'IgE spécifique de la cacahuète et une augmentation du taux d'IgG4 (**Tang et al., 2015**).

En revanche, les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires non digestibles qui exercent un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou de plusieurs espèces bactériennes déjà établies dans le colon, et ainsi améliorent la santé de l'hôte. Les seuls composés réellement reconnus comme prébiotiques sont l'inuline, la lactulose et les galacto- et fructo-oligosaccharides.

Plusieurs études ont montré que la supplémentation en prébiotiques chez l'homme ou chez la souris protège contre le développement des allergies (**Gibson et al., 2017**). En effet, une étude faite sur 259 enfants à risque d'atopie a montré que la supplémentation en galacto et fructo-oligosaccharides durant les 6 premiers mois de la vie diminue la prévalence de la dermatite atopique (**Arslanoglu et al., 2008**). Chez la souris, la supplémentation en

prébiotiques (oligosaccharides et inuline) des mères gestantes et/ou durant l'allaitement réduit la sensibilisation et le développement d'allergie alimentaire à l'ovalbumine et au blé chez les souris (Hogenkamp et al., 2015).

#### 7.4. Les traitements actuels

Bien que la majorité des asthmes sont aujourd'hui bien contrôlés par des traitements standards (les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires bronchiques), un nombre important (de 5 à 10%) des patients restent encore mal contrôlés. Les asthmes dits sévères, traités par une corticothérapie lourde possèdent des effets secondaires indésirables. En plus, le développement de larges cohortes et de l'analyse en cluster, a permis l'émergence de différents phénotypes d'asthmes non contrôlés malgré un traitement de fond administré à forte dose (Global Atlas of Asthma, 2013). Cela a incité la recherche de nouveaux traitements basés sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux (les anti-IgE ou Omalizumab) (Tableau 4). On distingue essentiellement les anti- Interleukines (anti- IL) suivants :

**-L'anti-IL-5 :** Le premier essai clinique utilisant un anti IL-5 fut conduit en 2000 sur 24 hommes asthmatiques. Le traitement, donné par voie intraveineuse, a montré une diminution du taux d'éosinophiles totaux dans les crachats jusqu'à 4 semaines après le traitement, en réponse à un test de provocation par l'allergène (Leckie et al., 2000). Une autre étude a confirmé plus tard l'efficacité de l'anti IL-5 sur la réduction des exacerbations de l'asthme et les expectorations, ainsi qu'une amélioration du VEMS 8 semaines après injections du traitement chez 20 patients asthmatiques (Nair et al., 2009).

**-L'anti-IL-13/IL-4 :** Deux anticorps monoclonaux bloquant à la fois les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, développés et commercialisés sous le nom Dupilumab, ont été testés dans plusieurs essais cliniques chez des patients présentant des asthmes modérés à sévères. Le Dupilumab donné par voie sous-cutanée a permis une réduction des exacerbations et une amélioration de la fonction pulmonaire ainsi qu'une réduction du taux de cytokines de types TH2 (Wenzel et al., 2013).

**-L'anti-IL-17 :** L'anticorps monoclonal anti IL-17, Brodalumab aujourd'hui commercialisé dans le traitement du psoriasis a été testé dans l'asthme. L'essai clinique n'a cependant pas été concluant et aucune différence n'a été montrée dans la population générale de l'étude. En revanche, à cause de la grande hétérogénéité de l'asthme, plusieurs clusters peuvent se dégager d'une même population de patients asthmatiques. Ainsi, les auteurs observent une amélioration du score de contrôle de l'asthme et du VEMS seulement

dans le cluster de patients présentant une réversibilité importante après test aux bronchodilatateurs (32.8%) (**Busse et al., 2013**).

**Tableau 4** : Anticorps monoclonaux introduits comme immunothérapie chez les asthmatiques [16].

Anticorps	Industrie pharmaceutique	Cible
Omalizumab	Genentech/Roche/Novartis	Anti IgE
Mepolizumab	GlaxoSmithKline	Anti IL-5
Benralizumab	MedImmune/AstraZeneca	Anti IL-5R $\alpha$
Reslizumab	Teva Pharmaceutical Industries	Anti IL-5
Lebrikizumab	Genentech/Roche	Anti IL-13R $\alpha$
Tralokizumab	MedImmune/AstraZeneca	Anti IL-13R $\alpha$
Dupilumab	Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi	Anti IL-4R $\alpha$ et IL-13R $\alpha$
Brodalumab	Amgen	Anti IL-17

**DEUXIEM CHAPITRE**  
**L'ASTHME**

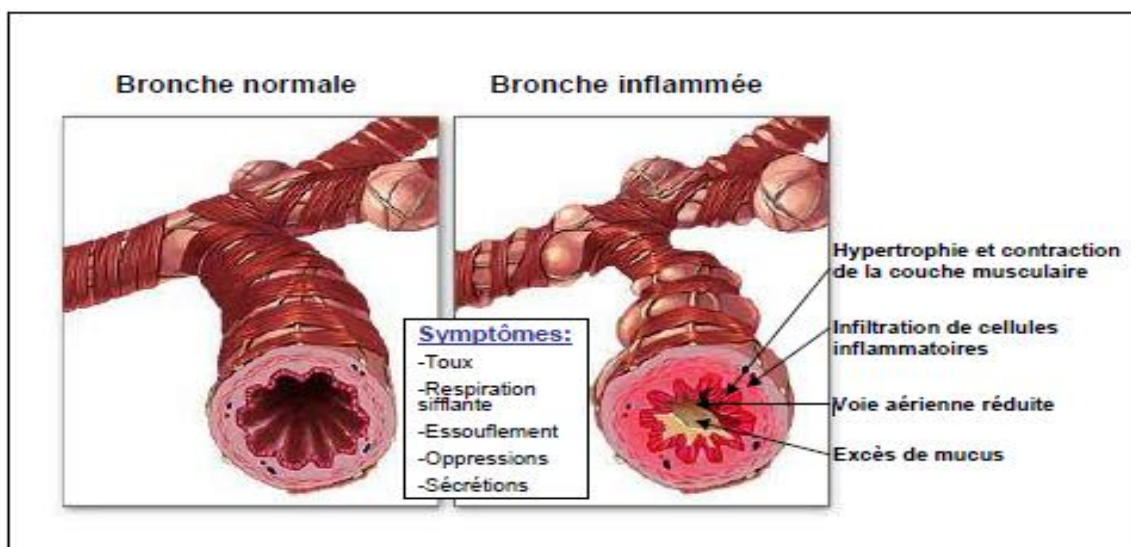
## CHAPITRE II : L'ASTHME

## 1. Définition et physiopathologie de l'asthme

## 1.1. Définition et symptômes

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des voies aériennes dans laquelle de nombreuses cellules et éléments cellulaires jouent un rôle dans son développement et l'expression de ses caractéristiques cliniques, physiologiques et pathologiques. L'asthme se caractérise par une association d'un bronchospasme qui touche les muscles lisses et tout l'arbre trachéo-bronchique et d'une inflammation bronchique : œdème pariétal et une hypersécrétion muqueuse, accompagnée souvent d'une desquamation épithéliale à l'origine des bouchons muqueux [17].

L'inflammation chronique due à l'asthme cause une hyperréactivité des voies aériennes qui conduit à des épisodes répétés de sifflements, dyspnée, oppression thoracique et toux, particulièrement la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont habituellement associés à une obstruction bronchique réversible spontanément ou sous traitement [18]. L'inflammation bronchique est donc l'anomalie de base de l'asthme. Si elle n'est pas précocement et efficacement combattue, elle peut entraîner un remodelage des voies aériennes caractérisé par le dépôt de collagène sous la membrane basale, l'hypertrophie des cellules productrices de mucus, la perte des cellules épithéliales ciliées ainsi que l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules musculaires lisses. Il en résulte une nouvelle anatomie bronchique qui génère une gêne à l'écoulement de l'air et une augmentation de l'hyperréactivité bronchique (HRB) (Fig. 12) (Chakir et al., 2003).



**Figure 12 :** Représentation de l'état des bronches et symptômes observés chez un sujet asthmatique [19].

## 1.2. Facteurs de développement et d'expression de l'asthme

L'apparition et la progression de l'asthme résultent d'une interaction complexe entre les facteurs génétiques et les expositions environnementales (**Tableau 5**). Les facteurs environnementaux interagissent avec les facteurs génétiques et influencent le développement de la maladie. Chez certains individus, la stimulation environnementale conduira au développement de l'allergie et de l'asthme alors que, chez d'autres individus, cette stimulation entraînera une réponse immune protectrice (tolérance) contre la maladie [17].

### 1.2.1. Facteurs liés à l'hôte

L'asthme a une composante génétique et plusieurs gènes semblent incriminés dans la pathogénie de l'asthme. Les recherches se développent actuellement vers l'étude des allergènes spécifiques (atopie) et sur l'expression de l'hyperréactivité bronchique. L'atopie apparaît comme le plus puissant des facteurs pré-disposants identifiables de l'asthme. Les manifestations de l'atopie étant plus fréquentes dans certaines familles et pas dans d'autres, ont suggéré l'existence d'une origine génétique (**Çalışkan et al., 2013**).

Par ailleurs, l'obésité est incriminée comme facteur de risque, car certains changements hormonaux telle l'augmentation de la leptine et la réduction de l'adiponectine, pourraient jouer un rôle dans l'inflammation des voies respiratoires liée à l'asthme. Avant l'âge de puberté, le risque d'avoir l'asthme est plus important chez les garçons que chez les filles, mais après la puberté, le risque augmente proportionnellement avec l'âge chez les femmes (**Devouassoux, 2017**).

### 1.2.2. Facteurs environnementaux

Il est évident que les facteurs génétiques ne peuvent seuls expliquer l'augmentation rapide et sélective de la prévalence de l'asthme et de l'allergie dans les pays développés au cours des dernières décennies. Pour mieux comprendre ce phénomène, il faut se pencher sur les facteurs environnementaux qui ont changé drastiquement et rapidement. Les études de cohortes à la naissance ont montré que la sensibilisation aux allergènes d'acariens, de squames de chat, de chien et d'*Aspergillus* sont des facteurs de risque indépendants de symptômes asthmatiques chez les enfants jusqu'à trois ans. Toutefois, la relation entre l'exposition aux allergènes et la sensibilisation chez les enfants n'est pas simple. Il dépend des allergènes, de la dose, de la durée d'exposition, de l'âge des enfants, et probablement aussi de la génétique (**Hogaboam et al., 2005**). Pour les cas concernant des allergènes d'animaux domestiques, certaines études épidémiologiques ont constaté que l'exposition précoce à ces animaux peut protéger un enfant contre une sensibilisation allergique ou le développement de l'asthme,

mais d'autres suggèrent que l'exposition peut augmenter le risque de sensibilisation allergique (**Gern et al., 2004**).

Plusieurs substances dont l'origine est diversifiée sont aussi impliquées dans les différentes formes d'asthme professionnel. Ces substances comprennent de très petites molécules telles que les isocyanates, irritants qui peuvent causer une hyperréactivité bronchique, les agents chimiques ou des produits biologiques végétaux et animaux qui stimulent la production d'IgE, mais aussi la pollution atmosphérique (gaz, fumée, dioxyde de soufre, particules en suspension et aérosols acide) qui joue un rôle important dans l'aggravation de la maladie, et dont les principales sources sont les foyers fixes de combustion, les usines d'incinération des déchets et le trafic automobile (**Nicholson et al., 2005**). Dans les pays les plus développés, la pollution urbaine est un des facteurs expliquant l'augmentation importante de la prévalence de l'asthme. En effet, des études montrent que les enfants vivants entre 100 et 500 mètres des zones de trafic routier ont plus de risque de développer de l'asthme contrairement à ceux dont les habitations sont éloignées (**Guarnieri et Balmes, 2014**). D'autre part, le rôle de l'alimentation dans le développement de l'asthme a également fait l'objet de nombreuses études. En général, les données révèlent que les nouveau-nés nourris au lait de vache ou avec des protéines végétales ont une incidence plus élevée de respiration sifflante dans leur petite enfance par rapport à ceux nourris au lait maternel [20].

**Tableau 5 :** Facteurs influençant le développement et l'expression de l'asthme chez les enfants (**Miller et al., 2014**).

FACTEURS DE RISQUE DE L'HOTE	FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Genetique, par exemple,</li> <li>- Genes predisposes a l'atopie</li> <li>- Genes predisposes a une hyperreactivite bronchique</li> <li>- Obesite</li> <li>- Sexe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergènes</li> <li>- L'exposition aux allergènes extérieurset surtout intérieurs</li> <li>- Infections (principalement virales)</li> <li>- Sensibilisants professionnels</li> <li>- Fumée de tabac</li> <li>- Pollution de l'air extérieur/intérieur</li> </ul>

### 1.3. Les phénotypes d'asthme

#### 1.3.1. L'asthme extrinsèque (allergique)

L'asthme extrinsèque est un mode de réponse du système immunitaire vis-à-vis des agressions de l'environnement dues aux allergènes extérieurs, exemples les pollens, les poils d'animaux, la poussière, ainsi que certains aliments (contenant notamment des sulfites) et médicaments. Cet asthme est généralement associé à d'autres maladies atopiques comme la rhinite allergique ou la dermatite atopique. Il est caractérisé par une forte réponse de type TH2 (Lymphocytes de phénotype T helper 2), une hyper-éosinophilie bronchique avec un niveau élevé d'IgE qui se manifeste par une libération de substances chimiques comme l'histamine qui provoquent une inflammation des muqueuses et un rétrécissement important de la lumière bronchique (broncho-constriction). Il est également caractérisé par une hyperplasie des cellules productrices de mucus, une altération globale de l'épithélium bronchique et une hypertrophie des cellules musculaires lisses (Agache *et al.*, 2012).

#### 1.3.2. L'asthme intrinsèque (non allergique)

C'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, mais qui est déclenché par d'autres stimuli due aux infections nasales et broncho-pulmonaires, virales ou bactériennes, l'inhalation des substances irritantes, froid, stress, etc. Les symptômes sont les mêmes que dans l'asthme allergique : les patients réagissent par de spasmes bronchiques et une hypersécrétion bronchique ainsi qu'une dyspnée sifflante, toux et oppression dans la poitrine. Il est également caractérisé par une réponse de type TH2 et une hyper-éosinophilie, et est défini par l'absence de tests cutanés positifs et d'IgE sériques spécifiques pour des aéro-allergènes [20].

### 1.4. Facteurs déclenchants et favorisants

L'apparition de l'asthme est fortement associée à des facteurs de risque génétiques ou environnementaux. On distingue :

#### 1.4.1. Les facteurs pré-disposants

L'asthme n'est pas une maladie mono-génique et les gènes impliqués sont nombreux et loin d'être identifiés. Cependant la génétique de l'asthme reste un domaine de recherche en progression constante. Néanmoins, certains de ces gènes conditionnent l'existence de l'hyperréactivité bronchique, tandis que d'autres interviennent dans la détermination du caractère particulier de l'inflammation bronchique de type TH2.



L'implication du caractère héréditaire de l'asthme dans la transmission de l'asthme est cliniquement acceptée. En effet, pour un enfant, le risque est de 10% en l'absence d'antécédents parentaux d'asthme, mais il augmente à 25% lorsque l'un des deux parents est atteint et dépasse largement 50% si les deux parents sont asthmatiques (**Didier et al., 2006**). De plus, les populations possédant un patrimoine génétique semblable peuvent présenter un taux d'asthme très différent en fonction de leur lieu de résidence. Par exemple, la population rurale de Chine possède un taux très faible d'asthme (1,25%) tandis qu'à Pékin, à tout juste 200 km, la prévalence de l'asthme est de 3,68% (**Zhu et al., 2015**).

#### 1.4.2. Les facteurs allergiques

Les crises ou les exacerbations d'asthme peuvent être favorisées ou aggravées par une stimulation d'allergènes dont la nature est variée et qui ne sont pas toujours identifiables :

- Pollens et graminées sont les plus fréquents dans les allergies respiratoires.
- Acarions de la poussière dont *Dermatophagoide spteronysinus*, *Dermatophagoides farinae* et *Blomiatropicalis*, qui occupent la deuxième place avec une fréquence de 44%. Ils sont responsables de 65 à 90% des asthmes de l'enfant selon les pays.
- Allergènes portés par les animaux viennent en troisième rang : phanères de chats en particulier, de rongeur, etc.
- Moisissures et levures : *Aspergillus* surtout, sont associés à une augmentation de l'ordre de 50% des symptômes. Une exposition à long terme augmente l'apparition d'un asthme de l'ordre de 30 à 70% (**Wallaert et al., 2014**).
- Allergènes de l'asthme professionnel, liés à des causes et conditions attribuables à l'environnement professionnel plutôt qu'à des stimuli rencontrés en dehors du travail (poussières de bois, farines de blé, produits irritants et toxiques).
- Aliments allergènes qui pourraient être des facteurs déclenchants, notamment les conservateurs et les colorants, exemples sulfites (E220, E228) fréquemment utilisés comme conservateurs alimentaires ou médicamenteux (**Planquette, 2014**).

#### 1.4.3. Les facteurs non allergiques

L'asthme peut être déclenché ou aggravé par de nombreux facteurs non allergiques dépendant de l'âge, l'état de santé et les mesures hygiéniques de la personne allergique ainsi que de son mode de vie :

- Le tabagisme : Il est en fait un des facteurs d'aggravation supplémentaire de l'asthme et peut entraîner des répercussions sur la vie quotidienne plus importante que chez les non-fumeurs. Il aggrave l'inflammation des poumons et accélère l'évolution vers l'insuffisance respiratoire

comme le cas d'emphysème (dilatation excessive et permanente des alvéoles pulmonaires, avec rupture de leur croissance) [21]. Le tabagisme actif est responsable d'une augmentation des IgE sériques, alors que le tabagisme passif accroît l'incidence et la sévérité de l'asthme chez les enfants exposés [22] (**Fig. 13**).

-La pollution atmosphérique : Des études écologiques ont mis en évidence un lien entre l'exacerbation de l'asthme et la pollution. Elles estiment que l'exposition à des concentrations élevées de particules en suspension dans l'air, exemples : l'ozone (O<sub>3</sub>), dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et les particules d'un diamètre inférieur à 10 micromètres augmente le risqué'hospitalisation des personnes allergiques (**Margaux, 2015**) (**Fig. 14**).

-Facteurs psychologiques : Toutes les émotions dont la surexcitation, le fou rire mais encore le stress peut déclencher des crises. Le mauvais état psychologique du patient provoque des exacerbations fréquentes (**Claudie, 2016**).

-Les infections respiratoires : Les infections respiratoires peuvent engendrer une exacerbation chez les patients asthmatiques ou encore contribuer dans le développement initial de l'asthme (**Jared et al., 2014**).

-Le reflux gastro-œsophagien : Il est défini comme un passage alimentaire ou liquidien par fausse route au niveau des bronches, et est également source de bronchospasme. C'est en tout cas un facteur aggravant à rechercher systématiquement dans l'asthme, car il peut être rencontré chez un à deux tiers des asthmatiques (**Lavergne, 2001**).



**Figure 13 :** Troubles respiratoires chez les fumeurs actifs et passifs.



**Figure 14:** Pollution atmosphérique.

## 1.5. Mécanismes de l'asthme

### 1.5.1. L'infiltrat cellulaire

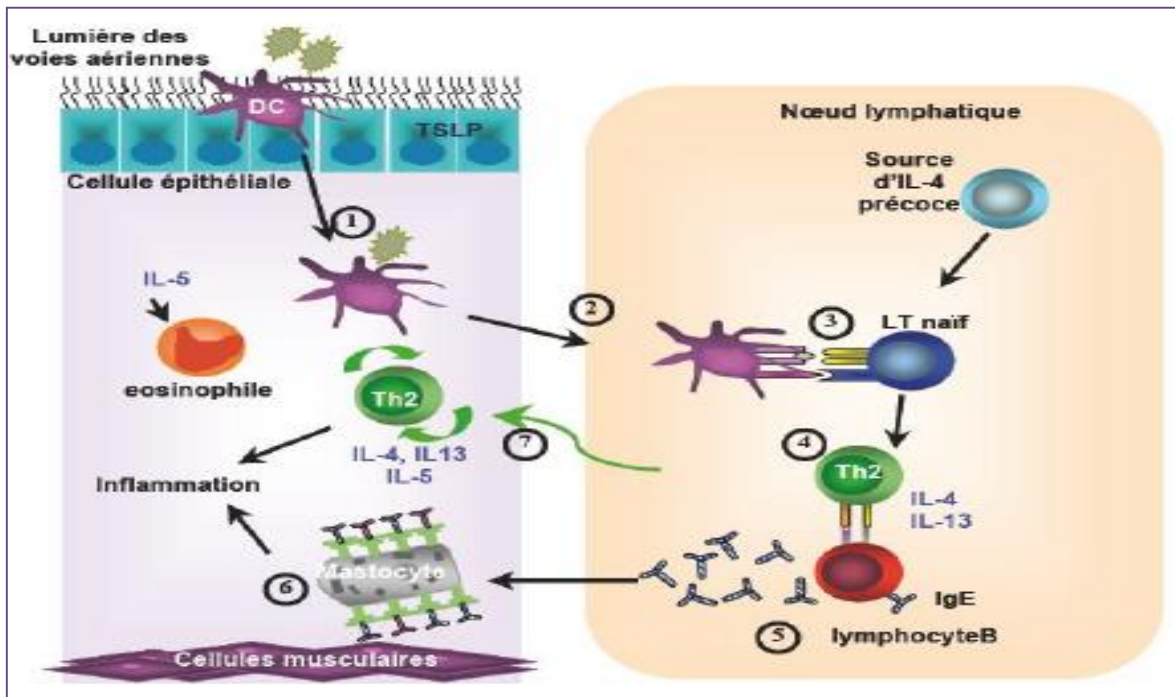
Le mécanisme de l'asthme allergique suit les mêmes étapes que le mécanisme de l'allergie alimentaire. Il débute par la sensibilisation des lymphocytes à un allergène aéroporté, capturé par des cellules présentatrices d'antigène telles que les cellules dendritiques, localisées au niveau du sous épithélium muqueux. Ces cellules ont la capacité de digérer les antigènes afin de les fragmenter en peptides courts, qui seront présentés par la suite dans le contexte du CMH aux récepteurs TCR et BCR des LT et LB. 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'IL4, l'IL-5, et l'IL-13) jouant un rôle important dans la division et la différenciation (activation) des LB producteurs d'IgE spécifiques. 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**).

La réexposition au même allergène induit une rapide exacerbation des réponses pulmonaires inflammatoires en respectant plusieurs phases (**Fig. 15**) :

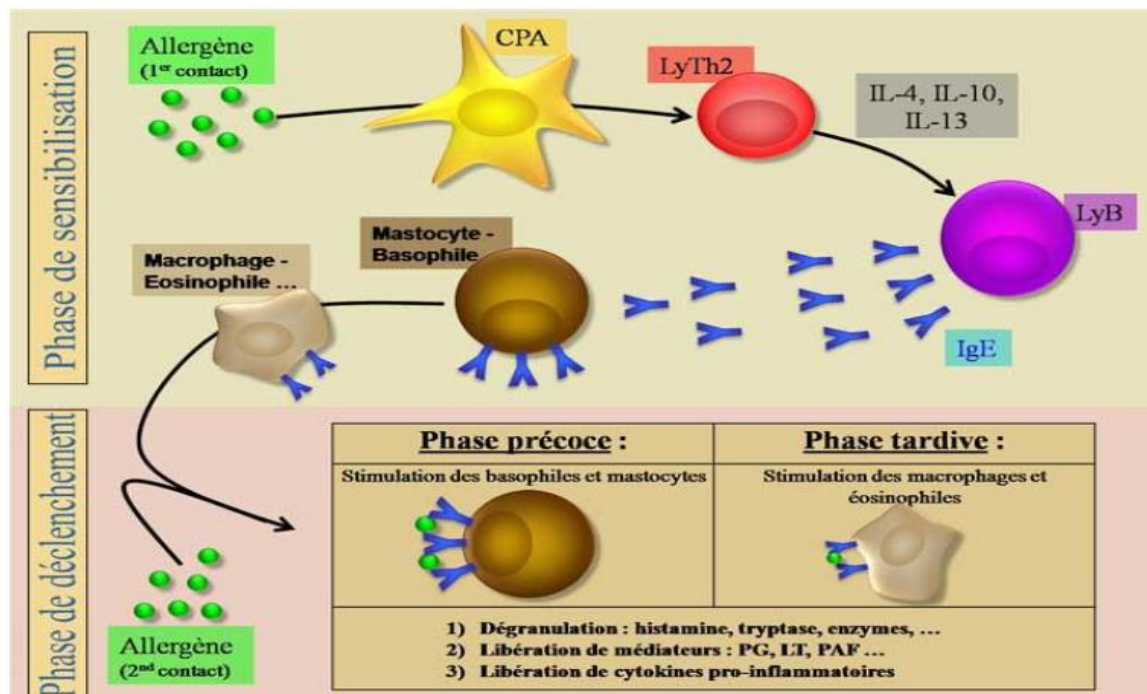
-La phase précoce de la réponse arrive très rapidement: c'est la conséquence directe de la dégranulation mastocytaire et la libération de nombreux médiateurs chimiques (leucotriènes, histamines, cytokines, cystéines) qui seront impliqués dans le système nerveux autonome cholinergique à l'origine de la contraction des muscles lisses, donc de la broncho-constriction expliquant la survenue de la toux, en entraînant une vasodilatation, un œdème bronchique ainsi qu'une hypersécrétion de mucus (**Holgate, 2012**).

-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 Protein (MBP), Eosinophile 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.16**). 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 15 :** Phase de sensibilisation à l'allergène dans les voies respiratoires (Galli et al., 2008).



**Figure 16 :** Libération des médiateurs lors de la physiopathologie de l'asthme (Nédélec, 2012).

### 1.5.1.1. Réponse de type TH2

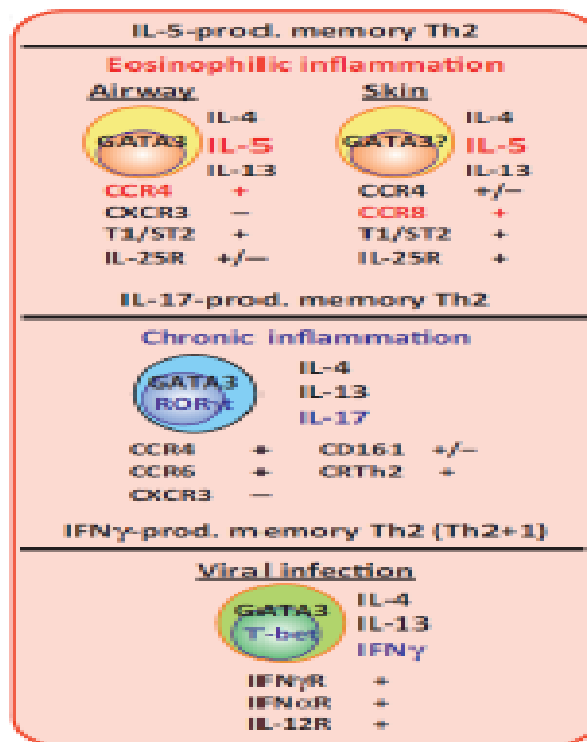
Le paradigme Th2 dans l'allergie s'est installé devenant progressivement le dogme Th2 selon lequel l'ensemble des pathologies allergiques peut s'expliquer uniquement par la différenciation des lymphocytes T spécifiques de l'allergène en lymphocytes producteurs d'IL-4, d'IL-13 et d'IL-5. Il apparaît cependant que ce simple fait n'est pas uniquement à l'origine de réactions inflammatoires relativement complexes et variées (**Mamessier et al., 2005**).

Les lymphocytes Th2 sécrètent les cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 sous la dépendance du facteur de transcription GATA3. 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 (VascularCell Adhésion 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**) (**Fig.17**).

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 quant à elles un rôle dans l'inflammation chronique et sont identifiées comme une population cellulaire CCR6<sup>+</sup> et CRTH2<sup>+</sup> (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes) dans les voies respiratoires. Enfin, les cellules Th2 qui produisent l'IFN- $\gamma$  (Th2<sup>+</sup>) jouent un rôle important dans la protection contre les infections virales et sont générées par stimulation avec l'IFN- $\gamma$  de type I. De plus, il existe d'autres cellules Th2 mémoires dites «hybrides» cruciales dans les mécanismes des pathologies allergiques (**Walsh et Mills 2013**).

### 1.5.1.2. Les T régulateurs dans l'asthme

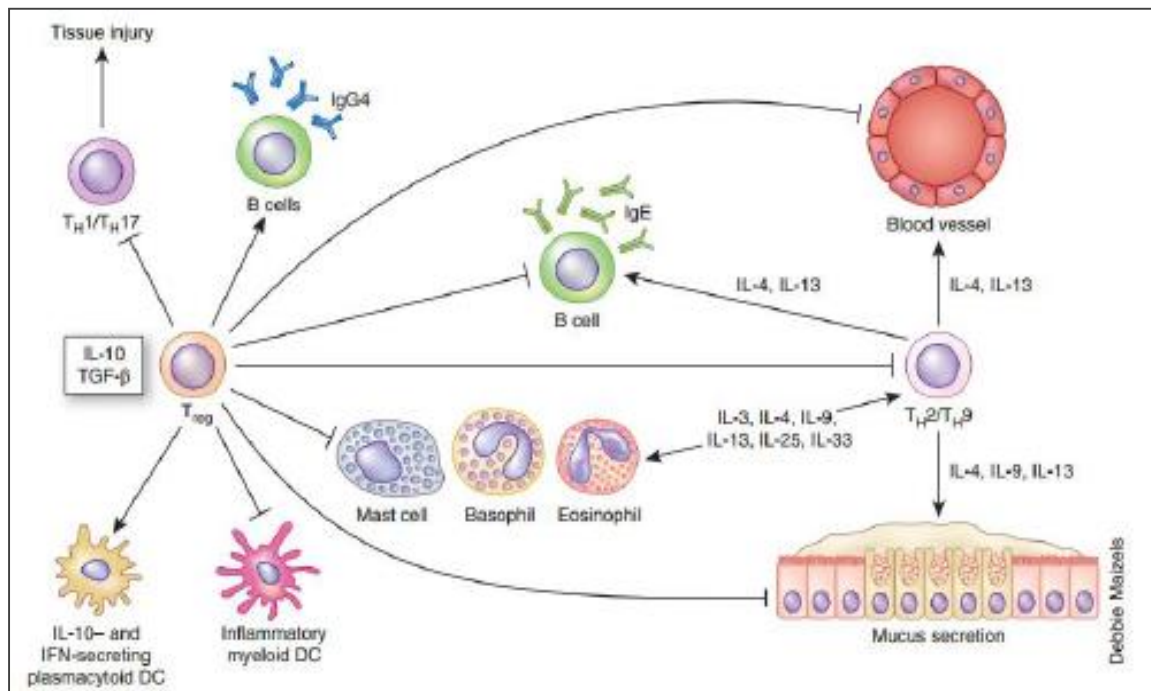
Le terme de cellules régulatrices se réfère aux cellules qui contrôlent ou suppriment activement les fonctions d'autres cellules. Les lymphocytes T régulateurs (Treg) contrôlent le développement des maladies auto-immunes et le rejet d'organes transplantés mais ils jouent également un rôle important dans le contrôle de l'asthme et de l'allergie. L'identification des cellules Treg repose sur l'expression d'antigènes de surface (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) et sur leur production d'interleukine 10 (IL-10) et/ou de TGF- $\beta$  (**Hartl et al., 2007**).



**Figure 17 :** Diversité des cellules Th2 mémoires et sous-ensembles de cellules Th2 mémoires productrices de différentes cytokines (Endo et al., 2014).

Dans une première étude, il a été démontré que le transfert adoptif de Treg générés à partir de cellules T CD4+ naïves in vitro en présence de TGF-β, induit la suppression de l'asthme allergique aux acariens chez la souris. Cependant même si les Trég sont des cellules importantes dans la suppression de l'inflammation dans l'allergie chez la souris, des résultats contradictoires ont été soulevés chez l'homme. En effet, chez les patients asthmatiques le nombre de Treg retrouvés dans les expectorations et dans le sang est inférieur à celui retrouvé chez des contrôles, et leur activité suppressive semble réduite (Mamessier et al., 2008).

Les lymphocytes Treg inhibent directement l'activation des cellules Th2 (suppriment la production d'IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13), bloquent la migration des cellules T effectrices dans les tissus inflammatoires. Il a été aussi démontré que chez les individus allergiques, le nombre de lymphocytes Treg est souvent plus bas et que leur fonction est altérée (Fig. 18). Récemment, dans un modèle murin d'asthme allergique, il a été montré que les lymphocytes Treg sont capables d'inhiber l'activation des ILC2 (innate lymphoid cells) et de diminuer l'inflammation allergique (Krishnamoorthy et al., 2015).



**Figure 18 :** Effet des lymphocytes Trég dans la suppression des voies de signalisation pro-inflammatoires dans la réponse à l'allergène (Holgate, 2012).

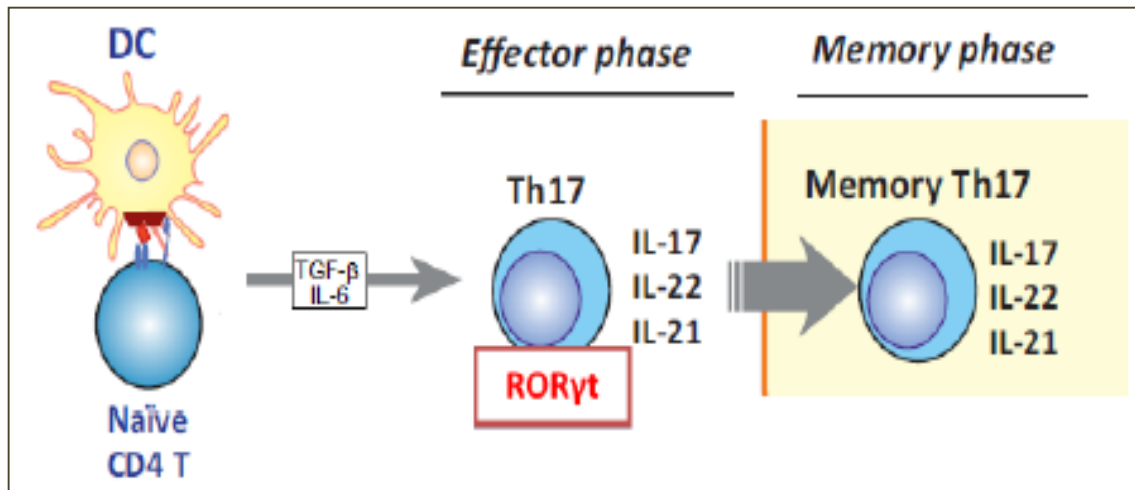
### 1.5.1.3. Les TH17

Les lymphocytes Th17 sont obtenus en présence d'IL-6 et de TGF- $\beta$  et produisent d'autres cytokines en dehors de l'IL-17 et de l'IL-17F comme l'IL-8, l'IL-21, l'IL-22, l'IL-23, le TNF- $\alpha$  et le GM-CSF (Granulocyte-Monocyte ColonyStimulatory Factor). La différenciation en lymphocyte Th17 conduit à l'expression du facteur de transcription ROR $\gamma$ t (Fig. 19) (Hall et Agrawal, 2014).

Ces lymphocytes ont une activité protectrice due à leur capacité d'induire l'expression de bêta défensine 2 (peptides antimicrobiens) au niveau de l'épithélium pulmonaires et de mucine dans les bronches. Cependant, les lymphocytes Th17 ont également un rôle pathogénique chez l'homme en condition inflammatoire chronique lorsque l'inflammation induite par un pathogène inconnu ne peut pas être réduite par le système immunitaire (Cosmi et al., 2014).

Ils sont associés à de nombreuses pathologies comme l'arthrite rhumatoïde, la sclérose multiple, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le psoriasis. De plus, le niveau d'expression d'IL-17 est étroitement corrélé au degré de sévérité de l'hypersensibilité bronchique chez les patients asthmatiques. En effet, les cellules Th17 sont connues pour leur implication dans le recrutement de neutrophiles dans les maladies auto-immunes, le psoriasis et l'asthme via la production de CXCL8, une chimiokine attractante des neutrophiles dont

l'expression est très élevée dans l'asthme sévère (Holgate, 2012). Les lymphocytes Th17 exercent également leurs effets pro-inflammatoires par l'intermédiaire des cytokines qu'ils sécrètent puisque l'IL-17 contribue à l'induction de la réponse Th2 et au recrutement des éosinophiles dans l'asthme allergique chez la souris (Song et al., 2008).



**Figure 19 :** Différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocyte Th17 durant la phase effectrice de la réponse allergique (Endo et al., 2014).

#### 1.5.1.4. Les ILC

Découvertes à la fin des années 2000, les cellules lymphoïdes innées ou ILC sont un groupe de cellules immunitaires innées qui ne sont ni des T ni des B mais qui possèdent une fonction effectrice similaire. Elles ont la particularité de ne pas posséder de récepteur à antigène, produit de réarrangements géniques dépendants des recombinaisons RAG (recombination activating gene); elles n'expriment donc pas le TCR ou le BCR et ne sont donc pas spécifiques d'un antigène. Les ILC répondent à divers facteurs comme les cytokines, ou des facteurs sécrétés en réponse aux PAMPs et DAMPs. Elles jouent un rôle dans la formation des tissus lymphoïdes et dans le remodelage post-infectieux ou post-traumatique (Artis et Spits, 2015).

Elles sont classées en trois grands groupes (ILC1, ILC2 et ILC3) par analogie avec les familles de lymphocytes Th1, Th2 et Th17 (Fig. 20). Le groupe des ILC le plus associé à l'asthme est celui des ILC2. Elles sont localisées au niveau des tissus adipeux, de la cavité péritonéale, des ganglions mésentériques, de la rate, de la moelle épinière, du poumon et du foie, mais elles sont très rares dans le sang périphérique. Semblables aux TH2, les ILC2 sécrètent de l'IL-5, de l'IL-13, et également de l'IL-9 et expriment le facteur de transcription



GATA-3. Elles expriment en revanche très peu d'IL-4. Les ILC2 sont activés par l'IL-33, l'IL-25 et le TSLP. De par leurs caractéristiques proches des TH2, il a été à juste titre suggéré que les ILC2 pouvaient être impliquées dans l'asthme (**Vivier et al., 2018**).

Il est admis que les TH2 sont les premières cellules clés à intervenir dans l'hyperréactivité bronchique mais que les ILC2 contribuent aux réponses inflammatoires de type TH2, notamment par la voie de l'IL-33. L'administration intra-nasale d'IL-25 ou d'IL-33 induit l'expansion des ILC2 au sein des poumons, des lavages broncho-alvéolaires et des ganglions médiastinaux. Par ailleurs, cette expansion est suivie d'une production importante d'IL-5 et d'IL-13 par les ILC2 (**Klein et al., 2012**).

Concernant le mécanisme d'action des ILC2, il a été décrit que l'activité protéasique de la papaïne pouvait activer les ILC2. Une autre étude a montré que l'administration intra-nasale de papaïne à des souris RAG1<sup>-/-</sup> (déficientes en lymphocyte mais possédant des ILC) induisait une hyperéosinophilie, une hypersécrétion de mucus et une augmentation de l'IL-5 et de l'IL-13 dans les lavages broncho alvéolaire, ce qui n'est pas le cas chez des souris RAG2<sup>-/-</sup> IL2rg<sup>-/-</sup> (déficientes en ILC2) (**Halim et al., 2012**).

### 1.5.2. L'inflammation

L'inflammation est un processus multifactoriel dans lequel différents acteurs et agents sont impliqués (cellulaires, vasculaires, matriciels, moléculaires). Elle est le support essentiel de l'asthme quelle qu'en soit l'étiologie, allergique ou non allergique (**Aouacheri et Salem, 1994**).

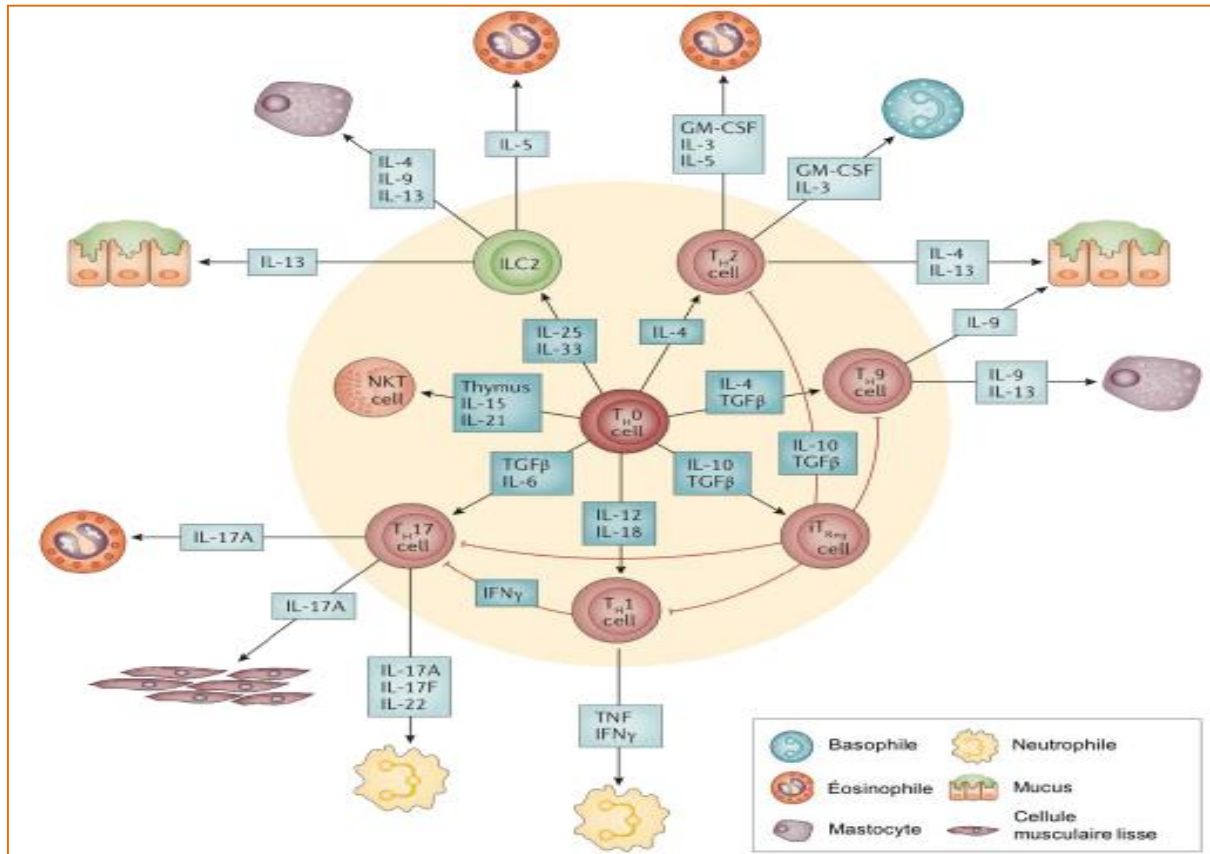
#### 1.5.2.1. La réaction inflammatoire de la muqueuse bronchique

Les muqueuses, plus fragiles que la peau, séparent le milieu intérieur de l'extérieur par un simple épithélium protégé par le mucus. La surface de la muqueuse héberge le plus grand complexe immunitaire humorale 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 observe :

- 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 bronchiques (Aouacheri et Salem, 1994).



**Figure 20 :** Représentation des différents types de lymphocytes T différenciés et l'ensemble des cytokines impliqués dans l'asthme (Holgate et al. 2015).

### 1.5.2.2. Les effecteurs de l'inflammation

L'inflammation des voies respiratoires de l'asthme est caractérisée par l'activation des cellules effectrices (mastocytes, éosinophiles, basophiles), l'expression et la sécrétion des chimiokines et d'autres médiateurs responsables de la migration cellulaire dans la paroi des bronches ; et l'infiltration de la paroi bronchique par des lymphocytes T et des cellules dendritiques (Norimoto et al., 2014).

Il existe de nombreuses cellules immunitaires qui sont impliquées dans la réaction inflammatoire :

-Les macrophages alvéolaires : Situés à la surface de tout l'arbre aérien, ils constituent une interface entre les bronches et les alvéoles (Scheinmann et Deblic, 1995). Ils 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 se traduit par une libération de LTB<sub>4</sub>, de PAF-acéther, de thromboxanes et de cytokines IL-1, TNF $\alpha$ , Le GM-CSF qui activent les éosinophiles attirés dans les voies aériennes (**Aouacheri et Salem, 1994**).

-Les cellules T auxiliaires : La majorité des cellules T auxiliaires (Thelper) sont des TCD4<sup>+</sup>. Celles-ci reconnaissent l'antigène présent à la surface des cellules présentatrices de l'antigène en association avec les molécules de classe II du CMH pour se différencier par au moins deux voies en donnant des cellules T inflammatoires : les Th1 qui sont produites dans le cas où le microenvironnement est riche en IL-12 (produite par les monocytes et les macrophages activés) et en IFN $\gamma$  (produite par les cellules NK sous l'influence de l'IL-12 et du TNF $\alpha$ ). Ces Th1 provoquent l'activation des macrophages, leur permettant de détruire les pathogènes internalisés. Les Th2 qui sont produites en cas de concentration optimale en IL-4 (produite par les mastocytes et les lymphocytes B à IgE) aident les cellules B à se diviser, à se différencier et à produire des anticorps spécifiques (**Rabhi, 2001**).

-Les mastocytes muqueuses : Elles sont localisées dans la muqueuse du tractus respiratoire et jouent un rôle clé dans la physiopathologie de l'asthme. Elles possèdent sur leurs membranes des récepteurs Fc $\epsilon$ RI qui permet la fixation des allergènes et active ces cellules par déclenchement instantané de la libération de plusieurs cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN- $\gamma$  et TNF) et d'autres médiateurs dont l'histamine, la PGD<sub>2</sub>, le LTC<sub>4</sub> et la tryptase (**Berger et Tunondelara, 2007**).

-Les éosinophiles : Ils sont présents non seulement dans la paroi des voies respiratoires, mais aussi dans l'asthme mal contrôlé dans les expectorations et le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Ils sont recrutés par l'IL-5 ainsi que par la sécrétion par les cellules épithéliales bronchiques de chimiokines comme CCL11, CCL24 et CCL26. Ces molécules se lient au récepteur de chimiokines CCR3 porté par les éosinophiles (**Lambrecht et Hammad, 2015**). Les éosinophiles permettent d'entretenir les réponses inflammatoires par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. Ils stimulent donc la prolifération et la différenciation des TH2 de manière indirecte et participent au recrutement de différentes cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophage, etc.) (**Jacobsen et al., 2011**).

-Les neutrophiles : Chez les individus asthmatiques, et suite à la provocation allergénique, les neutrophiles sont les premiers leucocytes qui s'infiltrent dans les voies respiratoires. Ces

cellules ont la capacité de synthétiser de nombreux médiateurs comme les prostaglandines, les thromboxanes, le LTB<sub>4</sub> et le PAF. L'un des rôles principaux de ces cellules dans la pathogénèse de la réponse asthmatique est le remodelage des voies aériennes (**Batra et al., 2004**).

-Les Basophiles : Ils ont une expression élevée des récepteurs de l'IL-33 T1/ST2 et produisent, en réponse à cette cytokine, de l'IL-4, de l'IL-6, de l'IL-13 et de l'histamine. Les basophiles peuvent également amplifier les réponses Th2 en produisant de l'histamine qui inhibe la réponse Th1 (**Schneider et al., 2004**).

### ***1.5.2.3. Déroulement de l'inflammation***

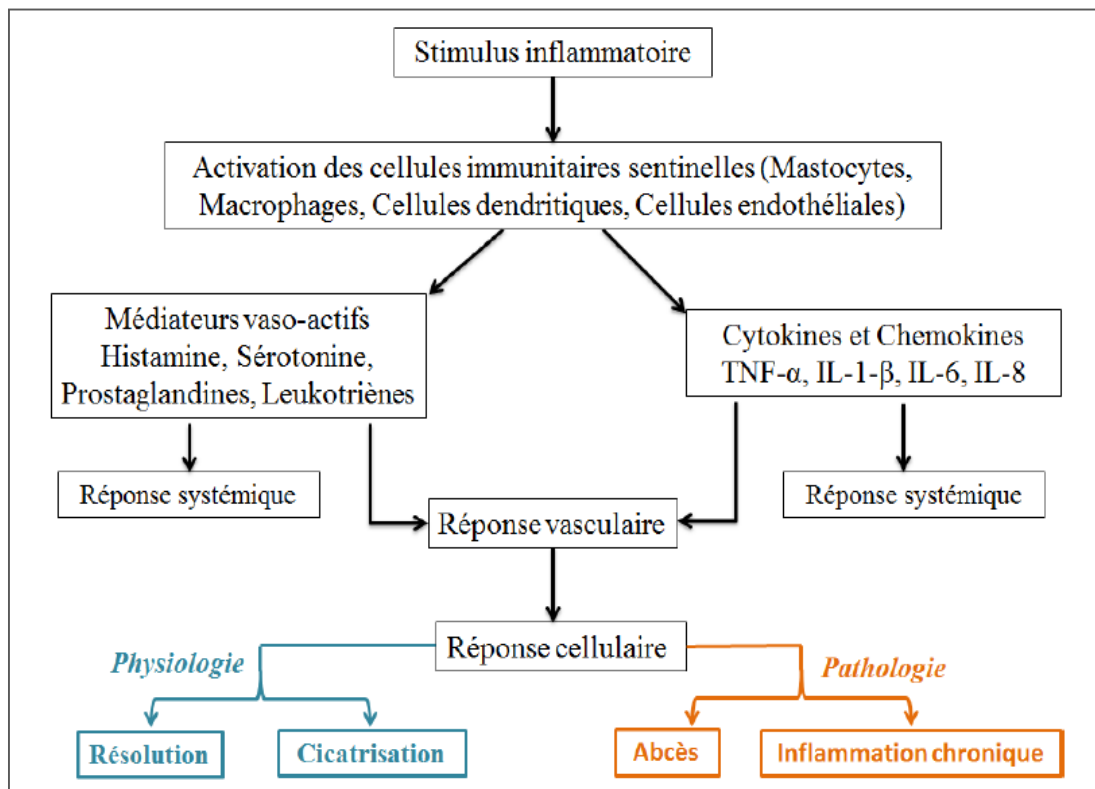
Les étapes de la réaction inflammatoire (**Fig. 21**) vont s'adapter en fonction de différents éléments, comme la nature de l'agent pathogène, l'organe lésé ainsi que le terrain physiologique de l'hôte. Ce sont tous ces éléments qui vont conditionner l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire ainsi que l'aspect lésionnel résiduel.

Le stimulus inflammatoire, qu'il soit endogène ou exogène, va activer les cellules immunitaires et vasculaires qui vont libérer divers médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs vont induire une réponse vasculaire locale (augmentation du flux sanguin, dilatation et augmentation de la perméabilité capillaire) qui va aboutir à une exsudation de plasma et de protéines plasmatiques dans les tissus environnants. La réponse cellulaire qui se met en place par la suite est initiée par le recrutement des neutrophiles suite à leur diapédèse hors des vaisseaux sanguins. Les neutrophiles ainsi recrutés vont détruire la cause de l'inflammation par phagocytose. Quatre issues existent pour l'inflammation. Si la résolution et la cicatrisation aboutissent à un retour à des conditions physiologiques, la formation d'un abcès en cas d'infection ainsi que l'évolution vers une inflammation chronique maintiennent l'organisme en conditions pathologiques (**Rabhi, 2001**).

### ***1.5.2.4. Modulation de l'inflammation 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<sup>+</sup> 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 (**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 (Aouacheri et Salem, 1994).



**Figure 21 :** Déroulement du processus inflammatoire et les issues possibles au déclenchement de l'inflammation (Lambrecht et Hammad, 2015).

### 1.5.3. Rôle des cellules épithéliales

Le poumon humain est la plus large surface exposée en continu avec le monde extérieur. Il présente une surface de 100 m<sup>2</sup> en contact avec environ 10.000 litres d'air inhalé chaque jour, contenant de nombreux agents physiques, chimiques et biologiques potentiellement nocifs. Les cellules épithéliales constituent la première ligne de défense entre l'environnement extérieur (microorganismes, gaz, allergènes) et l'organisme. Elles sont connues pour jouer un rôle fondamental dans la pathogenèse de l'asthme et les réponses inflammatoires. Des dommages tissulaires et des réparations aberrantes sont les causes des interactions de l'épithélium pulmonaire avec les facteurs environnementaux. La rupture des jonctions serrées des cellules épithéliales permet aux substances inhalées de passer plus

facilement à travers le mur des voies respiratoires pour interagir avec les cellules immunitaires et inflammatoires (**Holgate, 2007**).

Les cellules épithéliales sont capables d'exprimer à leur surface des molécules de reconnaissance des pathogènes appelées PRR (pattern recognition receptors) qui se lient soit aux «Pathogen-AssociatedMolecular Pattern» (PAMPs) présent sur les bactéries, soit aux «Damage-AssociatedMolecular Pattern» (DAMPs) sécrétés après un stress cellulaire ou une lésion tissulaire (**Lambrecht et Hammad, 2012**).

L'épithélium pulmonaire possède un rôle central dans l'activation des réponses innées et adaptatives du système immunitaire. En effet, la sécrétion de cytokines telles que l'IL-25, l'IL-33 favorise fortement les réponses TH2 ainsi que le recrutement des éosinophiles. Les cellules épithéliales sont aussi connues pour sécréter de nombreux médiateurs chimio-attractants tels que CCL2 et CCL20 qui attire respectivement les monocytes et les cellules dendritiques vers les poumons. Enfin, en réponse aux cytokines IL-4 et IL-13 produites par les TH2, les cellules épithéliales peuvent sécréter de l'IL-8, CCL11 et CCL17, permettant de recruter respectivement les neutrophiles, les éosinophiles et les TH2 (**Hammad et al., 2009**).

## **2. Prévalence de l'asthme**

L'asthme est une maladie chronique qui touche l'adulte et l'enfant quel que soit le sexe. Il constitue un problème de santé publique qui n'est pas limité aux pays développés, à haut revenu, mais il sévit dans tous les pays, quel que soit leur niveau de développement.

### **2.1. Prévalence en Algérie**

La prévalence de l'asthme dans les pays du Maghreb, en particulier l'Algérie est difficile à évaluer, bien que plusieurs enquêtes locales aient été menées dont l'enquête ISSAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) qui a révélé un taux de prévalence d'asthme chez les enfants de 13 à 14 ans, de 8,7 % en Algérie, 4,15 % au Maroc et 11,9 à 15,4 % en Tunisie. Selon les rapports de cette étude, deux enquêtes menées sur la région d'Alger en 1991, ont démontré des taux de prévalence différents : 1,34% par l'enquête de Belhocine et 3,4 % par l'enquête de Benzzaoucha (**Nafti, 2011**).

Une autre enquête réalisée en 2007a révélé que les maladies respiratoires occupent la deuxième place (11,65 %) des causes de morbidité, et la première place (25,33 %) des motifs de consultation. Quant à l'asthme, il occupe selon cette étude le troisième rang des maladies chroniques (**Aliane, 2014**).

Les rapports de l'organisation mondiale de santé (OMS) indiquent que l'asthme est en progression en Algérie, notamment chez les enfants et les adultes jeunes qui sont les plus

touchés par la maladie, avec une prévalence de 10 à 15% et une incidence annuelle de 10%, et que l'asthme varie à l'échelle nationale selon les régions et leur degré de pollution [23]. D'après les statistiques rapportées par l'OMS, environ 1,5 million de cas d'asthme ont été enregistrés en Algérie en 2011, dont plus de 40,000 atteints sont originaires de Mostaganem, alors qu'à Oran l'asthme a atteint des proportions alarmantes, selon le chef de service de pneumologie du CHU qui a souligné que l'asthme en Algérie a évolué de 2 à 6% de 1980 à 2011 [24].

## 2.2. Prévalence dans le monde

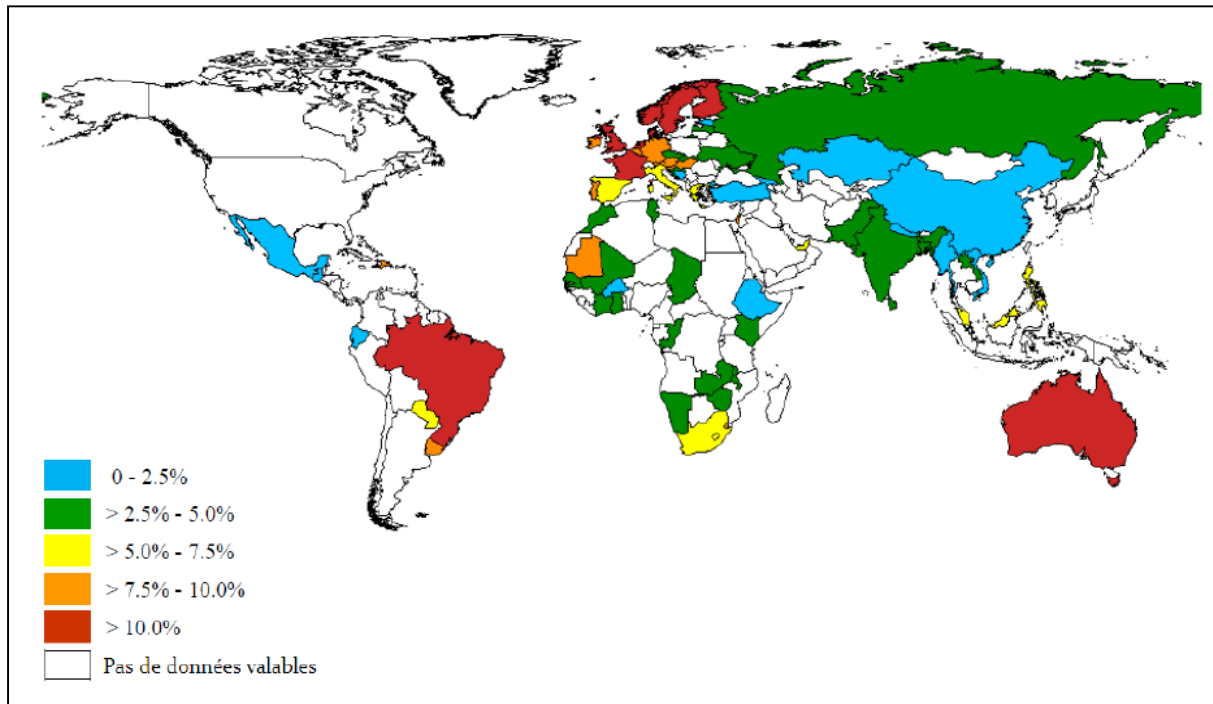
La morbidité et la mortalité dues à l'asthme ne cessent d'augmenter, entraînant un impact socioéconomique considérable à l'échelle mondiale. En effet, les données épidémiologiques les plus récentes révèlent en effet que 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'asthme, dont 30 millions en Europe, soit une prévalence variant de 2 à 9%, et il paraît que le fardeau mondial augmentera vraisemblablement de 100 millions de cas d'ici à 2025 (Fehrenbach *et al.*, 2017).

Selon l'enquête The World Health Survey (WHS), réalisée par l'OMS entre 2002-2003, sur un total de 178 215 personnes âgées de 18 à 45 ans et réparties sur 70 pays, le taux de prévalence globale (Fig. 22) du diagnostic d'asthme de l'adulte était de 4,3 %. Quant à la prévalence globale de l'asthme clinique (asthme traité) était estimée à 4.5 % avec des valeurs variables d'un pays à l'autre, allant, par exemple de 1% au Vietnam à 21,5% en Australie. Les cinq pays, dont la prévalence était la plus élevée, sont l'Australie (21,5 %), Suède (20,2%), Royaume-Uni (18,2%), Pays-Bas (15,3%), et le Brésil (13%), dont la cause majeure serait la forte prévalence du tabagisme (To *et al.*, 2012).

Il a également été démontré que la prévalence dans les pays asiatiques, particulièrement la Chine et l'Inde, est faible (2 à 4%), à l'opposé des autres pays développés tels que le Canada et le Royaume-Uni, dont le taux de prévalence est élevé (15 à 20%). Par ailleurs, la prévalence de l'asthme a augmenté de deux à trois fois aux États-Unis, et de nos jours dans ce pays, un enfant sur 12 souffre d'asthme (Trudel et Doucet, 2012). Le taux de mortalité, en France, est passé de 5,75 % pour 100 000 habitants dans les années 70 à 4% pour 100 000 en 1990, soit 1 924 décès. Quant au Royaume-Uni, le taux de mortalité était en 1997 de 2,7% pour 100 000 habitants, soit 1 584 décès (Matillon, 2001).

L'analyse des données de prévalences de la sensibilisation effectuée sur les sérums de 4522 individus provenant de 13 pays différents (d'Europe, des États-Unis et d'Australie) contre 24 allergènes alimentaires et respiratoires, a montré que la sensibilisation aux

allergènes alimentaires (tous allergènes confondus) est très variable et atteint son maximum avec 24.6% aux USA. La prévalence la plus élevée aux USA et en Allemagne est celle de la noisette (14.9% et 14.7% respectivement) alors qu'en France, c'est la crevette qui domine suivie du blé avec respectivement 7% et 5.5% (Burney *et al.*, 2010).



**Figure 22 :** Prévalence de l'asthme clinique dans le monde (To *et al.*, 2012).

### 2.3. Conséquence de l'asthme

L'hospitalisation et la mortalité sont deux conséquences qui résultent d'un asthme non suffisamment équilibré. En effet, ces conséquences sont le plus souvent signe d'une exacerbation, d'un manque d'observance et d'assistance.

La surveillance des hospitalisations liées à l'asthme est réalisée grâce aux données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information). L'analyse porte sur les séjours hospitaliers pour asthme ou pour asthme aigu grave en diagnostic principal. Entre 2011 et 2015, près de 6 700 séjours hospitaliers pour asthme ont été recensés. Le nombre brut de séjours pour asthme a augmenté en 2015 (+42% par rapport à 2014), après une phase plutôt stable entre 2011 et 2014 (Monique, 2017).

En 2014, en France métropolitaine, 61 771 hospitalisations ont été enregistrées pour asthme. Ceci correspond à 9,6 hospitalisations pour 10 000 habitants. A noter que 65,5% des hospitalisations concerneraient les enfants de moins de 15 ans (Fig. 23). L'hospitalisation des



enfants pour exacerbation de l'asthme étant souvent causée par une mauvaise observance thérapeutique, le sexe de l'enfant devra donc être pris en compte lors de l'éducation thérapeutique [25].

La mortalité, quant à elle est analysée en collaboration avec le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CepiDC) qui recense en France tous les décès avec leur cause. Ainsi, selon les données statistiques fournis par le CepiDC, le taux de mortalité, en France, est passé de 5,75% pour 100 000 habitants dans les années 70 à 4% pour 100 000 en 1990, soit 1 924 décès. Quant au Royaume-Uni, le taux de mortalité était en 1997 de 2,7% pour 100 000 habitants, soit 1 584 décès. D'autre part, Selon l'OMS, 255 000 personnes dans le monde meurent chaque année à cause de l'asthme (**Matillon et al., 2001**).

En France, entre 2000 et 2014, le taux de mortalité pour asthme a progressivement diminué en France, que ce soit chez les hommes ou chez les femmes. Chez les enfants et les adultes de moins de 45 ans, le taux de mortalité a fortement diminué au début des années 2000 pour venir se stabiliser à un taux compris entre 0,2 et 0,4 pour 100 000 habitants.

En France métropolitaine, pour les enfants de 0 à 14 ans, on a recensé 10 décès sur l'année 2014 (6 garçons pour 4 filles). Pour la même année 2014, 281 décès pour asthme ont été recensés chez les hommes et 570 chez les femmes, soit 851 décès pour asthme tous âges confondus. Le taux brut de mortalité pour asthme est en moyenne de 1,3/100 000 habitants (0,9/100 000 chez les hommes et 1,7/100 000 chez les femmes) [26].

### **3. Manifestations cliniques**

L'asthme est une maladie chronique et les premières manifestations apparaissent dans l'enfance dans plus de trois quarts des cas, et un second pic d'apparition survient probablement vers la cinquantaine.

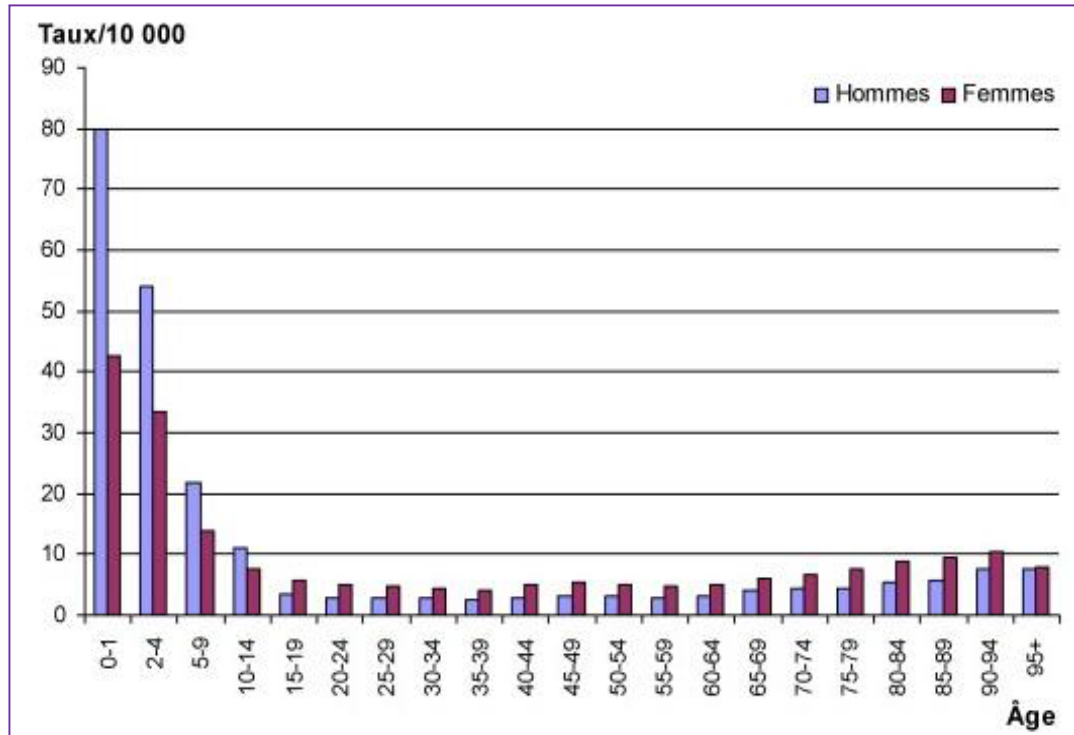
#### **3.1. Les crises d'asthme**

Selon le type d'allergène, la voie d'introduction, le type d'hypersensibilité mis en cause, les manifestations cliniques peuvent être très variées :

##### **3.1.1. La crise d'asthme simple**

La crise d'asthme ou l'exacerbation asthmatique est la résultante d'une contraction brutale des muscles lisses des bronches et une inflammation qui est à l'origine d'un œdème et une hypersécrétion de mucus au niveau des voies respiratoires. Elle est généralement nocturne et réversible, soit spontanément, soit sous l'effet d'un traitement. La durée d'une crise d'asthme peut varier d'un individu à un autre. Toute crise qui dure plus d'une heure malgré

les bronchodilatateurs doit être considéré comme étant potentiellement asthme aigu grave. Certaines crises d'asthme peuvent être soudaines et graves, conduisant à l'hospitalisation rapide du patient (Anthonot, 2012).



**Figure 23** : Taux d'hospitalisation en France, au cours de l'année 2007, pour asthme par classe d'âge et sexe [25].

La crise d'asthme est généralement précédée par des symptômes tel que : une toux quinteuse, des maux de tête, des troubles digestifs, des démangeaisons sur le corps. Elle évolue classiquement en deux phases :

- Phase sèche caractérisée par une polypnée avec allongement du temps expiratoire.
- Phase humide ou catarrhale caractérisée par une hypersécrétion bronchique.

Certaines crises d'asthme peuvent être soudaines et graves, conduisant à l'hospitalisation rapide du patient (Devouassoux, 2003).

### 3.1.2. L'exacerbation de l'asthme

Elle est définie par un enchaînement de crises d'asthme successives sur une période qui dure quelques jours, malgré la prise de bronchodilatateurs. Il s'agit d'une altération d'un ou plusieurs signes cliniques, ainsi que des paramètres fonctionnels de l'obstruction bronchique. La sévérité d'une exacerbation peut être définie selon les comportements du patient, la

fréquence respiratoire, l'utilisation des muscles accessoires, la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène et le débit expiratoire de pointe (DEP) [27] (**Tableau 6**).

L'exacerbation devient grave quand le recours à une corticothérapie orale est indispensable ou bien quand le DEP chute de plus de 30% au-dessous des valeurs initiales pendant deux jours successifs. Cependant, en cas d'insuffisance thérapeutique, les exacerbations peuvent aboutir à un asthme aigu grave (AAG) (**Didier et al., 2006**).

**Tableau 6 :** Evaluation du degré de la gravité de la crise d'asthme (**Aidaoui et al., 1997**).

Degré de la crise Paramètres	Bénigne	Modérée	Sévère	Arrêt respiratoire
Position du malade	Allongé	Assis	Penché en avant	
Parole	Facile	Entrecoupée	Monosyllabe	Ne peut pas parler
Cyanose	-	-	+	++
Fréquence respiratoire	25	25-30	>30/mn	
Sifflements	Modérés	Forts	Très faibles	Absents
Rythme cardiaque	< 120	120	>120	Bradycardie
La mesure du Débit expiratoire de pointe	80%	50-70%	< 50%	Impossible à mesurer

### 3.1.3. L'asthme aigu grave

C'est une crise d'asthme qui demande une grande attention de par sa sévérité, sa prolongation et sa résistance aux bronchodilatateurs d'action rapide. Elle est sévère et nécessite un traitement autre que celui pris en temps normal, et est considéré comme la principale complication de l'asthme. Cet asthme peut apparaître brutalement ou bien s'installer progressivement sur plusieurs jours. Il se caractérise par la présence de signes de gravité suivants :

- Absence de réponse aux béta-2-mimétiques
- Elocution difficile
- Polypnée (>30/min)
- Tachycardie (>120/min)

- Sueurs
- Agitation
- Cyanose, elle indique un taux élevé d'hémoglobine non oxygénée.
- Débit expiratoire de pointe inférieur ou égal à 60% de la meilleure valeur personnelle du patient (**Aliane, 2014**).

### 3.2. La sévérité de l'asthme

#### 3.2.1. L'hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique se manifeste par une sensibilité exagérée de la muqueuse et des muscles bronchiques (contraction excessive) conduisant à une inflammation chronique des voies aériennes avec présence d'une réponse anormale des muscles lisses respiratoires conduisant au bronchospasme (**Baroudi et Janssens, 2013**).

Elle peut apparaître suite à l'agression de la muqueuse bronchique en réponse à différents stimuli pouvant être des allergènes, des agents irritants, infectieux, et elle va être la conséquence :

-d'une altération de l'épithélium qui va entraîner une perte de ses fonctions protectrices, et donc, une augmentation de la perméabilité de l'épithélium, un remodelage de la paroi.

-de la libération locale constante de médiateurs de l'inflammation.

-d'une contraction excessive des muscles lisses bronchiques plus précisément des fibres musculaires lisses de la paroi bronchique à certains stimuli, appelé également broncho-constriction. Celle-ci est induite par le système nerveux autonome parasympathique et les médiateurs broncho-constricteurs des cellules inflammatoires qui sont l'acétylcholine et l'adénosine. Ceci va provoquer une obstruction réversible des voies aériennes (**Bousquet et al., 1999**).

#### 3.2.2. L'obstruction bronchique

Elle conduit à une réduction exagérée du calibre des bronches aboutissant à une obstruction pariétale dans un premier temps puis une obstruction endoluminale des bronches dans un second temps. Les deux premiers mécanismes responsables des modifications de la paroi des bronches (obstruction pariétale) sont la contraction des muscles lisses bronchiques et l'œdème inflammatoire du chorion. L'obstruction endoluminale est due à l'hypersécrétion d'un mucus épais, visqueux par la muqueuse qui tapisse l'intérieur des bronches et à la mort des cellules épithéliales qui se détachent de la paroi bronchique. Ces déchets (débris cellulaires et sécrétions) peuvent former de véritables bouchons : c'est la crise d'asthme (**Erle et Sheppard, 2014**).

## 4. Diagnostic et traitement

### 4.1. Diagnostic de l'asthme

Le diagnostic de l'asthme est basé sur l'évaluation clinique car il n'y a pas de test de diagnostic de référence pour l'asthme. Fréquemment, le diagnostic n'est possible que par un suivi à long terme, la prise en compte des diagnostics différentiels étendus et l'observation de la réponse du patient asthmatique au traitement bronchodilatateur et/ou anti-inflammatoire.

#### 4.1.1. Tests biologiques

Le test le plus fréquemment pratiqué est le dosage des IgE spécifiques (anticorps intervenants dans la réaction allergique) des allergènes suspectés. Ce dosage permet de détecter des traces biologiques spécifiques de l'allergie et de déterminer l'allergène responsable des symptômes. Plusieurs tests biologiques sont possibles :

-Le radio-allergosorbent test (RAST) pour quantifier les anticorps IgE spécifiques à un allergène qui sont produits à la suite d'une exposition à un agent sensibilisant. Ce test peut détecter simultanément la présence d'IgE spécifiques pour différents allergènes dans le sérum du patient. Le RAST est utile pour détecter la possibilité d'une sensibilisation à un agent sensibilisant lorsque certains patients ont une contre-indication pour les tests cutanés (**Heinzerling et al., 2013**).

-Le test ELISA est également utilisé pour détecter et/ou dépister l'allergène ou l'agent infectieux requis, grâce à l'utilisation d'un antagoniste spécifique contenant une IgE couplé à une enzyme. Bien qu'il existe de nombreuses différences dans les dosages ELISA, il apparaît que l'ELISA sandwich est le mieux adapté pour cette application car l'Ag à capturer, qu'il soit allergène ou bactérien, sera capturé entre deux anticorps monoclonaux (**Lydyard et al., 2002**).

-Le test de dégranulation des basophiles qui consiste à mettre des basophiles humains sensibilisés en contact avec les allergènes correspondants, ce qui conduit à la dégranulation de ces cellules. L'évaluation du test de dégranulation des basophiles humains (T.D.B.H.) se fait soit par dosage de l'histamine dans le surnageant (test "d'histamine libération"), soit par mesure des changements morphologiques sur la cellule en cryométrie de flux (**Le sallin et al., 2004**).

#### 4.1.2. Tests de provocation bronchique

Les tests de provocation bronchiques (à la métacholine, d'effort, etc.) ont pour but de déterminer si le patient présente une allergie ou une intolérance à un produit déterminé (aliment, médicament, substance utilisée sur les lieux du travail). Pour ce faire, le test consiste

à exposer l'organe cible à la substance suspecte en doses croissantes dans les conditions réelles tout en prenant les précautions nécessaires afin d'éviter d'éventuelles manifestations allergiques sévères ou dangereuses [28]. La voie d'administration dépend de l'interrogatoire : voie orale, inhalée ou injectable. Le volume expiratoire maximale/seconde (VEMS) est mesuré de manière très régulière; un abaissement d'au moins 20% de celui-ci est considéré comme représentatif d'une broncho-constriction significative qui survient comme effet secondaire suite à la présence de l'antigène [29].

#### 4.2. Traitement de l'asthme

Les traitements de fond de l'asthme sont divisés en deux catégories : les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires bronchiques. Parmi les bronchodilatateurs on retrouve les  $\beta$ 2-mimétiques qui sont des agonistes des récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques. Parmi les anti-inflammatoires bronchiques, les plus efficaces et les plus utilisés sont les corticostéroïdes inhalés (CSI). Plus récemment, d'autres biothérapies ciblant l'activité Th2 dans l'asthme ont vu le jour : ce sont les anti-interleukines.

##### 4.2.1. Traitement par les corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés dans l'asthme pour leur activité anti-inflammatoire. Ils diminuent le nombre et l'activité des cellules inflammatoires, l'inhibent de la production de cytokines et permettent la promotion des effets des bêta-2-agonistes, réduisent l'Hyperactivité bronchique (HRB), préviennent les modifications structurales de la bronche et empêchent la fibrose sous-épithéliale et n'ont pas d'effet broncho-dilatateur. De plus, il est important de bien noter que l'amélioration des symptômes sous corticoïdes n'est pas immédiate. En effet, elle ne sera ressentie qu'après plusieurs semaines de traitement (Michel, 2014).

Les corticoïdes peuvent être pris sous différentes formes. Les formes inhalées des médicaments anti-inflammatoires les plus connus et les plus utilisés dans le traitement de plusieurs maladies inflammatoires, notamment l'asthme. Leur action est locale au niveau bronchique et sont administrés en 2 prises quotidiennes. Ils sont disponibles en plusieurs molécules; Beclométasone (Beclojet, Becotide, Beclospray); Budesonide (Pulmicort, Miflonil, Novopulmon); Fluticasone (Flixotide) (Planquette, 2014).

L'augmentation des doses de CSI lorsqu'ils sont déjà prescrits à posologie élevée augmente les risques d'effets indésirables et apporte peu de bénéfices supplémentaires pour le contrôle de l'asthme. Ainsi, pour parvenir à un bon contrôle de l'asthme, il est préférable

d'associer les CSI à une autre classe de traitement de contrôle tel que les  $\beta$ 2-agonistes de longue durée d'action [30].

Désormais, il existe sur le marché des spécialités médicamenteuses qui associent les  $\beta$ 2-agonistes adrénergique et les corticoïdes inhalés (**Tableau 7**). Ces produits sont indiqués dans le traitement de fond de l'asthme non contrôlé par l'association d'un corticoïde inhalé associé à un agoniste  $\beta$ 2-adrénergique à la demande. De plus, ils permettent d'améliorer l'observance en simplifiant la prise en charge avec un médicament «2 en 1». En ce qui concerne les effets indésirables et les contres indications, ce sont les mêmes que ceux des corticoïdes et des  $\beta$ 2-agonistes adrénergique (**Dorosz, 2017**).

L'utilisation à long terme de corticoïdes, surtout avec de fortes doses par voie orale, peut provoquer des effets secondaires, notamment : obésité, ostéoporose, cataractes, tendance aux hématomes, amincissement de la peau, insomnie, hyperglycémie et, très rarement, psychose. Certaines études ont suggéré que la croissance peut être retardée lorsque les enfants utilisent des corticoïdes pendant une période prolongée. Cependant, la majorité des enfants qui utilisent des corticoïdes inhalés finissent par atteindre leur taille adulte prévue (**Noël et al., 2014**).

#### 4.2.2. Traitement par les anti-interleukines

Bien que la majorité des asthmes sont aujourd'hui bien contrôlés par des traitements standards (les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires bronchiques), un nombre important (de 5 à 10%) des patients restent encore mal contrôlés. Les asthmes dits sévères, traités par une corticothérapie lourde possèdent des effets secondaires indésirables. En plus, le développement de larges cohortes et de l'analyse en cluster, a permis l'émergence de différents phénotypes d'asthmes non contrôlés malgré un traitement de fond administré à forte dose (**Global Atlas of Asthma, 2013**). Cela a incité la recherche de nouveaux traitements basés sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux (les anti-IgE ou Omalizumab) (**Tableau 8**). On distingue essentiellement les anti- Interleukines (anti- Il) suivants :

**Tableau 7** : Association corticoïdes et  $\beta$ -2 adrénergiques utilisées dans le traitement de l'asthme (**Dorosz, 2017**).

DCI	PRINCEPS	Système d'inhalation	Dosages	Indications
<b>Fluticasone + Salmétérol</b>	Seretide	Flacon de 120 doses	50ug/25ug 125ug/25ug 250ug/25ug	Adulte et enfant > 12 ans 1 inh 2 fois par jour
<b>Budésonide + Formotérol</b>	Symbicort turbuhaler	Poudre sèche pour inhalation Flacon de 120 doses Flacon de 60 doses	200ug/6ug	Adulte et enfant > 12 ans 1 inh 2 fois par jour
<b>Béclométasone + Formotérol</b>	Innovair	Solution pour inhalation Flacon de 120 doses	100ug/6ug 200ug/6ug	Adulte > 18ans 1 inh 2 fois par jour
	Innovair Nexthaler	Poudre sèche pour inhalation	100ug/6ug 200ug/6ug	
<b>Fluticasone + Vilantérol</b>	Relvar Ellipta	Poudre pour inhalation Flacon de 30 doses	100ug/25ug 200ug/25ug	Adulte+ enfant > 12 ans 1 inh par jour

**-L'anti-IL-5 :** Le premier essai clinique utilisant un anti IL-5 fut conduit en 2000 sur 24 hommes asthmatiques. Le traitement, donné par voie intraveineuse, a montré une diminution du taux d'éosinophilestotaux dans les crachats jusqu'à 4 semaines après le traitement, en réponse à un test de provocation par l'allergène (**Leckie et al., 2000**). Une autre étude a confirmé plus tard l'efficacité de l'anti IL-5 sur la réduction des exacerbations de l'asthme et les expectorations, ainsi qu'une amélioration du VEMS8 semaines après injections du traitement chez 20 patients asthmatiques (**Nair et al., 2009**).

**-L'anti-IL-13/IL-4 :** Deux anticorps monoclonaux bloquant à la fois les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, développés et commercialisés sous le nom Dupilumab, ont été testés dans plusieurs essais cliniques chez des patients présentant des asthmes modérés à sévères. Le Dupilumab donné par voie sous-cutanée a permis une réduction des exacerbations et une amélioration de la fonction pulmonaire ainsi qu'une réduction du taux de cytokines de types TH2 (**Wenzel et al., 2013**).

**-L'anti-IL-17 :** L'anticorps monoclonal anti IL-17, Brodalumab aujourd'hui commercialisé dans le traitement du psoriasis a été testé dans l'asthme. L'essai clinique n'ayant pas été concluant et aucune différence n'a été montrée dans la population



générale de l'étude. En revanche, à cause de la grande hétérogénéité de l'asthme, plusieurs clusters peuvent se dégager d'une même population de patients asthmatiques. Ainsi, les auteurs observent une amélioration du score de contrôle de l'asthme et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) seulement dans le cluster de patients présentant une réversibilité importante après test aux bronchodilatateurs (32,8%) (Busse *et al.*, 2013).

**Tableau 8 :** Anti-interleukines introduits comme immunothérapie de l'asthme (Krug *et al.*, 2015).

Anticorps	Industrie pharmaceutique	Cible
Omalizumab	Genentech/Roche/Novartis	Anti IgE
Mepolizumab	GlaxoSmithKline	Anti IL-5
Benralizumab	MedImmune/AstraZeneca	Anti IL-5R $\alpha$
Reslizumab	Teva Pharmaceutical Industries	Anti IL-5
Lebrikizumab	Genentech/Roche	Anti IL-13R $\alpha$
Tralokizumab	MedImmune/AstraZeneca	Anti IL-13R $\alpha$
Dupilumab	Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi	Anti IL-4R $\alpha$ et IL-13R $\alpha$
Brodalumab	Amgen	Anti IL-17

#### 4.2.3. Autres thérapies

Il existe également d'autres thérapies en cours de développement toujours basées sur l'inflammation. Ainsi la cytokine TSLP (thymic stromal lymphopoietin) produite par les cellules épithéliales bronchiques lors d'un épisode inflammatoire a été ciblée par un anticorps monoclonal et testée sur une cohorte de 31 patients souffrant d'asthme modéré. Le traitement, injecté par voie intraveineuse a permis la réduction de la broncho-constriction et du taux d'éosinophiles sanguins (Gauvreau *et al.*, 2014). D'autre part, la GATA-3, principal facteur de transcription impliqué dans les voies de signalisation TH2 a également été ciblé par une DNazyme capable de cliver et d'inactiver le mRNA de GATA3. Dans une cohorte de 40 asthmatiques, l'étude a montré une amélioration du VEMS chez les patients traités par rapport aux patients sous placebo (Krug *et al.*, 2015).

L'omalizumab (Anti-IgE) est un anticorps monoclonal, humanisé qui bloque les liaisons de l'IgE à ses récepteurs sur les cellules inflammatoires, inhibant l'inflammation bronchique. Il est administré par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines. Excepté des

maux de tête et des réactions aux sites d'injection possibles, ce médicament est bien toléré. Du fait de son prix élevé et des contraintes pour son administration, l'omalizumab est réservé aux patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, non contrôlé par des prises de CSI et de LABA et chez qui on mesure des taux d'IgE sérique élevés (taux supérieur à 76 UI/ml ou inférieur et associé à une réactivité significative in vitro à un allergène) (**Brunton et al., 2011**).

# **TROISIEME CHAPITRE**

## **CHIMIOKINES ET ALLERGIE ALIMENTAIRE**

### 1. Définition et généralités

Les chimiokines forment une superfamille de petites cytokines pro-inflammatoires, induites et sécrétées par des cellules immunocompétentes au cours d'une inflammation et impliquées dans le chimiotactisme et l'activation de différents types spécifiques de leucocytes [31]. Le nombre des chimiokines identifiées est en constante augmentation. On estime à environ 50 le nombre de ces molécules existant chez l'homme, de poids moléculaire variant entre 8 et 10 kDa, selon qu'elles sont peu ou pas glycosylées. Ce sont des polypeptides de 70 à 100 acides aminés, avec des séquences similaires et une structure commune maintenue par deux ponts disulfures conservés. Elles possèdent toutes, dans leurs structures, des résidus cystéine en position relativement fixe, et comportent globalement 20 à 45% d'homologie dans leur séquence en acides aminés (**Marfaing-Koka, 1998**).

Les chimiokines sont des molécules solubles, très basiques, qui présentent dans leur partie N-terminale un peptide signal qui permet leur sécrétion dans le milieu extracellulaire. Cependant, on distingue deux chimiokines «non conventionnelles», CXCL16 et CX3CL1, qui possèdent (contrairement aux autres chimiokines) un domaine mucine, un segment transmembranaire et un domaine intracellulaire. Elles sont produites sous forme de protéines membranaires de haut poids moléculaire et jouent le rôle de molécules d'adhésion entre les cellules qui les expriment et les cellules qui expriment leurs récepteurs. Ces deux chimiokines peuvent également être clivées et libérées dans le milieu extracellulaire où elles agissent comme chimio-attractants de façon similaire aux chimiokines «traditionnelles» (**Gough et al., 2004**).

A la différence des agents chiotactiques classiques comme le C5a et le leucotriène B4 qui agissent indifféremment sur les monocytes et les polynucléaires neutrophiles, les chimiokines agissent sur des cibles cellulaires spécifiques, pouvant être très différente d'une chimiokine à l'autre. Selon l'événement déclenchant et le contexte de la réaction inflammatoire (infection, traumatique, allergique), le profil de chimiokine produite, influe directement sur la composition de l'infiltrat cellulaire (**Marfaing-Koka, 1998**).

Les chimiokines sont des protéines de signalisation sécrétées par des cellules immunocompétentes, qui exercent des fonctions importantes de communication intercellulaire et de positionnement des cellules immunitaires. Leurs propriétés chimio-attractantes constituent leur point commun majeur et sont à l'origine de leur dénomination (chimio-attractant cytokines) [32]. Les chimiokines régulent de nombreux processus biologiques tels

que la prolifération, l'apoptose, l'angiogenèse, le développement des organes lymphoïdes ou encore l'hématopoïèse, mais leur rôle principal est d'activer, d'attirer et de contrôler la migration des leucocytes, en particulier les cellules inflammatoires, au site de l'inflammation. Alors qu'elles participent activement au maintien de l'homéostasie lymphocytaire en conditions physiologiques, la dérégulation de l'expression des chimiokines est également associée à plusieurs maladies (**Burteau et al., 2007**).

Les chimiokines sont ordonnées selon des critères fonctionnels ; les chimiokines peuvent être homéostatiques, inflammatoires ou les deux à la fois. Les chimiokines homéostatiques sont exprimées constitutivement par certains types cellulaires et dans certains tissus dans les conditions physiologiques, sans aucun stimulus activateur apparent. En revanche, les chimiokines inflammatoires ne sont pas exprimées constitutivement mais sont induites par des stimuli inflammatoires. Elles sont ainsi produites uniquement dans un contexte inflammatoire, infectieux ou tumoral par le tissu lui-même ou par les leucocytes infiltrant les tissus. La majorité des chimiokines fait partie de cette dernière catégorie (**Rossi et Zlotnik, 2000**).

## **2. Structure et classification des chimiokines**

Les chimiokines forment une famille de protéines homogènes dans leur structure et leur fonction (**Marfaing-Koka, 1998**). Afin de faciliter leur classification, une nomenclature officielle des chimiokines a été mise en place sur la base de l'emplacement des cystéines conservées au niveau de leur région N-terminale et du nombre d'acides aminés qui les sépare (**Jacquelin, 2013**).

Les chimiokines possèdent une structure primaire commune sans pour autant posséder une grande homologie de séquence en acides aminés; En dépit d'une faible homologie de séquence, les chimiokines présentent une structure tridimensionnelle hautement conservée, Ce motif caractéristique en N-terminal est composé de deux cystéines pouvant être adjacentes, séparées par un ou trois acides aminés et engagées dans deux ponts disulfures (**Fig. 24**). Alors que l'homologie de séquence peut être très faible entre les chimiokines, la structure tertiaire globale, comprenant notamment trois feuillets  $\beta$ , est étonnamment similaire (**Azzaoui, 2011**).

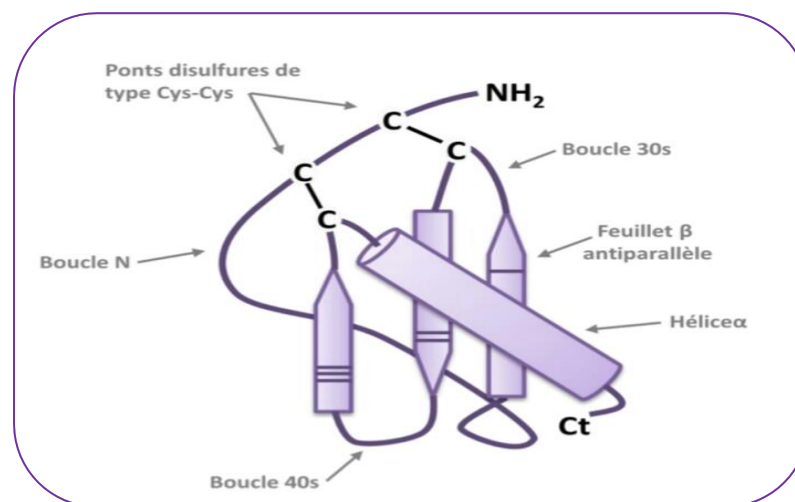
Quatre familles ont été ainsi dénommées : CCL, CXCL, CX3CL et ainsi que le groupe C qui comprend la lymphotactine (XCL1), seule chimiokine contenant uniquement 2 cystéines correspondant au deuxième et aux quatrièmes résidus cystéines chez les autres chimiokines (**Burteau et al., 2007**).

Les deux groupes principaux étant CXC (chimiokine  $\alpha$ ) et CC (chimiokine  $\beta$ ). Les chimiokines du groupe CC sont les plus importantes dans la pathogenèse de l'asthme puisqu'elles ciblent les monocytes, les cellules T et les éosinophiles (**James, 2006**). Celles qui ont pour cible les éosinophiles sont appelées éotaxin (CCL11), éotaxin-2 (CCL24) et éotaxin-3 (CCL26). Leur taux est couramment mesuré dans les modèles d'asthme allergique et reflètent le recrutement d'éosinophiles dans les poumons (**Madouri, 2014**) (**Tableau9**).

### 2.1. Les CXC chimiokines ou CXC ligands (CXCL)

Les chimiokines CXC constituent une sous-famille de la superfamille des chimiokines et sont définies par la disposition des deux premiers des quatre résidus cystéine invariants trouvés dans la plupart des chimiokines [32]; et Les chimiokines CXC comportant un motif d'acides aminés ELR (Glutamine-Leucine-Arginine) et en premier lieu l'IL-8 sont chimiotactiques pour le neutrophile. Elles induisent l'activation de cette cellule aboutissant à la dégranulation et la production de métabolites de l'oxygène (**Gosset et al., 1998**).

Ce groupe comporte 16 membres répartis dans deux sous-groupes selon la présence ou non d'un motif ELR adjacent aux CXC définitoire, qui sont : les chimiokines CXC ELR<sup>+</sup> (Ces chimiokines attirent préférentiellement les polynucléaires neutrophiles. Elles sont produites par différentes cellules en réponse à des stimuli cytokiniques pro-inflammatoires (l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ )) et les chimiokines CXC ELR<sup>-</sup> (Ces chimiokines attirent préférentiellement les Lymphocytes et les monocytes avec une faible action sur les neutrophiles) (**Ait Yahia-Sendid, 2013**). La majorité des gènes CXCL se retrouve dans un cluster sur le chromosome 4, à l'exception de CXCL12, CXCL14 et CXCL16 codés par le chromosome 10 (**Azzaoui, 2011**).



**Figure 24 :** Structure tridimensionnelle de chimiokine (**Jean-Luc et al., 2010**).

**Tableau 9 :** Récapitulation de quelques chimiokines les plus représentatives des groupes CC et CXC (James, 2006).

Chimio-kines	Nom familial	Activité du récepteur	Produit par	Recrute
CCL1	I-309	CCR8	Cellules T Monocyte	Lymphocytes Th2 Lymphocytes T régulateurs
CCL11	Eotaxin1	CCR3	Cellules épithéliales Cellules musculaires lisses Cellules endothéliales Macrophages Cellules T fibroblastes	Éosinophiles LTh2 Mastocytes
CCL13	MCP-4	CCR2	Cellules épithéliales	Éosinophiles Mastocytes
CCL17	TARC	CCR4	Thymus Monocytes Cellules Dendritique Les cellules endothéliales Cellules épithéliale bronchique	Lymphocyte Th2 Mastocytes
CCL22	MDC. STCP-1	CCR4	Thymus Monocytes Cellules de langerhans Cellules épithéliale	LTh2 Mastocyte
CCL24	Eotaxin2	CCR3	Cellules épithéliale Fibroblastes	Éosinophile Mastocyte
CCL26	Eotaxin3	CCR3	Cellules HUVEC traitées par IL4 Cellules épithéliales Fibroblastes	Éosinophiles Basophiles Mastocyte
CXC9	Mig	CXCR3	Monocytes Macrophages et kératinocytes activé Neutrophiles	LT activé Cellules NK LB malin
CXC10	IP-10	CXCR3	Macrophages, endothéliale Cellules et keratinocytes Neutrophiles	Cellules T activées et monocytes Cellules NK LB malin
CXC11	I-TAC	CXCR3	Monocyte et astrocytes Macrophage et keratinocytes activés Neutrophiles	Cellules T activées Cellules NK LB malin
CXC12	SDF-1	CXCR4	Cellules stromales de la MO	Progéniteurs de CD34+ Progéniteurs de Cellules B Lymphocytes et monocytes

## 2.2. Les CCchimiokines ou CCL

La structure de ces chimiokines comprend quatre cystéines hautement conservées, qui sont la marque de toutes les chimiokines CC, et se distinguent par le fait que les deux premières cystéines sont adjacentes, d'où le nom de CC chimiokines. Dans la majorité des cas, les gènes humains codant pour ces protéines sont localisés sur la région q11.2-12 du chromosome 17. Il existe toutefois des exceptions à cette règle puisque le gène codant pour MIP-3 $\beta$  est localisé sur le chromosome humain 9, et le gène codant pour MIP-3 $\alpha$ /LARC est localisé sur le chromosome 2 (**Dembic, 2015**).

Parmi les membres de La famille des CC-chimiokines est la MCP-1 qui fut la première à être purifiée. In vitro, la MCP-1 possède une importante activité chimio tactique pour les monocytes, mais pas pour les neutrophiles. In vivo, il est responsable de la migration des monocytes sur le site inflammatoire et il induit l'expression d'intégrines nécessaires au chimitactisme. La MCP-1 est également chimiotactique pour les cellules NK (Natural killer) et les lymphocytes T, et est un facteur puissant dans le relargage des vésicules d'histamine par les basophiles (**Azzaoui, 2011**).

Depuis quelques années, de nombreux groupes de recherche s'intéressent à une nouvelle chimiokine appelée éotaxine ; elle a été découverte dans le liquide de lavage broncho alvéolaire chez le cochon d'Inde, puis chez l'homme. Elle possède une activité puissante chimiotactique relativement spécifique des éosinophiles, d'où son nom. Cependant, elle agit aussi sur les basophiles. Il a été suggéré que l'éotaxine coopère avec l'IL-5 pour déclencher l'infiltration des éosinophiles (**Samson et al., 1999**).

Les CC chimiokines pro-inflammatoires, impliquées dans l'allergie, sont généralement inductibles, et celles engagées dans l'homéostasie sont exprimées constitutivement. Les CC chimiokines impliquées dans l'allergie comptent le CCL1, CCL2, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, le CCL17, le CCL22, le CCL24 et CCL26. CCL2, CCL7, CCL8 et CCL13 attirent les mastocytes et les basophiles, et sont capable d'induire une libération rapide d'histamine (**Azzaoui, 2011**).

## 2.3. Les C chimiokines ou CL

Les C chimiokines sont chimio-attractants pour les cellules T ; elle ne présente pas de propriétés chimiotactiques vis-à-vis des monocytes ou des neutrophiles, et dans cette sous-famille, on ne connaît jusqu'à ce jour qu'un seul membre, appelé la lymphotactine. L'absence de deux cystéines rend cette sous famille particulière (**Fillion, 2000**).



En plus de sa fonction chimiotactique sur ces populations, la chimiokine XCL1 peut induire un effet suppressif et cytotoxique contre des tumeurs ou des cellules T effectrices. XCL1 et son récepteur XCR1 sont faiblement exprimés dans les lymphocytes Treg de patients asthmatiques ou allergiques, et cette sous expression est corrélée à une diminution de leur fonction régulatrice, qui peut être rétablie par administration de XCL (Dembic, 2015).

#### 2.4. Les CX3C chimiokines ou CX3CL

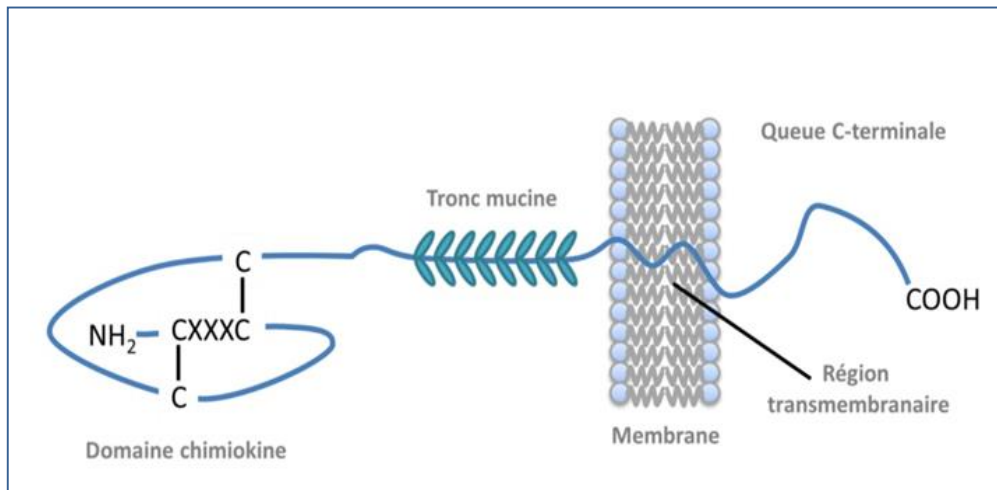
On ne connaît à ce jour qu'un membre de cette sous-famille. Il s'agit de la fractalkine. Cette sous-famille partage une forte homologie avec la sous-famille CC ; c'est un insert de trois acides aminés entre les deux résidus cystéines de la portion N-terminal qui distingue ces deux groupes. La fractalkine ou CX3CL1 est une chimiokine unique parce qu'elle possède un domaine trans-membranaire qui se joint au domaine CGC par une longue région riche en mucine. C'est en fait une chimiokine qui est exprimée sur un endothélium active par du TNF- $\alpha$  et de L'IL-1 (9). Le récepteur de la fractalkine a été identifié et est nommé CX3CR1. Puisque le ligand et son récepteur se retrouvent à la surface membranaire, il semble que la fractalkine agit comme une molécule d'adhésion. En fait, il a été démontré *in vitro* que l'interaction de la fractalkine présente sur l'endothélium avec son récepteur CX3CR1 présent sur les leucocytes induit le ralentissement initial, l'adhésion ferme et l'activation des leucocytes circulants (Bazan et al., 1997).

La CXCL1 qui est un puissant attractif pour les monocytes, les cellules T activées, les cellules NK et les cellules micro-gliales. La structure de cette chimiokine comprend trois acides aminés entre la première et la seconde cystéine du domaine hautement conservé dans les chimiokines. Le domaine extracellulaire contient 76 acides aminés, qui sont inclus (en tant que précurseur) dans la membrane cellulaire via la région transmembranaire et une queue cytoplasmique C-terminale (Dembic, 2015) (Fig. 25).

### 3. Récepteurs des chimiokines (RCKs)

A l'instar des chimiokines, il existe quatre sous-groupes de récepteurs divisés en CCR, CXCR, XCR et CX3CR par analogie avec leur ligand. Les récepteurs chimiokiniques appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et notamment à la sous classe A. On compte actuellement 20 récepteurs, de nature polypeptidique de 320 à 380 acides aminés, constitués de sept domaines riches en résidus hydrophobes sous forme d'hélices  $\alpha$  transmembranaires (TM1-TM7), reliées entre elles par 3 boucles hydrophiles extracellulaires (ECL1-ECL3) et 3 boucles intra-cytoplasmiques (ICL1-ICL3)

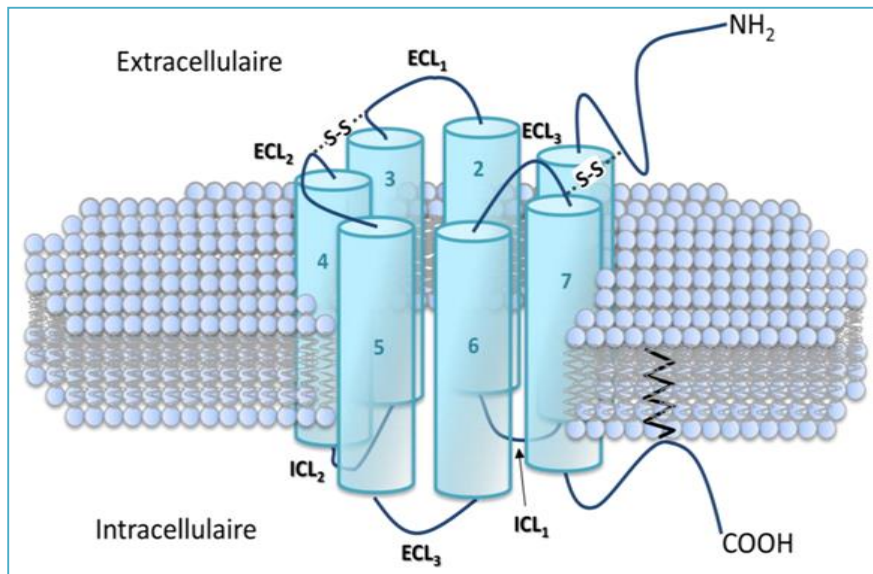
(Daubeuf, 2016). Ils possèdent des résidus communs comme le motif conservé Asp-Arg-Tyr-Leu-Ala-Ile-Val sur le deuxième domaine transmembranaire, avec un domaine N-terminal extracellulaire (environ 40 acides aminés) et un domaine carboxy-terminal intra-cellulaire. Des ponts disulfures sont présents entre les boucles EC1 et EC2 ainsi qu'entre le domaine N-terminal et la boucle EC3 (Fig. 26) (Marfaing-Koka, 1998).



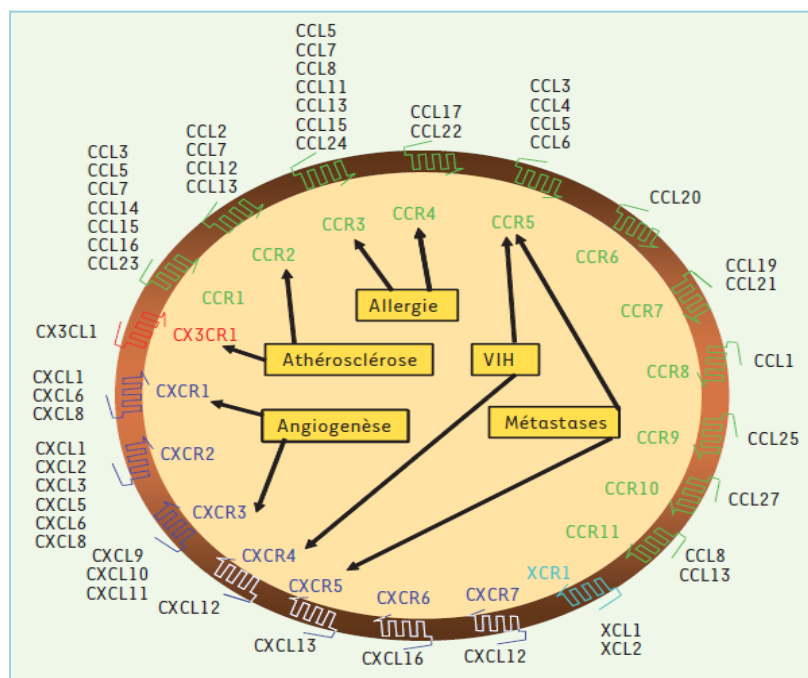
**Figure 25** : Représentation schématique de la forme membranaire de CX3CL1 (Hermand *et al.*, 2010).

Les récepteurs cellulaires des chimiokines (Rch) sont nommés en fonction de la sous-famille de chimiokines qu'ils reconnaissent. La plupart des Rch reconnaissent plusieurs chimiokines : cette «polygamie» est la règle, seuls quelques couples «chimiokines-récepteurs de chimiokines» y échappant. Cette redondance fonctionnelle constitue le premier niveau de complexité du réseau formé par les chimiokines et leurs récepteurs, tout à fait comparable ici au réseau des cytokines (Fig. 27). La propriété d'un récepteur d'être sensible à plusieurs chimiokines permet une certaine robustesse du système, puisqu'une même fonction pourrait être prise en charge par plusieurs molécules simultanément (Combadière *et al.*, 2007).

La liaison d'une chimiokine à son récepteur active les sous-unités de la protéine  $G\alpha$  et entraîne la transduction d'un signal en cascade conduisant à l'activation de la phospholipase C et à la production d'inositol-(1, 4, 5)-triphosphate et de diacylglycérol. Cela entraîne une augmentation transitoire du calcium intracellulaire avec pour conséquence l'activation de la protéine kinase C. Après liaison de leur ligand, les récepteurs des chimiokines sont généralement soumis à une internalisation et à une phosphorylation (Charo et Ransohoff, 2006).



**Figure 26 :** Représentation schématique d'un récepteur aux chimiokines (Daubeuf, 2016).



**Figure 27 :** Les quatre familles de chimiokines, leurs récepteurs et leurs implications dans diverses pathologies (Combadière et al., 2007).

### 3.1. Les récepteurs des chimiokines et leurs ligands

Les récepteurs CXCR1 (anciennement IL-8RA) et CXCR2 (IL-8RB) sont activés par les chimiokines ayant le motif Glu-Leu-Arg, recrutant donc les neutrophiles. Ces deux récepteurs lient l'IL-8 avec une forte affinité. Le CXCR2 est activable par GRO- $\alpha$ , NAP-2 et ENA-78

alors que CXCR1 est seulement activable par l'IL-8. Ceci explique pourquoi les neutrophiles activés par NAP-2 restent activables par l'IL-8. Le CXCR3 est le récepteur activé par les chimiokines IP-10 et Mig ; il est présent sur les lymphocytes T activés et les monocytes et non sur les neutrophiles, expliquant ainsi l'action spécifique de Mig et d'IP-10 sur ces populations lymphomonocytaires. Le CXCR4 est a été identifié avant son ligand SDF-1 en tant que co-récepteur du VIH pour l'infection des cellules T. Le CXCR4 est exprimé sur les lymphocytes T quiescents, les monocytes et les cellules dendritiques. Le CXCR5 est le récepteur de la chimiokine BCA-1 ("B cellattracting chemokine-1") (**Tableau10**).

Huit récepteurs pour les CC chimiokines ont été clonés. L'action des chimiokines CC sur leurs récepteurs apparait moins spécifique que pour les CXC chimiokines. Le CCR1 est le récepteur de RANTES, MIP-1 $\alpha$  et MCP-3, le CCR4 exprimé par les lymphocytes T quiescents ou activés est capable de lier avec une forte affinité RANTES, MIP-1 $\alpha$  et TARC. Le CCR5 a comme ligands naturels MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  et RANTES. Ce récepteur est exprimé par les cellules de la lignée monocyttaire, les lymphocytes T activés et les cellules dendritiques. Un récepteur est également identifié pour la fractalkine (CX3CR1) qui est exprimé sur les lymphocytes T, les cellules NK et les monocytes (**Bates, 1996**).

### **3.2. La régulation de l'expression des récepteurs**

La combinatoire moléculaire des chimiokines est naturellement doublée d'une régulation fine de leur expression au cours de la lymphopoïèse et de la différenciation lymphocytaire, et est régulée selon le type cellulaire et/ou l'état d'activation de la cellule (**Combadière et al., 2007**). La distribution spécifique des récepteurs des chimiokines est un élément clé de la sélection des cellules immunocompétentes recrutées par une chimiokine. En effet, l'expression de plusieurs récepteurs des chimiokines sur les lymphocytes T est nettement augmentée après un stimulus mitogénique ou après un traitement prolongé par l'IL-2. C'est le cas du CCR1, du CCR2 mais aussi du CCR5 et du CX<sub>3</sub>CR1. L'expression du CXCR3 est, elle, restreinte à la population des lymphocytes T activés et cela est bien corrélé à l'action de ses ligands, l'IP-10 et Mig, qui ont un effet chimiotactique limité à cette sous population lymphocytaire. L'expression des récepteurs des chimiokines pourrait également être régulée suivant l'état de différenciation de la cellule. Ainsi, l'expression du CCR3 (récepteur de l'éotaxine) et du CCR4 serait associée aux lymphocytes de phénotype Th2, et l'expression du CXCR3 et du CCR5 caractériserait plutôt les populations T de type Th1 (**Ward et al., 1998**).

La distribution spécifique des récepteurs des chimiokines est donc un élément clé de la sélection des cellules immunocompétentes recrutées par une chimiokine. Un récepteur des chimiokines pourrait constituer un marqueur d'une réaction immuno-inflammatoire spécifique. Par exemple, le CCR3 tient une place centrale au cours de la réaction allergique. Le CCR3 est le récepteur de plusieurs chimiokines produites au cours de cette réaction comme l'éotaxine et RANTES. Il est, d'une part, exprimé sur les cellules participant à cette réaction comme les éosinophiles, les basophiles et les lymphocytes de phénotype Th2 ; d'autre part, son expression sur les éosinophiles serait régulée positivement par l'IL-5, cytokine présente également lors de la réaction et connue pour activer les éosinophiles (Strieter *et al.*, 1995).

### 3.3. Le récepteur des chimiokines associé à l'antigène Duffy

L'antigène Duffy II a d'abord été découvert en tant qu'antigène du groupe sanguin et a été le premier locus de gène spécifique attribué à un autosome spécifique chez l'homme. Il est devenu plus connu comme récepteur érythrocytaire des parasites du paludisme (*Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesi*), et enfin des chimiokines. Le DARC est un récepteur de chimiokine peu orthodoxe car (i) il se lie aux chimiokines des classes CC et CXC et (ii) il lui manque le motif consensus Asp-Arg-Tyr dans sa deuxième boucle cytoplasmique et ne peut donc pas se coupler aux protéines G et activer leurs voies de signalisation [33].

Le récepteur associé à l'antigène Duffy est exprimé également sur les cellules endothéliales (y compris chez les sujets déficients pour l'antigène Duffy érythrocytaire). Quoique liant les chimiokines avec une forte affinité, ce récepteur ne transduit aucun signal. En fait, il possède sept domaines transmembranaires mais est dépourvu du motif conservé et n'est pas couplé à des protéines G. Sa fonction exacte est encore peu claire, son expression sur les globules rouges pourrait permettre de contrôler le taux de chimiokines en circulation (Marfaing-Koka, 1998).

**Tableau 10** : Récepteurs des chimiokines (Cks) et leurs ligands (Marfaing-Koka, 1998).

Récepteurs des Cks	Ligands
<b>CXCR1</b>	IL-8
<b>CXCR2</b>	IL-8, GRO $\alpha$ , NAP-2, ENA-78
<b>CXCR3</b>	IP-10, MIG
<b>CXCR4</b>	SDF-1
<b>CXCR5</b>	BCA-1
<b>CCR1</b>	MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\beta$ , MCP-1, MCP-3
<b>CCR2</b>	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5
<b>CCR3</b>	Eotaxine, MCP-3, MCP-4, RANTES
<b>CCR4</b>	MIP-1 $\alpha$ , RANTES, TARC
<b>CCR5</b>	MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES
<b>CCR6</b>	LARC
<b>CCR7</b>	ELC
<b>CCR8</b>	I-309, TARC, MIP-1 $\beta$
<b>CX<sub>3</sub>CR1</b>	Fractalkine
<b>DARC (antigène Duffy) pas de signal transduit</b>	IL-8, GRO $\alpha$ , NAP-2, ENA-78, RANTES, MCP-1, MCP-3

### 3.4. Les récepteurs des chimiokines d'origine viral

L'herpès virus humain le plus récemment identifié, associé au sarcome de Kaposi (KSHV) ou l'herpès virus humain-8 (HHV-8), s'est révélé être un agent étiologique nécessaire, mais peut-être pas suffisant, pour toutes les formes de sarcome de Kaposi [34].

Certains virus codent pour la production de récepteurs des chimiokines qui s'apparentent aux récepteurs déjà connus. Le cytomégalo virus qui infecte les cellules épithéliales, myéloïdes et lymphoïdes possède dans son gène une séquence US28 présentant une homologie avec le récepteur RANTES/MIP-1 $\alpha$  des CC chimiokines. Ainsi, le virus HHV8

isolé des lésions de sarcomes de Kaposi induit l'expression à la surface de la cellule infectée d'un récepteur des chimiokines d'origine virale, qui a la particularité d'être activé de façon constitutive et est capable de lier l'IL-8.

Chez les primates, l'herpe virus saimiri (HVS) est responsable de lymphomes et de leucémies lorsqu'il infecte un primate de race différente de celle de son hôte naturel. L'un des produits de la transcription de son gène (ECRF3) code pour une protéine similaire au récepteur CXCR2. Ces récepteurs des chimiokines d'origine virale constituent un exemple d'utilisation par les virus de gènes du système immunitaire de l'hôte dont la finalité pourrait être de dévier l'action des chimiokines ou de les utiliser pour leur propre virulence (**Marfaing-Koka, 1998**).

#### **4. Interactions chimiokines-récepteurs**

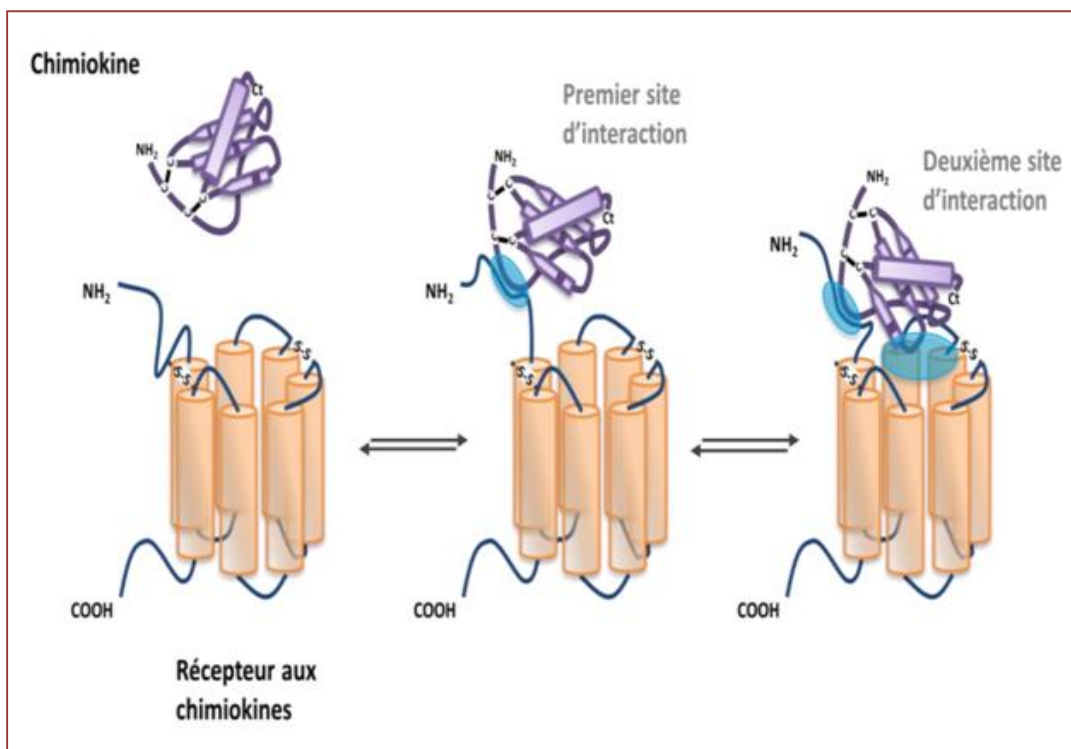
Les chimiokines, dont le potentiel isoélectrique (pI) est basique, interagissent avec leurs récepteurs via les boucles extracellulaires, notamment la partie N-terminale qui présente des résidus à caractère acide, où l'interaction entre la chimiokine et le récepteur est réalisée en deux étapes : le ligand reconnaît d'abord un site de liaison de faible affinité présent sur la partie N-terminale extracellulaire du récepteur qui entraîne un changement de conformation de ce dernier (**Fig. 28**). Ce second site de liaison fait intervenir la portion la plus variable chez toutes les chimiokines et est donc déterminant pour l'affinité et la spécificité de la liaison ligand-récepteur. Cette liaison va conduire à la modification conformationnelle du récepteur et induire toute la cascade d'événements constituant la signalisation (**Daubeuf, 2016**). Cependant, de nombreux facteurs peuvent influencer l'interaction entre la chimiokine et son récepteur. Il peut s'agir de facteurs environnementaux ou encore de propriétés inhérentes à la chimiokine. De plus, un certain nombre d'acides aminés et de tyrosines sulfatées localisées au niveau du domaine N terminal des récepteurs contribuent également à la haute affinité de liaison des chimiokines (**Ait Yahia-Sendid, 2012**).

##### **4.1. Transduction du signal**

Les chimiokines ont une affinité pour leur récepteur de l'ordre du nano molaire, et l'action des chimiokines sur leurs récepteurs a des effets multiples qui comprennent en plus de la survie ou la croissance cellulaire, la migration et la stimulation de l'adhésivité cellulaire médiée par les intégrines, ainsi que d'autres fonctions comme la dégranulation, la libération de médiateurs tels que l'histamine, la prolifération, la polymérisation de l'actine et la respiration cellulaire (**Baggiolini et al., 1997**). La transduction du signal peut être différente

pour un même récepteur de chimiokines, en fonction de la chimiokine liée et du type cellulaire. Un même récepteur stimule en général plusieurs voies de transduction simultanément. Les interactions des chimiokines avec leur(s) récepteur(s) déclenchent l'activation de multiples voies de signalisation aboutissant à des fonctions biologiques diverses (Fig. 29) (O'Hayre *et al.*, 2008).

La transduction du signal se traduit par l'induction des voies de signalisation des chimiokines, qui peut être soit dépendantes soit indépendantes des protéines G. La voie majeure reste la voie G-dépendante qui aboutit à la désensibilisation du récepteur par son internalisation, étape cruciale à la détection de stimulation ultérieure et la migration cellulaire (Moore *et al.*, 2007).



**Figure 28 :** Modèle d'interaction "chimiokine/récepteur aux chimiokines" en deux étapes (Szpakowska *et al.*, 2012).

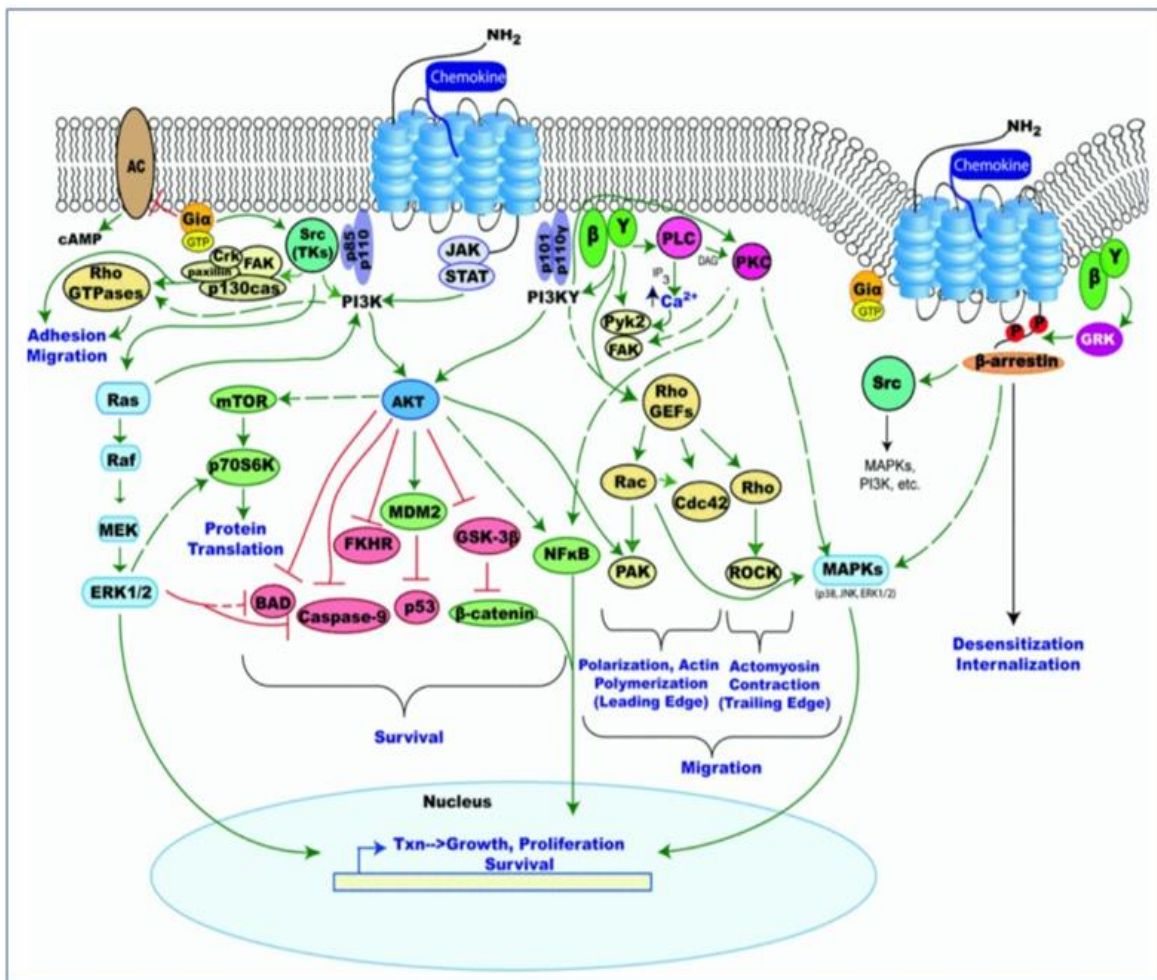
#### 4.1.1. Les voies dépendantes des protéines G

Plusieurs types de protéine G sont associés à la signalisation des récepteurs de chimiokines. Les protéines G sont des hétérotrimères associant trois sous unités ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). La protéine G $\alpha$  est couplée à un site de liaison GDP/GTP et interagit directement avec le domaine C-terminal du RCKs. Il existe 16 sous unités G $\alpha$  classées en quatre groupes : G $\alpha$ s (stimulant l'activité de l'adénylate cyclase), G $\alpha$ i (inhibitrice de l'activité de l'adénylate



cyclase), Gαq (activant la phospholipase C), et Gα12/23 (régulant l'activité du cytosquelette). Les deux sous unités β et γ sont toujours associées. On dénombre 5 sous -unités Gβ et 14 Gγ différentes.

Les protéines G initiatrices de la transduction activent ensuite d'autres effecteurs dont la tyrosine kinase, PI3K (phosphoinositide 3-Kinase), PLC (phospholipase C), susceptibles d'activer différentes voies de signalisation. Les MAPK (mitogenactivatedprotein kinase) qui interviennent dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire, la voie AKT qui engendre des signaux aboutissant à la survie cellulaire, Rho GTPases qui polarisent l'actine et sont associées à la fonction de migration. La voie NF-κB (nuclear factor-kappa B) peut être impliquée dans la signalisation, elle engendre des signaux de croissance, prolifération et de survie cellulaire (O'Hayre et al., 2008).



**Figure 29 :** Schéma de la transduction induite par la fixation d'une chimiokine sur son récepteur (O'Hayre et al., 2008).

**4.1.2. Les voies indépendantes des protéines G**

Les récepteurs de chimiokines peuvent également transmettre un signal indépendamment des protéines G, notamment par l'intermédiaire des  $\beta$ - arrestines. La signalisation par l'intermédiaire des  $\beta$ -arrestines est associée aux fonctions d'internalisation et de désensibilisation des récepteurs de chimiokines ainsi que de chimiotaxie. Déficiences en divers arrestins et GRK, avec l'espoir que ces réponses pourraient être améliorées (Fong et al., 2002).

**4.1.3. Désensibilisation et internalisation des récepteurs de chimiokines**

La fixation d'un ligand résulte en la signalisation rapide et la résiliation séquentielle de l'activité du récepteur par sa phosphorylation, sa désensibilisation et son internalisation. La transduction du signal est bloquée par la phosphorylation des tyrosines et serines au niveau du domaine intracellulaire C-terminal de liaison du ligand. Ce processus est appelé désensibilisation homologue. La désensibilisation hétérologue est caractérisée par la phosphorylation d'un récepteur dénué de ligand qui prévient son couplage à une protéine G. La phosphorylation du domaine C terminal du récepteur de chimiokine (RCK) initie la liaison du récepteur avec les  $\beta$ -arrestines. Il se forme alors un complexe  $\beta$ -arrestine-RCK qui est internalisé le plus souvent par endocytose clathrine dépendante. Les RCK phosphorylés peuvent également être internalisés par l'intermédiaire de radeaux lipidiques (Neel et al., 2001).

Les récepteurs internalisés peuvent avoir plusieurs destinées : Ils peuvent être déphosphorylés dans des endosomes puis recyclés à la surface cellulaire, ils peuvent transiter par les endosomes tardifs et être transportés vers la surface dans des vésicules de Golgi, ou encore être dégradés dans les lysosomes. L'internalisation rapide et le recyclage des récepteurs de chimiokines permet leur redistribution continue à la surface cellulaire, ce processus est crucial pour la détection du gradient de récepteurs de chimiokines. Ainsi, la destinée du récepteur de chimiokine après stimulation par son ligand détermine la vitesse de récupération de sensibilité et pourrait affecter la durée et l'intensité de la réponse intracellulaire transduite (Muller, 2002).

**4.2. Activité chimiotactique : la diapédèse**

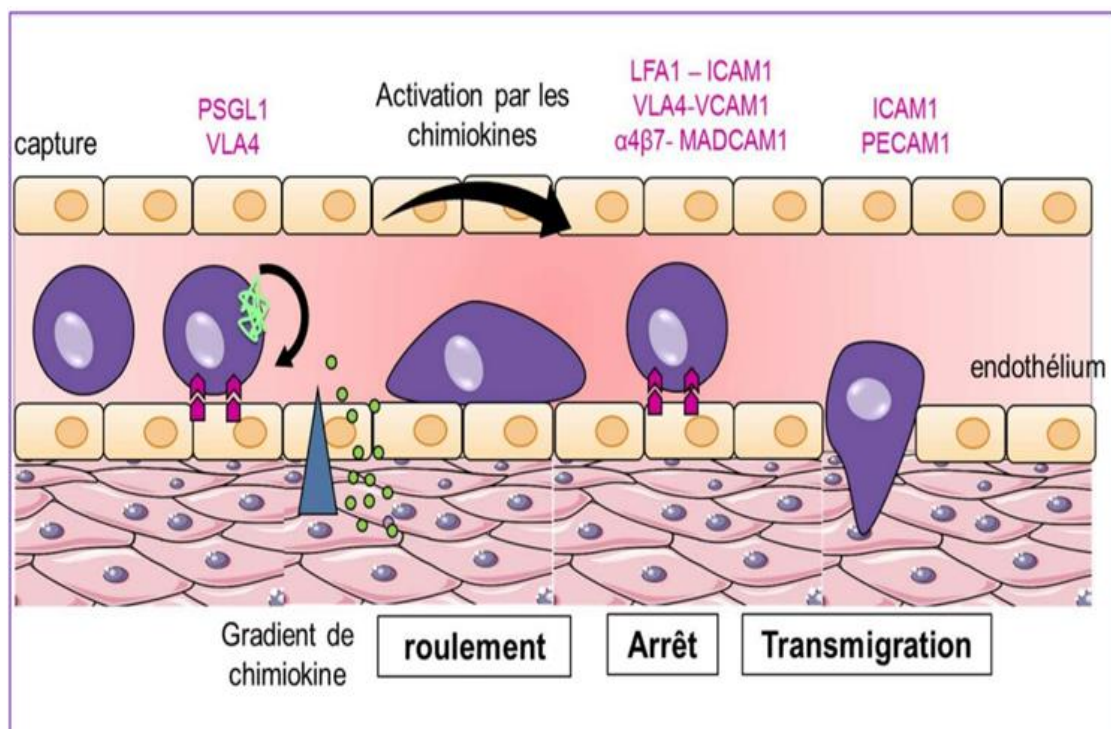
La diapédèse (ou extravasation) est le mécanisme par lequel des leucocytes phagocytaires du torrent circulatoire s'insinuent entre les cellules endothéliales en réponse à des signaux inflammatoires. Cette transmigration implique une série d'événements faisant intervenir

différents acteurs, et se déroule en trois étapes majeures : le roulement, l'activation et l'adhérence, qui permettent la transmigration de la cellule à travers un épithélium (**Fig. 30**).

#### 4.2.1. Etape de capture et de roulement (ou "rolling")

Avant de s'arrêter, les cellules roulent le long des parois endothéliales. Le «rolling» est dépendant de l'expression de sélectines par les leucocytes et l'endothélium vasculaire. Parmi elles, la PSGL-1 (P selectine glycoptotein ligand) et le CD62L (qui est une L selectine) exprimés à la surface des lymphocytes T sont capables d'interagir avec différentes selectines de types L-selectines, P-selectines et E-selectines exprimées sur l'endothélium vasculaire (**Ley et al., 2007**).

Le «rolling» met également en jeu des intégrines telles que LPAM et VLA4 qui interagissent avec leurs ligands respectifs MADCAM (MucosalvascularAdressinCell-Adhesion Molecule1) et VCAM1 (Vascularcell-adhesionmolecule). A noter que les monocytes et les cellules dérivées des monocytes roulent sur l'endothélium vasculaire via VLA-4 (Very lateantigen 4) (**Huo et al., 2000**).

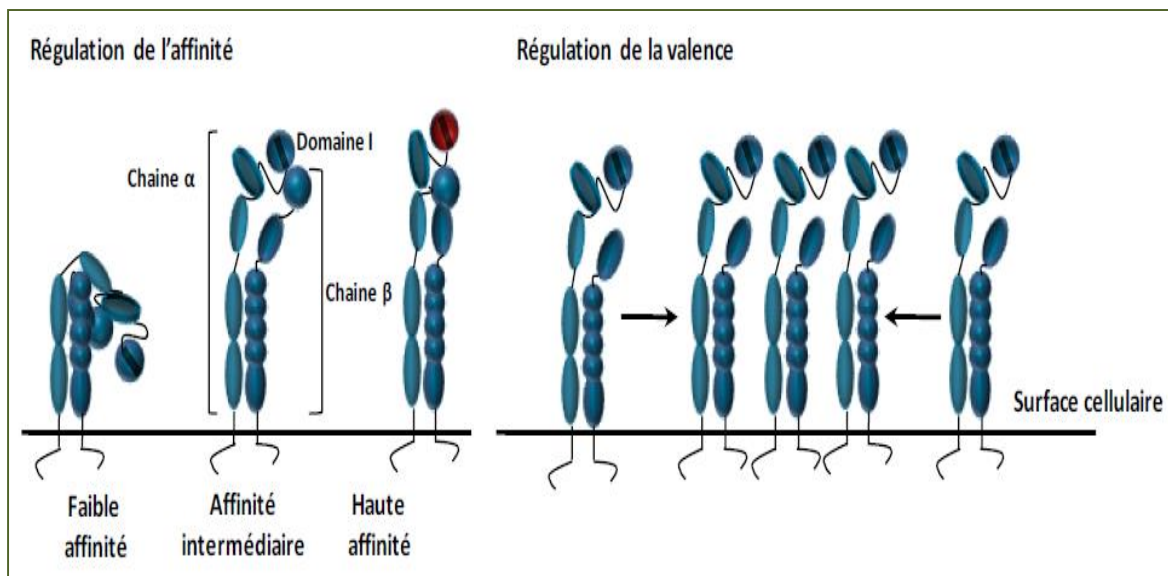


**Figure 30 :** Mécanisme de la diapédèse (**Castan, 2017**).

#### 4.2.2. Etape d'activation des intégrines

Le "rolling" le long de l'endothélium vasculaire conduit à l'exposition des récepteurs des cytokines (RCK) à leurs ligands présents à la surface des cellules endothéliales. Le ciblage d'une chimiokine à son récepteur déclenche une activation rapide des intégrines renforçant l'adhésion cellulaire et favorisant l'arrêt des leucocytes sur les cellules endothéliales. Les intégrines sont des glycoprotéines membranaires hétéro-dimériques (composées d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$ ). La fixation d'une CK sur son récepteur déclenche la formation d'un complexe hétéro-trimérique RCPGs-intégrines, qui déclenche un réseau de signalisation provoquant l'arrêt rapide des leucocytes en quelques millisecondes (Ley *et al.*, 2007).

L'avidité de la liaison dépendante des intégrines est régulée par deux mécanismes, l'affinité de la liaison et la valence (Fig. 31). La valence correspond à la densité des hétéro-dimères d'intégrines impliquée dans l'adhésion cellulaire à la surface de la membrane plasmique. Elle est dépendante de la mobilité latérale et du niveau d'expression des intégrines qui jouent un rôle important dans la mobilité des leucocytes le long des parois endothéliales, dans la phase d'arrêt et dans la locomotion (Schenkel *et al.*, 2004).



**Figure 31** : Modèle de régulation de l'affinité et de la valence des intégrines (Jacquelin, 2013).

#### 4.2.3. Etape de la migration transendothéliale

La transmigration à travers les parois des capillaires est la dernière étape du processus de recrutement des leucocytes au sein d'un tissu inflammé. Au niveau d'une jonction intercellulaire, les leucocytes déstructurent provisoirement la jonction grâce à des protéases

produites pour digérer les protéines de jonctions cellulaires endothéliales et la matrice extracellulaire permettant le passage leucocytaire au sein du tissu. C'est la transmigration paracellulaire. Ce processus met en jeu différentes molécules à la surface des leucocytes dont PECAM1, LFA1, MAC1 et le CD99 et nécessite l'expression de leurs ligands. La transmigration peut également être trans-cellulaire (passage à travers une cellule épithéliale). Ce processus rare de transmigration a été observé dans différents modèles d'étude du processus inflammatoire (**Jacquelin, 2013**).

### **4.3. Effets des chimiokines sur leurs récepteurs**

#### **4.3.1. Chimiotactisme et phénomène d'haptotactisme**

Le chimiotactisme correspond à la migration des cellules vers la concentration de chimiokine la plus forte et l'haptotactisme décrit la migration des cellules en fonction d'un gradient d'adhésivité croissante ; au niveau du site inflammatoire, la concentration de la chimiokine est telle qu'elle détermine l'adhésivité la plus importante.

L'établissement d'un gradient de chimiokines repose sur la caractéristique que possèdent ces médiateurs de se fixer sur les protéines de la matrice extracellulaire. Les chimiokines ont une affinité pour les résidus héparine-like et lient avec une forte affinité les héparines sulfates de la surface endothéliale ou les glycosamino-glycanes de la matrice extracellulaire. Ces gradients peuvent être réalisés *in vitro* sur certaines surfaces (filtres de polycarbonate) et ont pu être observés *in vivo* par exemple pour l'IL-8, à la surface endothéliale et dans le derme (**Tanaka et al., 1993**).

Cette action pro-adhésive est dépendante du flux calcique initial qui génère après liaison au récepteur et activation de celui-ci. Ce flux calcique détermine une activation des intégrines de surface grâce à :

- un changement conformationnel qui conduit à une augmentation de leur affinité,
- une mobilisation des intégrines à partir d'un pool cytoplasmique,
- un regroupement des intégrines sur certains pôles de la cellule.

Ainsi, en combinant un effet pro-adhésif transitoire et en stimulant les changements de forme de la cellule, les chimiokines coordonnent les événements successifs, adhérence de la cellule, élongation, détachement puis à nouveau readhérence qui conduisent à la migration cellulaire (**Furie et Randolph, 1995**).

#### **4.3.2. Angiogenèse**

Les CXC chimiokines portant le motif Glu-Leu-Arg, chimiotactiques sur les neutrophiles, ont un effet stimulant sur l'angiogenèse associé à un pouvoir chimiotactique sur

les cellules endothéliales. L'IL-8, ENA-78, GCP-2, NAP-2, GRO- $\alpha$  favorisent la prolifération vasculaire. Celle-ci rend compte de la modification du réseau vasculaire qui est observée dans les situations inflammatoires chroniques. C'est notamment le cas dans la polyarthrite rhumatoïde où le pannus synovial est hyper-vascularisé. De par cette action angiogénique, des chimiokines pourraient être également impliquées dans la croissance tumorale et les phénomènes de métastases en facilitant la vascularisation des tumeurs. On peut alors imaginer qu'au sein ou au contact d'une tumeur, l'expression prédominante de chimiokines angiogéniques au dépend de chimiokines inhibitrices de l'angiogenèse conditionne l'agressivité tumorale (Smith *et al.*, (1994).

### 4.3.3. Hématopoïèse

Les chimiokines sont produites par le stroma médullaire; Elles exercent sur l'hématopoïèse des effets soit suppresseurs soit stimulant sur la prolifération des progéniteurs. La MIP-1 $\alpha$  a été la première cytokine caractérisée initialement comme un médiateur de l'inflammation, ayant une action inhibitrice sur la prolifération des cellules hématopoïétiques souches *in vitro* et *in vivo*. GRO- $\beta$ , PF-4, IL-8, MCP-1, IP-10 démontrent la même action dans des systèmes de culture sur méthylcellulose. D'autres chimiokines n'ont aucun effet tels RANTES, NAP-2, MIP-1 $\beta$ , GRO- $\alpha$ , GRO- $\gamma$ . MIP-1 $\beta$  s'oppose même à l'effet suppressif de MIP-1 $\alpha$  et, GRO- $\alpha$  à l'action inhibitrice de PF-4 et de l'IL-8. L'hématopoïèse serait donc sous l'influence d'un panel de chimiokines agissant différemment sur la prolifération, l'action de ces chimiokines dépendant également du stade de différenciation cellulaire. En effet, MIP-1 $\alpha$  peut *in vitro* stimuler la formation de colonies de progéniteurs différenciés en présence d'autres facteurs de croissance tel que le GM-CSF (Granulo-Monocyte-Colonystimulating Factor) (Marfaing-Koka, 1998).

## 5. Utilisation thérapeutique des chimiokines

Les différentes implications physiopathologiques des chimiokines (Cks) et de leurs récepteurs ont motivé leur utilisation à des fins thérapeutiques. Selon que l'on cherche à inhiber, rééquilibrer ou stimuler un effet des Cks, on peut distinguer trois stratégies d'utilisation pharmacologique des Cks (Combadière *et al.*, 2007).

### 5.1. Les antagonistes de chimiokines comme cible thérapeutique

C'est dans le cas de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) que l'application thérapeutique des Cks a été tentée en premier lieu. Connaissant leur rôle dans la reconnaissance du virus par la cellule CD4+, des antagonistes de CCR5 et de CXCR4 ont été

testés en études cliniques avec quelques résultats prometteurs (**Onuffer et Horuk, 2002**). De nombreuses Cks sont exprimées au cours de l'athérogenèse, inflammation des parois vasculaires, qui constitue la première cause des accidents cardiovasculaires. Parmi elles, CCL2 et CX3CL1 semblent avoir un rôle particulièrement important dans la formation de la plaque d'athérome et l'influx initial de monocytes dans la paroi de l'artère. Des analogues de chacune de ces Cks ont donc été recherchés : leurs tests dans des modèles animaux sont encourageants (**Reape et Groot, 1999**).

L'asthme est associé à une accumulation sélective et une activation d'éosinophiles et de mastocytes au niveau de l'épithélium bronchique. Le CCR3 et ses ligands semblent être impliqués dans ce recrutement. Récemment, une étude clinique de phase II utilisant un antagoniste de CCR3 a été mise en place pour le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique. Par ailleurs, des antagonistes des Ch sont en essai clinique dans certaines pathologies inflammatoires auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques (**Elsner, 2004**).

### **5.2. Les chimiokines comme adjuvants de vaccins**

On sait que, pour un vaccin, le choix des adjuvants vaccinaux est aussi important que la sélection du ou des antigènes. Ces adjuvants stimulent en effet l'immunité innée par les TLR (Toll-like receptors), qui reconnaissent les signaux de danger. Ainsi, le vaccin ADN contenant des motifs CpG imite les effets des virus atténués dans leur capacité à induire les réponses immunitaires à lymphocytes T. Pourtant, le niveau d'immunogénicité de ces vaccins ADN est insuffisant pour obtenir des réponses fortes chez l'homme. Cette insuffisance peut être compensée par de l'ADN codant pour des cytokines et des chimiokines. L'utilisation de CCL5, CCL2 et CCL21 comme adjuvants vaccinaux s'est ainsi montrée bénéfique pour améliorer les réponses induites par la vaccination ADN anti-VIH. À partir de là, des vaccins plus efficaces pourraient être produits, ciblant par exemple telle ou telle sous-population lymphocytaire particulière, ou utilisant tel ou tel site de vaccination plus spécifique (**Rostene et al., 2013**).

### **5.3. Les chimiokines et le cancer**

Les cellules tumorales participent à la création d'un environnement favorable à leur développement en interagissant avec les cellules stromales et en favorisant le recrutement de cellules par le biais de production de chimiokines qui sont largement impliquées dans le développement de métastases. En effet, les cellules tumorales modifient généralement

l'expression de leurs récepteurs à chimiokines pour le développement d'une tumeur solide nécessitant une vascularisation suffisante pour garantir un approvisionnement continu en oxygène et en nutriments. Ainsi, la migration des métastases n'est pas aléatoire mais elle est déterminée par les récepteurs qu'elles expriment et donc par le type de cancer dont elles proviennent (**Burteau et al., 2007**). L'axe CXCR4-CXCL12 a notamment été associé à la dissémination métastatique médullaire. Néanmoins, certaines CKs peuvent posséder des fonctions anti tumorales. Ainsi, CXCL9 et CXCL10 peuvent favoriser la réponse Th1 et inhiber la réponse Th2. CXCL9 peut également être associée à une réponse immune anti-tumorale, à un effet angiostatique et à l'amélioration de la survie des patients (**Johrer, 2008**).

Actuellement, l'implication des chimiokines et de leurs récepteurs dans le développement de maladies lympho-prolifératives fait l'objet de nombreuses recherches et sa compréhension ouvre des voies thérapeutiques intéressantes pour la lutte contre les leucémies humaines et les cancers en général (**Burteau et al., 2007**).

#### 5.4. Les chimiokines et les virus

Vu le rôle qu'ils jouent dans le homing lymphocytaire, les Cks et leurs récepteurs constituent des cibles privilégiées pour les virus. Interférer dans le fonctionnement des couples Cks -récepteurs constitue un moyen efficace d'échapper à la sélection immune.

Plusieurs cas sont ainsi connus chez l'homme :

- La protéine p35 des poxvirus qui se lie aux Cks de type CC avec une affinité plus grande que leurs récepteurs. De tels exemples existent pour le cytomégalovirus, les herpesvirus, etc.

- Certains virus modifient l'expression de Cks ou récepteurs à Cks. Ainsi, des patients infectés par HTLV-1 (Virus T-Lymphotrope Humain) voient leurs taux plasmatiques de CCL2, CCL11, CCL24, CXCL10 et CXCL9 largement modifiés. Il a également été prouvé que l'expression de MIP-3 $\alpha$ /CCL20 était activée *in vitro* par la protéine virale Tax.

- Un autre exemple bien connu est le virus HIV. Les protéines virales Tat et gp120 sont capables d'interagir sur plusieurs récepteurs à Cks, notamment CXCR4 et CCR5. Gp120 peut, *ex vivo*, inhiber la migration des lymphocytes B en réponse aux Cks SDF-1 (CXCL12), MIP-3 $\alpha$  (CCL20) et SLC (CCL21). CXCR4 et CCR5 ont également été identifiés comme étant corécepteurs pour l'entrée du virus HIV dans les cellules lymphocytaires TCD4+.

- L'herpesvirus associé au sarcome de Kaposi synthétise certaines virokinines (chimiokines virales), identiques à MIP-2 notamment, qui bloquent plusieurs récepteurs de type CC et CXC



et rend les cellules infectées insensibles aux chimiokines associées à ces récepteurs (Burteau *et al.*, 2007).

## 6. Chimiokines et progression pathologique de l'allergie alimentaire

### 6.1. Le mécanisme de l'allergie alimentaire

Le développement d'une allergie alimentaire immédiate ou médiée par les IgE nécessite la coordination de différents acteurs de type cellulaire et moléculaire, et s'effectue en plusieurs étapes. Le tissu lymphoïde associé au tube digestif (en anglais gut-associated lymphoid tissue, GALT) représente le lieu de différenciation et de maturation des différentes lignées lymphocytaires, et constitue par conséquent le principal support du mécanisme fondamental de l'allergie alimentaire. Il sera donc défini avant de détailler les mécanismes immunologiques de l'allergie alimentaire.

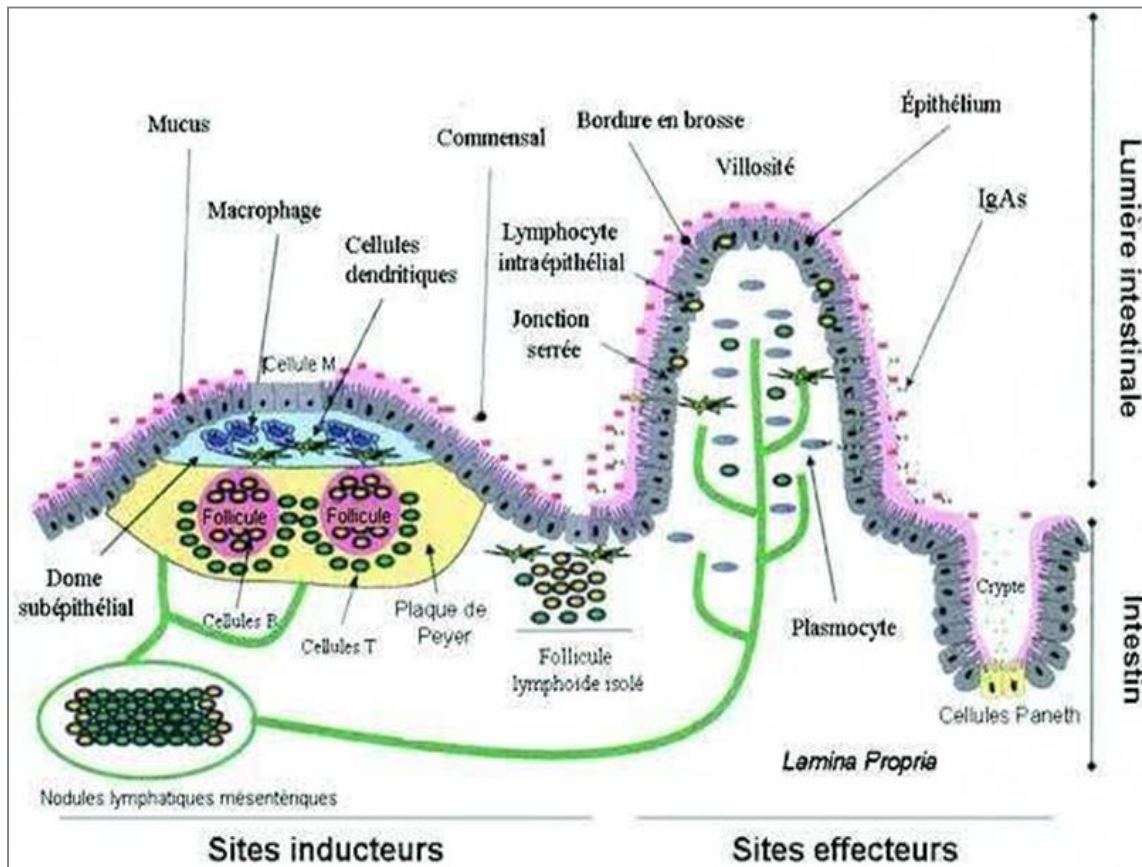
#### 6.1.1. Le GALT et la tolérance orale

##### 6.1.1.1. Le GALT

Le tractus gastro-intestinal est le plus grand réservoir de cellules immunitaires dans le corps, et sa fonction est de protéger la surface en contact avec l'épithélium intestinal. Il est séparé de la lumière intestinale par une seule couche de cellules épithéliales cylindriques, qui sécrètent un certain nombre de facteurs contribuant à la fonction de barrière, notamment des mucines, des peptides antimicrobiens ou encore des immunoglobulines A (IgA) (Fig. 32). Il peut être divisé en sites inductifs et effecteurs. Les sites inducteurs comprennent le GALT, les plaques de Peyer (PP), les follicules lymphoïdes isolés et les ganglions lymphatiques mésentériques ; la lamina propria (LP) et l'épithélium constituent les principaux sites effecteurs, abritant de grandes populations de LT activés et de plasmocytes sécrétant des anticorps (Berin et Sampson, 2013).

Le GALT est une structure indispensable dans le processus de reconnaissance et de capture des antigènes tels que les bactéries et les virus. Des cellules spécialisées appelées microfold ou cellules M, présentes dans l'épithélium intestinal sont considérées comme lieu stratégique pour le transport des antigènes du lumen vers les organes lymphoïdes secondaires (Fig. 33). Cependant le système immunitaire, exposé quotidiennement à une importante quantité de protéines, doit faire le tri entre pathogènes réels, antigènes inoffensifs et bactéries commensales. Cet état de non réponse du système immunitaire est appelé tolérance orale et intervient lorsque les cellules immunitaires sont confrontées à des antigènes non pathogènes comme les protéines présentes dans notre régime alimentaire (Pabst et Mowat, 2012).

Plusieurs processus sont alors induits afin de prévenir la réponse immunitaire. Par ailleurs, une brèche dans la tolérance orale est à l'origine du développement des allergies alimentaires.

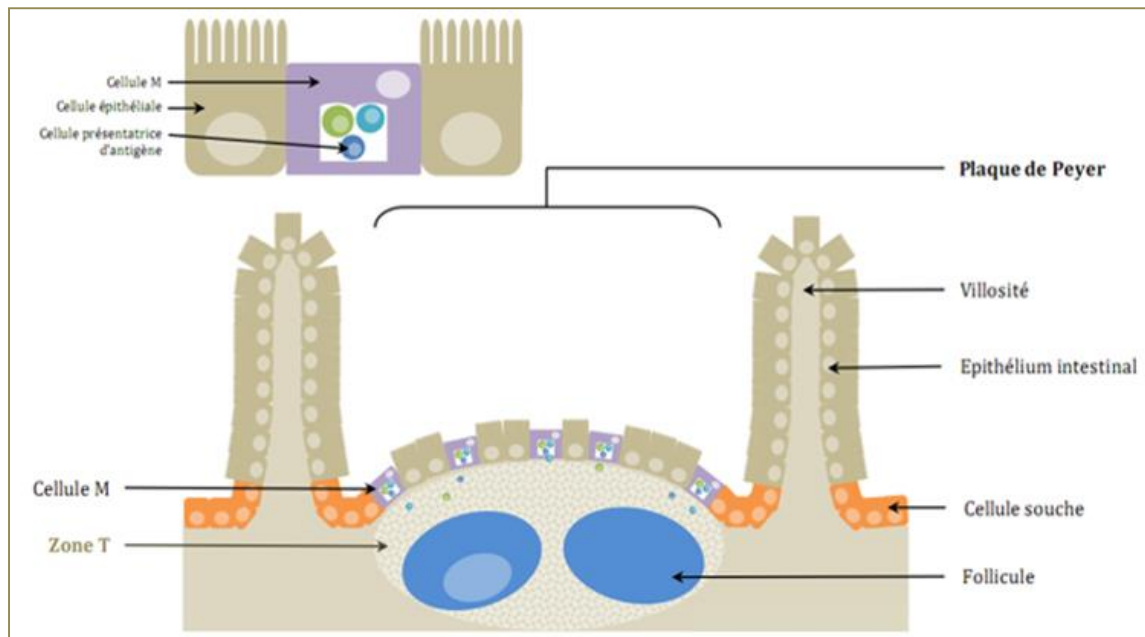


**Figure 32** : Le Tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) [35].

#### 6.1.1.2. La tolérance orale

La capacité d'un antigène administré par voie orale à supprimer les réponses immunitaires a été décrite pour la première fois en 1911, et plus tard, on a découvert que ce processus provenait de cellules lymphocytaires (**Brandtzaeg et al., 2008**). L'existence de ces populations possédant un phénotype suppressif fut pour la première fois mise en évidence dans les plaques de Peyer en 1978. Cependant il a été montré que c'est plutôt dans les ganglions mésentériques que ce processus avait lieu puisque la mise en place de la tolérance orale est impossible après ablation de ces ganglions (**Worbs et al., 2006**).

La tolérance orale est assurée par des cellules lymphocytaires T dites régulatrices (Treg). Chez les souris comme chez les humains, la suppression des populations régulatrices  $CD4^+$ ,  $CD25^+$  et  $Foxp3^+$  entraîne l'apparition d'eczéma, des allergies alimentaires et une augmentation d'IgE (**Torgerson et al., 2007**).



**Figure 33 :** Représentation de la structure tissulaire d'une plaque de Peyer [36].

Lors de la sélection thymique, les lymphocytes T et B reconnaissant les antigènes du soi sont naturellement éliminés par un processus de sélection négative. Certaines cellules T exprimant le facteur de transcription Foxp3 et reconnaissant les antigènes du soi avec haute affinité, deviennent ce qu'on appelle des T régulateurs naturels (nTreg). Ces deux processus de tolérance requièrent cependant l'interaction préalable des cellules lymphocytaires avec leur antigène associé. En conséquence ni la sélection négative ni les Treg naturels ne peuvent participer à la tolérance orale. D'autres mécanismes sont donc mis en jeu, notamment l'implication des cellules présentatrices d'antigènes (**Pabst et Mowat 2012**).

Les antigènes alimentaires se retrouvent très rapidement dans l'organisme. En effet, ces protéines passent rapidement et efficacement la barrière intestinale quelques minutes seulement après leur ingestion. Des petits peptides sont susceptibles de traverser l'épithélium par voie para-cellulaire à travers les jonctions serrées. Les plus grosses protéines peuvent, elles, être prises en charge par voie trans-cellulaire par les entérocytes. Plus généralement, les antigènes sont pris en charge par des cellules présentatrices d'antigènes dont les cellules dendritiques CX3CR1<sup>+</sup> qui sont notamment connues pour étendre leurs dendrites jusque dans le lumen pour y capter les antigènes. Au contraire les cellules dendritiques migratoires CD103<sup>+</sup> présentes abondamment dans la lamina propria apportent les antigènes jusque dans

les ganglions mésentériques et sont largement impliquées dans la tolérance orale (**Ménard et Heyman, 2010**).

Les Treg induits (CD25<sup>high</sup> Foxp3<sup>+</sup>) sont générés à partir de cellules TCD4<sup>+</sup> naïves qui se différencient en cellules T régulatrices sous l'effet de l'environnement inflammatoire. Ces cellules ont la capacité d'induire l'expression des récepteurs de chimiokines sur les cellules T, et particulièrement sur les Treg (**Jaensson et al., 2008**). Les cellules CD103<sup>+</sup> induisent ainsi l'expression des molécules CCR9 et  $\alpha 4\beta 7$  sur les lymphocytes T. Plusieurs études ont reporté une réduction de la tolérance orale chez des souris déficientes en  $\alpha 4\beta 7$  ou encore chez les souris déficientes en CCR9. Cette tolérance peut néanmoins être restaurée par transfert adoptif de cellules Treg de souris sauvages. Ainsi la tolérance orale requerrait l'expression des molécules de domiciliation cellulaire par Treg induits, lors de leur passage dans les ganglions mésentériques (**Cassani et al., 2011**).

### 6.1.2. Le mécanisme d'allergie IgE-médiée

#### 6.1.2.1. Exposition à l'allergène

Il existe différentes voies de sensibilisation à des allergènes alimentaires. Dans le cas des allergies alimentaires dites de classe 1, la sensibilisation se produit au niveau du tractus gastro-intestinal. Les aliments concernés (lait de vache, œuf...) se caractérisent par leur résistance aux processus digestifs. Ce type d'allergie alimentaire affecte particulièrement les enfants. La voie respiratoire est, quant à elle, impliquée dans le développement des allergies alimentaires de classe 2. Ce type d'allergie alimentaire est responsable du syndrome oral croisé rencontré majoritairement chez des adultes sensibilisés à des aliments (carotte, céleri, pomme, poire...) dont les protéines présentent des similitudes avec celles d'aéro-allergènes notamment l'allergène majeur du pollen (Bet V1 : *Betula verrucosa* 1) (**Breiteneder et Ebner 2000**).

La sensibilisation par voie cutanée a également été suggérée. Cette voie d'exposition a été mise en évidence dans des études effectuées à partir de modèles animaux, qui, de façon générale, conduirait au développement de l'allergie alimentaire tandis que l'exposition orale induirait le plus souvent la tolérance à l'allergène (**Prioult et Nagler, 2005**).

Ces différentes voies de sensibilisation mènent toutes au développement de l'allergie alimentaire qui par définition se déclenche suite à une consommation d'aliments.

### 6.1.2.2. La sensibilisation

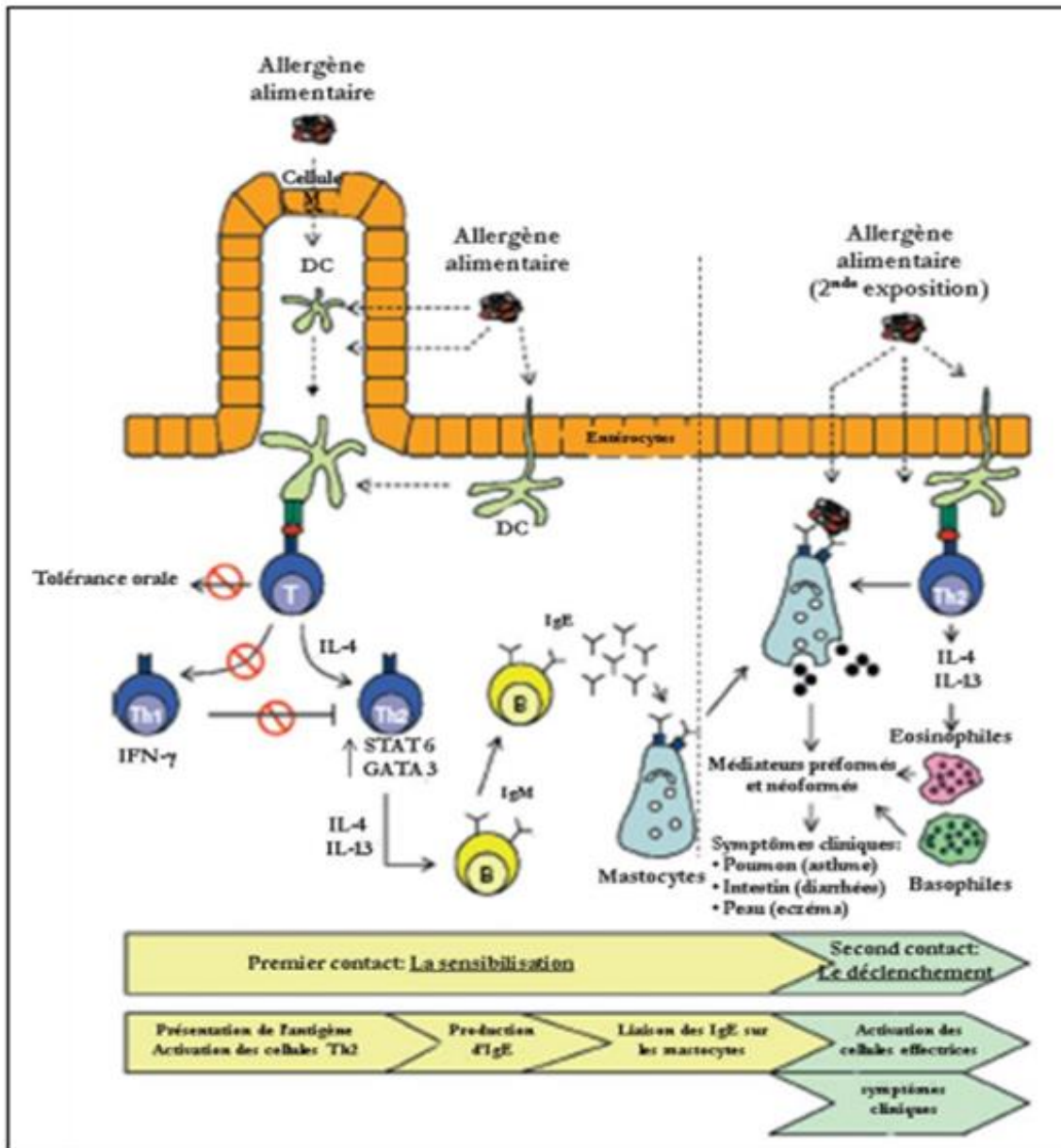
La première phase de la réponse allergique est la sensibilisation. Lorsque l'allergène alimentaire est ingéré et passe au niveau de l'épithélium intestinal, il est pris en charge par une cellule présentatrice d'antigène (CPA). Cette cellule va alors le phagocyter et le réduire en fragments antigéniques, qui après la migration de la cellule vers les ganglions mésentériques, seront présentés aux cellules T CD4<sup>+</sup> naïves dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMHII). Des molécules de costimulation (CD80/CD86, CD28) et d'adhérence (LFA-1 et ICAM-1) portées par les LT sont nécessaires afin d'engager la synapse immunologique entre le CMH II et le récepteur T (TCR) (**Lambrecht et Hammad, 2015**). En parallèle, les cellules épithéliales produisent différentes cytokines et chimiokines tels que la TSLP, l'IL-33, l'IL-25 ou les TNF. Sous l'effet de ces différents stimuli, les cellules T naïves vont se différencier en TH2 produisant majoritairement les cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. Ces cytokines vont notamment induire la transformation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgE spécifiques. Les IgE spécifiques de l'allergène se répartissent ensuite dans l'ensemble de l'organisme, via la circulation sanguine, et se fixent sur des cellules cibles de la peau et des muqueuses (mastocytes) ainsi que sur des cellules cibles circulantes (basophiles) exprimant le récepteur pour la partie constante des IgE. Cette première étape, appelée phase de sensibilisation, muette cliniquement, prépare l'organisme à réagir de façon immédiate lors d'un second contact avec l'allergène (**Fig. 34**) (**Boyman et al., 2015**).

### 6.1.2.3. Le challenge

Au cours de cette phase, la réaction allergique est déclenchée lors du deuxième contact avec le même allergène ou avec d'autres allergènes qui partagent avec lui des structures immuno-réactives communes ou voisines. Deux épitopes de l'allergène se lient avec deux IgE fixés sur les mastocytes et basophiles. Cette liaison induit un influx calcique entraînant la libération des médiateurs préformés (histamine, protéases) et des médiateurs néoformés (prostaglandines D2, leucotriène C4 et les facteurs d'activation des plaquettes) responsables d'une manifestation immédiate des symptômes cliniques (dilatation des vaisseaux, œdème muqueux, contraction du muscle lisse bronchique) (**Mahroug, 2013**).

D'autres cellules sont également recrutées sur le site d'inflammation par l'intermédiaire de leurs récepteurs de chimiokines comme CCR4 pour les TH2, attiré par ses ligands CCL22 et CCL17 produits par les tissus, les éosinophiles, stimulés par la production d'IL-5, ou encore les TH17 produisant de l'IL-17 et de l'IL-22, permettant le recrutement des

neutrophiles. Le rôle de l'IL-33 et de son récepteur ST2 a également été démontré dans l'allergie alimentaire. Ils interviennent dans l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et l'IL-13, et dans l'altération de la barrière épithéliale, alors que l'IL-4, l'IL-13 et l'IL-9 sont à l'origine de la stimulation des macrophages (macrophages M2). Tous ces acteurs immunitaires induisent des réactions inflammatoires entraînant une vasodilatation, une contraction des muscles lisses et une surproduction de mucus (Fig. 35) (Boyman et al., 2015).



**Figure 34 :** Mécanismes cellulaires et médiateurs exprimés lors de la sensibilisation par contact aux allergènes alimentaires, d'après (Prioult et Nagler 2005).

#### 6.1.2.4. Le paradigme TH1/TH2

Le paradigme ou la balance TH1/TH2 est un concept élaboré dans les années 90, qui a marqué l'histoire de l'allergologie. Après la découverte des sous populations TH1 et TH2 et de l'implication des TH2 dans l'allergie, il a été postulé que l'allergie résulte d'une modification de la balance TH1/TH2 en faveur des TH2. Ce changement s'illustre d'une part par une diminution des cytokines de la réponse TH1 telle que l'IL-12 ou IFN- $\gamma$  et par la réduction de l'activité immunosuppressive des cellules Treg. Les TH1 sont les cellules immunitaires consacrées à la défense contre les micro-organismes (bactéries, virus) et sont impliqués dans les maladies auto-immunes : on parle de réponse cellulaire. Les TH2 pour leur part sont impliqués dans la défense contre les parasites et dans les maladies allergiques : on parle alors d'immunité humorale compte tenu de l'importance des anticorps dans ce processus (Fig. 36) (Chen et O'shea, 2008).

La découverte de nouveaux sous types cellulaires comme les TH17 ou les cellules lymphoïdes innées, ou encore la présence des Treg, complexifient les mécanismes de l'allergie et démontrent que le concept de balance TH1/TH2 est réducteur. En effet, les TH17 sont aujourd'hui connus pour avoir un rôle dans les maladies allergiques comme le psoriasis ou la dermatite atopique, mais aussi l'asthme dans les formes les plus sévères (Chesné et al., 2015).

### 6.2. Rôle des chimiokines dans le recrutement des leucocytes

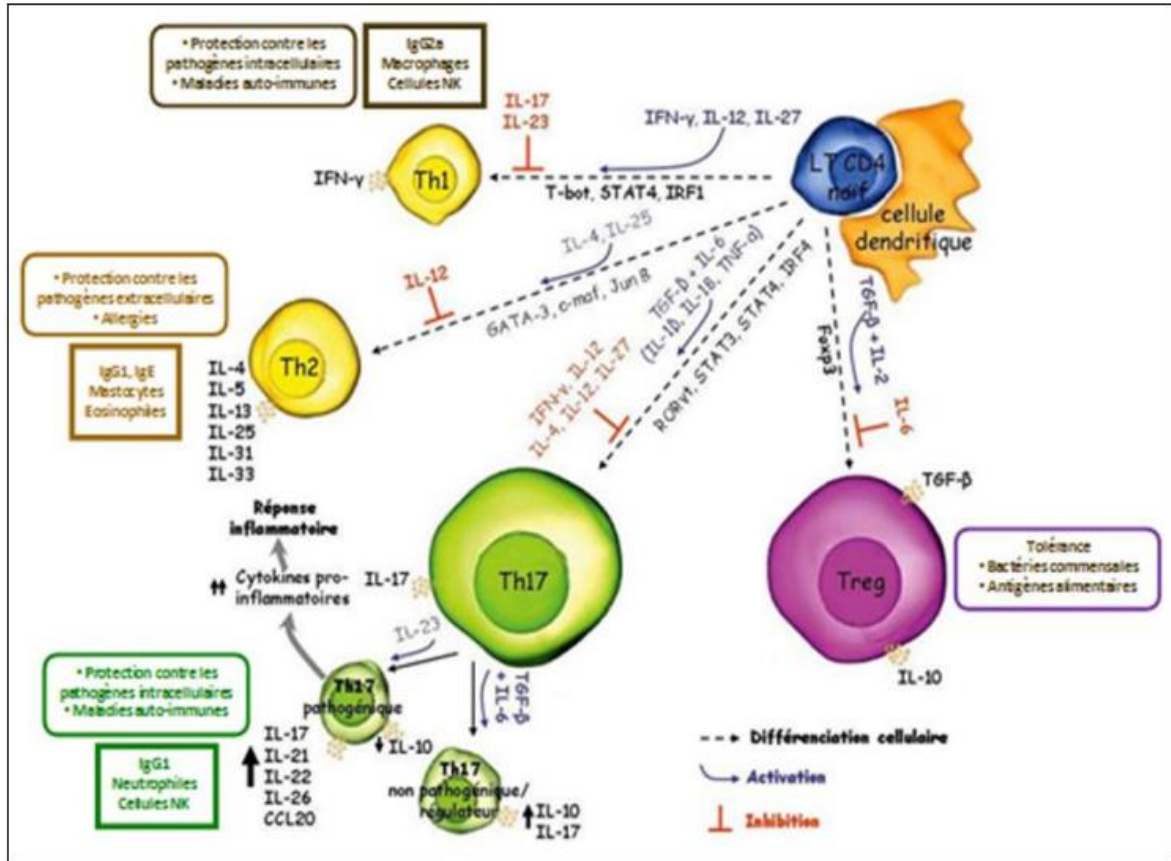
L'accumulation de cellules leucocytaires au cours d'une maladie allergique de phase tardive, ou dans l'auto-immunité est très importante pour le phénotype de la maladie parce que ces cellules (souvent activées) contribuent au processus de la maladie comme le remodelage tissulaire (sous-épithélial), la prolifération ou l'hyperplasie des cellules caliciformes et les voies respiratoires en hyperréactivité (dans l'asthme).

Les chimiokines jouent un rôle clé dans le recrutement des leucocytes et leur développement vers une lésion inflammatoire. L'effet profond de la carence en chimiokines sur le recrutement de leucocytes spécifiques dans certains modèles animaux souligne l'importance des chimiokines dans ce processus.

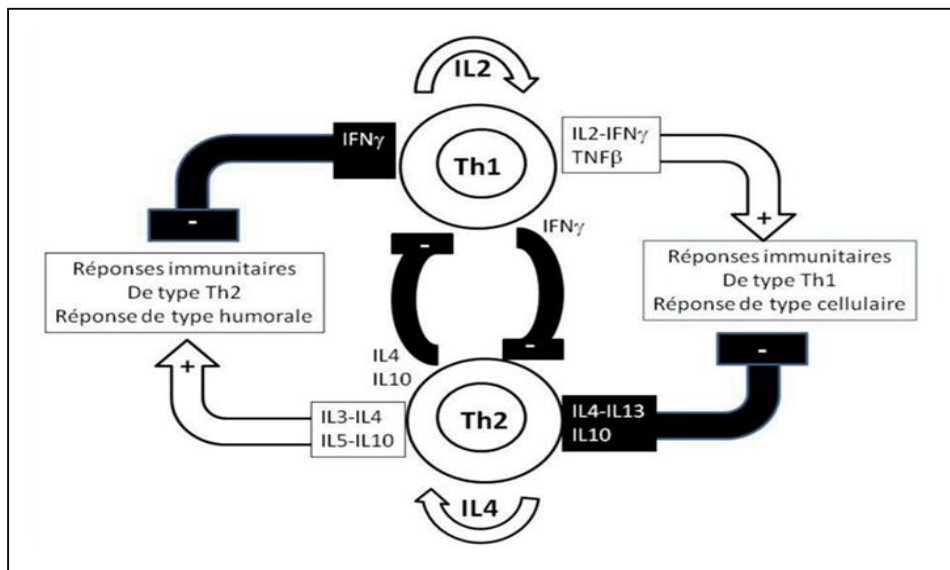
#### 6.2.1. Recrutement des lymphocytes T

On peut fréquemment identifier des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> ou TCD8<sup>+</sup> pathogènes spécifiques de l'antigène ou les deux dans la lésion inflammatoire. Bien que le nombre de LT détectés dans un site d'inflammation allergique soit relativement faible (par rapport aux

éosinophiles et aux neutrophiles), ils jouent un rôle important dans les réactions d'hyper-Sensibilité de type I. Il y a une corrélation approximative entre la fréquence des cellules T détectées dans une lésion inflammatoire et la gravité de la maladie (Brown et al., 2003).



**Figure 35 :** Induction, régulation et fonctions des cellules Th1/Th2/Th17 et Tréglultrices D'après biosciences [37]



**Figure 36 :** Le paradigme ou balance Th1/Th2 [38].



Il existe une bonne corrélation entre les niveaux de cytokines TH2 produites lors de l'activation des lymphocytes T et les taux sériques d'IgE et le risque relatif d'asthme. Quatre chimiokines sont essentielles au recrutement des LT et à leur polarisation : CCL2, CCL11, CCL22 et CCL17. La CCL2 entraîne particulièrement une différenciation Th2 des LT, et les souris chez lesquelles le gène du récepteur de CCL2, CCR2 a été inactivé, ont une incapacité à développer une réaction allergique. En revanche, les CCL11, CCL22 et CCL17 recrutent sélectivement les lymphocytes Th2 sur le site inflammatoire (**Sallusto et al., 1997**). Cette action est le résultat de l'expression préférentielle des récepteurs de chimiokines CCR3 et CCR4 sur les LTh2. Le CCR8 également exprimé par les LTh2 pourrait être important pour leur recrutement sous l'action de CCL17. Des études immuno-histochimiques indiquent que la neutralisation de CCL22 ou CCL17 dans le modèle murin a diminué les niveaux de cytokines TH2 détectées dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, diminué l'hyperréactivité des voies respiratoires et a également entraîné une diminution générale de la cellularité de l'infiltrat de phase tardive (**Kawasaki et al., 2001**).

### 6.2.2. Recrutement des mastocytes

Il y a eu relativement peu de travaux effectués sur les chimiokines impliquées dans le recrutement et l'activation des mastocytes au cours d'une inflammation allergique. Les mastocytes ont la capacité d'exprimer les récepteurs de chimiokines CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR2 et CXCR4. Le CCL2 et peut-être CCL5 semblent jouer un rôle important dans le recrutement des mastocytes (**Fig. 37**). Inversement, CXCL8 semble inhiber le recrutement des mastocytes. Chez les souris déficientes pour le gène de CCL11 comme chez celles déficientes pour le gène de son récepteur CCR3, on observe dans les modèles de réaction allergique pulmonaire une diminution de l'afflux de mastocytes dans les bronches distales et le poumon mais pas dans la trachée où le nombre de mastocytes est paradoxalement accru (**Ochi et al., 1999**).

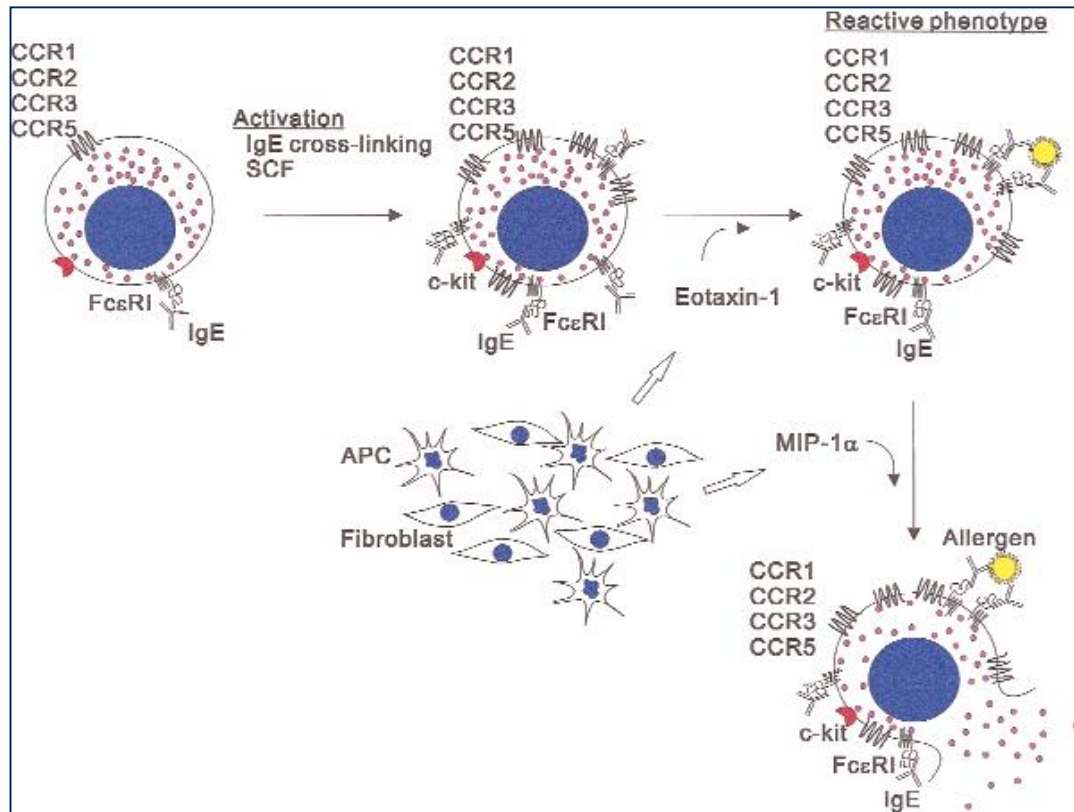
Un rôle important de CCR3/CCL11 dans le référencement des mastocytes, est étayé par les données obtenues à partir de l'analyse des souris déficientes en CCR3, chez lesquelles on a trouvé une augmentation du nombre de mastocytes intra-épithéliaux dans la trachée. Cette augmentation dans le nombre de mastocytes était spécifique au tissu, sans preuve d'une augmentation similaire dans d'autres tissus (par ex., dans la peau). Des études sont en cours pour sonder la base moléculaire de cette accumulation tissulaire spécifique de mastocytes chez des souris déficientes en CCR3 (**Humbles et al., 2002**).

### 6.2.3. Recrutement des éosinophiles

Le recrutement des éosinophiles de la moelle osseuse et la circulation vers le tissu enflammé est l'événement le plus dramatique associé à la réaction de phase tardive. Ces éosinophiles activés sont clairement pathogènes, libérant de multiples médiateurs qui contribuent aux maladies chroniques. Sept chimiokines principales sont impliquées dans le recrutement des éosinophiles dans divers tissus : CCL11 (éotaxine 1), CCL24 (éotaxine 2), CCL26 (éotaxine 3), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4) et CCL3 (MIP-1a) et la cytokine IL-5 (**gleich, 2000**).

Le CCR3 est un récepteur pour tous ces ligands sauf CCL3. Son rôle central a été illustré par des études réalisées sur des souris chez laquelle le gène de ce récepteur a été inactivé par recombinaison homologue. Ces souris sont incapables de développer une réaction inflammatoire à éosinophiles au niveau de la peau ou dans le poumon. De façon cohérente, les éosinophiles de la plupart des individus de souris testés expriment CCR3 à un niveau élevé, tandis que l'expression de CCR1 est plus faible (**Zimmermann et al., 2003**). L'IL-5 augmente la réponse des éosinophiles aux ligands de CCR3, par un mécanisme inconnu. Il semble que l'IL-5 soit essentiellement impliquée dans l'éosinophilopoièse et le maintien des éosinophiles au site inflammatoire (**Ma et al., 2002**).

En ce qui concerne spécifiquement les éosinophiles de sujets allergiques, ils répondent à CCL20 (MIP-3  $\Delta$ ), ce qui n'est pas le cas d'éosinophiles isolés de sujets non allergiques. Les éosinophiles de non allergiques expriment de plus CXCR4, et cette expression est diminuée sous l'action d'IL-4 et d'IL-5, mais augmentée sous l'action des corticoïdes. Plusieurs de ces chimiokines peuvent être détectées dans des fluides biologiques et des homogénats obtenus après une provocation allergénique. Dans chaque cas, un faible niveau de chimiokines peut être détecté au moyen d'ELISA dans le tissu non enflammé. En plus de l'augmentation des niveaux dans les tissus enflammés par les allergènes, il existe également des preuves considérables avec des anticorps neutralisants ou chez les animaux déficients en gènes que ces chimiokines sont importantes pour le recrutement des éosinophiles dans les poumons, la peau, l'intestin et les yeux.



**Figure 37 :** Expression des récepteurs de chimiokine au cours d'une inflammation de phase aiguë, d'après (Ono *et al.* 2003).

### 6.3. Asthme et récepteurs aux chimiokines

#### 6.3.1. Production et expression de chimiokines par les mastocytes

Il existe des hétérogénéités considérables dans les mastocytes du point de vue biochimique et fonctionnel. La liaison entre la diversité phénotypique et les différences fonctionnelles peuvent être mise en évidence par l'analyse des produits de mastocytes, tels que les protéases, le TNF- $\alpha$  et les eicosanoïdes. Pour les protéases issues des mastocytes, il existe des différences dans les spécificités des substrats de la tryptase  $\alpha$  et  $\beta$ II tryptase, et la mastocytose de souris mMCP-6 et la mMCP-7 qui ont des capacités très différentes de chimioattraction des leucocytes *in vivo*. Ainsi, l'hétérogénéité des mastocytes définie au niveau de l'expression des protéases affecte clairement ces paramètres de la fonction effectrice des mastocytes, et peut également avoir des conséquences sur l'immunité innée (Huang *et al.*, 1998).

La découverte de différences phénotypiques et fonctionnelles entre les sous-populations de mastocytes souligne l'importance de définir les récepteurs de ligands qui conduisent à la différenciation des mastocytes soit directement, soit par l'activation de facteurs d'engagement

de la lignée. L'analyse directe des mastocytes isolés à partir de diverses souches de souris indique que les gènes codant pour des récepteurs CCR1, CCR2, CCR3 et CCR6 sont exprimés lors de l'activation des mastocytes (au moins dans certaines souches). De toute évidence, une analyse plus approfondie dans des tissus spécifiques et dans l'expression des récepteurs de chimiokine au niveau de l'expression des protéines sont nécessaires pour obtenir une image claire des mécanismes de la différenciation des mastocytes en fonction de leur localisation tissulaire (**Oliveira et Lukacs, 2001**).

Des mastocytes progéniteurs et matures peuvent être générées par culture en présence de SCF, d'IL-6 et d'IL-10. Ces cellules transitent par un phénotype c-kit<sup>lo</sup>/CD13<sup>+</sup>/FcεRI<sup>lo</sup>/IL-3Rα<sup>+</sup>/intégrineβ3<sup>-</sup> (après 4 semaines de culture) vers un phénotype c-kit<sup>hi</sup>/CD13<sup>+</sup>/FcεRI<sup>+</sup>/intégrineβ3<sup>+</sup> (après 8 semaines de culture). Les mastocytes progéniteurs humains (culture de 4 semaines) expriment CXCR2, CCR3, CXCR4 et CCR5 et répondent (par test du flux de calcium et test de migration in vitro) aux ligands CXCL8, CCL11, CCL12 et CCL3. La découverte selon laquelle l'hétérogénéité des mastocytes s'étend au système récepteur des chimiokines et que cette hétérogénéité a probablement des conséquences fonctionnelles à la fois indirectes (lors de la différenciation) et directes (lors de l'activation des mastocytes), et indique l'importance d'obtenir de plus amples informations sur les rôles du système récepteur chimiokine qui joue un rôle pertinent dans le développement des mastocytes et leur fonction effectrice (**William et al., 2003**).

### 6.3.2. Rôle du récepteur intestinal CCR9

Le CCR9 est un récepteur de chimiokine à sept domaines transmembranaires exprimé majoritairement dans les thymocytes. Il a été montré que CCR9 induisait la migration des cellules lymphocytaires immatures doubles positives CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> et matures au sein du thymus. La délétion de CCR9 sur des souris empêche la migration in vitro des thymocytes vers CCL25 en "transwell migration essay" et ainsi inhibe le développement normal des cellules T au sein du thymus (**Wurbel et al., 2001**).

En outre, il a été démontré que CCR9 est aussi exprimé par les lymphocytes intestinaux exprimant l'intégrine α4β7 et non pas par les lymphocytes cutanés CLA<sup>+</sup>. En conséquence le couple CCR9/CCL25 est l'unique couple permettant la migration des cellules immunitaires vers l'intestin. Certaines études sont penchées sur le rôle potentiel de CCR9 et TECK dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Chez la souris, il a été démontré que le couple CCL25/CCR9 régule l'inflammation dans un modèle de colite ulcéreuse induit par le DSS (Dextran sodium sulfate). Chez l'homme il a été démontré que les lymphocytes CCR9<sup>+</sup>

étaient présents en plus grande quantité dans le sang des patients cœliaques ou atteints de la maladie de Crohn. Dans les ganglions mésentériques de patients atteints de la maladie de Crohn, il a été montré que les lymphocytes T CCR9<sup>+</sup> étaient pro-inflammatoires et exprimaient plus d'IL-17 et d'IFN $\gamma$  après stimulation anti-CD3 que les cellules de patients sains (Saruta *et al.*, 2007).

D'autres études sont en cours afin de développer de nouveaux antagonistes de CCR9. Cette approche ne cible pas le récepteur mais son ligand, CCL25, par de petites molécules appelées neutraligands. En effet, une stratégie alternative à l'utilisation d'antagoniste est l'utilisation de molécule bloquant les ligands. Une étude a ainsi montré que la chalcone 4 bloque la liaison entre CXCL12 et CXCR4 (Daubeuf *et al.*, 2013). Le couple CXCR4/CXCL12 est fortement impliqué dans le développement tissulaire à travers la migration des cellules embryonnaires et hématopoïétiques. Cependant, on sait également qu'il joue un rôle dans l'inflammation, particulièrement dans la migration transendothéliale des lymphocytes et leur recrutement au sein des tissus enflammés tel que les poumons dans l'asthme (Kalindjian *et al.*, 2016).

### 6.3.3. Rôle de CXCL12 et ses récepteurs CXCR4 et CXCR7

La chimiokine CXCL12 existe sous forme de deux protéines SDF1 $\alpha$  et SDF1 $\beta$  (stromal cell derived factor1). Ces protéines ont été clonées à partir des cellules stromales humaines et identifiées comme des cytokines induisant la prolifération des précurseurs des cellules B dépendantes des cellules stromales. Elles sont aujourd'hui classées dans la famille des chimiokines au motif CXC et sont appelées CXCL12 $\alpha$  et CXCL12 $\beta$ . Les deux variantes CXCL12 $\alpha$  (68 acides aminés) et CXCL12 $\beta$  (72 acides aminés) sont codés par un seul gène et ont des niveaux d'expression et des fonctions identiques. Chez l'adulte, la chimiokine CXCL12 est détectée dans les cellules stromales mais aussi endothéliales, épithéliales et dendritiques dans différents tissus comme le foie, le poumon, la glande surrénale, la moelle osseuse et dans les cellules gliales, les astrocytes et également certains types de neurones dans le système nerveux central (Lewellis *et al.*, 2012).

Le premier récepteur de CXCL12 est CXCR4 qui a été identifié chez l'homme en menant des recherches sur les récepteurs orphelins. En parallèle, le récepteur murin "pre-B-cell-derived chemokine receptor" (PB-CKR/CXCR4) a été caractérisé comme récepteur fonctionnel de la chimiokine CXCL12 ayant un rôle protecteur dans l'infection des lymphocytes par le VIH (Saini *et al.*, 2010).

Le CXCR4 est un récepteur de PM 40kDa, appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G $\alpha$ i. Il est exprimé sur les cellules hématopoïétiques et par les leucocytes circulants, incluant les neutrophiles, les monocytes, les lymphocytes B et T, les macrophages et les cellules dendritiques. Il est également exprimé dans le poumon, le cœur et le cerveau, notamment par les cellules endothéliales du système vasculaire, par les cellules épithéliales, et dans les neurones du système périphérique ou central. De plus, l'expression du récepteur CXCR4 a été détectée dans 23 types de cancer où il est impliqué dans la migration et la survie des cellules cancéreuses (**Hattermann et al. 2012**).

Le second récepteur CXCR7 de la chimiokine CXCL12 est connu depuis 1989 sous le nom de RDC1 (Receptor Dog ADNc) lors de sa mise en évidence dans une banque d'ADNc de chien. Comme tous les récepteurs des chimiokines, le récepteur CXCR7 est un récepteur à 7 domaines transmembranaires, mais il n'est cependant pas couplé aux protéines G. Il a également été mis en évidence que la CXCL12 possède une affinité environ 10 fois supérieure pour CXCR7 ( $K_d \approx 0.2-0.4$  nM) que pour CXCR4 ( $K_d \approx 2-4$  nM), et peut aussi lier la chimiokine CXCL11/ ITAC (interferon inducible T cell  $\alpha$ -chemoattractant) avec une forte affinité. (**Thelen et al 2008**).

Le CXCR7 est exprimé par les lymphocytes B et T, les monocytes et les neutrophiles. Son expression est corrélée à la capacité des LB à se différencier en plasmocytes après activation, ce qui suggère que CXCR7 est un marqueur des cellules B mémoires compétentes pour devenir des cellules sécrétrices d'anticorps. Il a également été mis en évidence que l'expression de CXCR7 par les cellules B mémoires augmente la survie de ces cellules. De plus, CXCR7 est exprimé dans les cellules neuronales, dans les cellules vasculaires et gliales et par de nombreuses lignées cellulaires tumorales (comme dans certains types de cancer du sein, du poumon et du cerveau), par les cellules du foie foetal et par le placenta (**Sierro et al., 2007**).

Les rôles importants de CXCL12, CXCR4 et CXCR7 dans l'embryogenèse et dans le développement ont été mis en évidence chez l'animal après invalidation de leurs gènes. Les souris invalidées pour le gène codant CXCL12 (CXCL12<sup>-/-</sup>) ou CXCR4 (CXCR4<sup>-/-</sup>) ne sont pas viables. En revanche, deux études ont montré que les souris invalidées pour le gène CXCR7 (CXCR7<sup>-/-</sup>) ont un développement normal du système hématopoïétique et nerveux et développent uniquement des anomalies du système cardio-vasculaire ou des malformations des valves cardiaques, ce qui se traduit par la mort de 70% des souris CXCR7<sup>-/-</sup> dans la première semaine après la naissance (**Gerrits et al., 2008**).

Il a été suggéré, en outre, que le couple CXCL12/CXCR4 joue un rôle dans diverses pathologies inflammatoires comme l'allergie, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin, le lupus, le syndrome WHIM (warts, hypogammaglobulinemia infections and myelokathexis), ainsi que dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Les récepteurs CXCR4 et CXCR7 sont des corécepteurs d'entrée de certaines souches du VIH. De plus, plusieurs études ont montré le rôle pro-tumoral des couples CXCL12/CXCR4 et CXCL12/ CXCR7 dans différents types de cancers (**Wald et al., 2013**).

Les rôles de la chimiokine CXCL12 et de ses récepteurs CXCR4 et CXCR7 dans l'asthme allergique sont encore moins connus, mais leur implication dans la maladie est avérée depuis plusieurs années. En effet, des études ont permis de constater que le CCL12 recrute in vitro des cellules Th2 polarisées et des basophiles, et permet l'activation du relargage de calcium intracellulaire et la libération d'histamine, mais reste cependant inopérant vis-à-vis des cellules Th1 et des éosinophiles (**Sánchez-Martín et al., 2013**). Par ailleurs, dans un modèle d'asthme allergique aigu à l'ovalbumine chez la souris, l'utilisation d'anticorps neutralisant CXCR4 ou CXCL12 a permis de réduire l'éosinophilie et l'hyperréactivité des voies aériennes, alors que la surexpression des récepteurs CXCR4 par les leucocytes (grâce à l'utilisation de rétrovirus) augmente l'inflammation pulmonaire (**Gonzalo et al., 2000**).

# **CONCLUSION**



## **Conclusion :**

Les maladies allergiques sont des maladies hétérogènes résultant d'interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux. L'augmentation de la prévalence des allergies peut être due à de nombreux facteurs. En effet, comme simple exemple : un excès d'hygiène empêche l'organisme d'entrer en contact avec des bactéries commensales, ce qui diminue le seuil de tolérance du système immunitaire et favorise ainsi le développement d'allergies.

Les mécanismes par lesquels ces facteurs influent sur le développement et l'expression de l'allergie en asthme avéré sont complexes. Les facteurs environnementaux peuvent contribuer à augmenter ou à réduire le risque allergique. Chaque facteur pris séparément ne suffit sans doute pas à expliquer l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques. En revanche l'intrication possible de différents facteurs environnementaux et du terrain génétique pourrait apporter un élément de réponse à cette augmentation.

Depuis la fin du siècle passé, la prévalence des maladies allergiques a montré une tendance continue à la hausse de sorte que l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires sont actuellement des maladies chroniques courantes dans les sociétés occidentales et occidentalisées. L'augmentation des allergies alimentaires, contrairement aux allergies respiratoires, ne s'est produite que plus récemment. Dans les pays en développement, on assiste actuellement à une hausse sans précédent des allergies, notamment respiratoires. Pour expliquer cette progression des allergies à travers le monde, dans les pays industrialisés mais également dans les pays en développement, plusieurs facteurs relatifs à l'évolution du mode de vie et de l'environnement ont été évoqués.

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. Bien que son aspect multifactoriel complique le développement de nouvelles thérapies, la recherche en immunologie permet d'élucider au niveau cellulaire et moléculaire les voies de signalisation engagées dans leurs processus physiopathologiques, qui ont pour objectif l'identification de cibles thérapeutiques potentielles.

Par ailleurs, le réseau des chimiokines constitue, quant à lui, un système complexe qui agit de concert avec celui des cytokines et avec celui des molécules d'adhérence. Les chimiokines qui ont suscité actuellement une recherche passionnante aussi bien sur le plan fondamental que préclinique, sont impliqués dans la régulation de diverses fonctions biologiques telles que la

coordination et le guidage des processus de migration cellulaire, nécessaires au fonctionnement optimal du système immunitaire, ou encore l'organogenèse et l'activation cellulaire. De plus, plusieurs chimiokines et leurs récepteurs jouent des rôles déterminants dans le développement de la réaction inflammatoire allergique par le recrutement et l'activation de leucocytes, en particulier pour la libération de médiateurs et de protéines cationiques. Cela contribuera au processus physiopathologique de l'asthme les plus sévères, à savoir le choc anaphylactique, le remodelage tissulaire et l'hyperplasie des cellules caliciformes et des voies respiratoires hyperréactives. De plus, les chémokines et leurs récepteurs participent au développement de diverses pathologies et constituent une cible privilégiée pour les virus. Elles sont donc d'un intérêt majeur pour la recherche et le développement de nouvelles voies thérapeutiques, notamment dans la lutte contre les cancers et certaines maladies auto-immunes.

## Références Bibliographiques

**Abrahamsson T. R., Jakobsson H. E., Andersson A. F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C.** (2012). Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **129** (2): 434-440, doi:10.1016/j.jaci.2011.10.025.

**Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J. C.** (2012). Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*, **67**(7) : 835-846. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x

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

**Ait Yahia-Sendid S.** (2013). Chimioquinas et interaction entre l'immunité innée et adaptative dans l'asthme allergique : implication des cellules dendritiques et du récepteur NOD1. *Médecine humaine et pathologie*. Université du Droit et de la Santé - Lille II, Français.

**Aliane H. F. Z.** (2014). Asthme bronchique, thèse de doctorat en médecine, université AboubekrBelkaid, Tlemcen, Algérie.

**Amat F., Saint-Pierre P., Bourrat E., Nemni A., Couderc R., Boutmy-Deslandes E., ... Just J.** (2015). Early-Onset Atopic Dermatitis in Children: Which Are the Phenotypes at Risk of Asthma Results from the ORCA Cohort. *PLOS ONE*, **10** (6), doi:10.1371/journal.pone.0131369.

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

**Annesi-Maesano I.** (2017). Génétique et épigénétique des réactions allergiques aux aliments. In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just A. Deschildre and E. Beaudouin. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 15-23.

**Anthonot M.** (2012). Mémoire de fin d'étude : Système broncho-pulmonaire. Université de Lorraine.

**Aouacheri W., Salem L.** (1994) : L'asthme : maladie allergique. Mémoire pour le diplôme d'études supérieures. (D.E.S). Biochimie. Université d'Annaba. 43 pages. *Arch AllergyImmunol*, **107**(1-3) : 374-375.

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

**Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J., Tandoi L., Rizzardi S., Boehm G.** (2008). Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of

allergic manifestations and infections during the first two years of life. *The Journal of nutrition*, **138** (6):1091-1095.

**Artis D., Spits H.** (2015). The biology of innate lymphoid cells. *Nature*, **517**(7534): 293-301. doi:10.1038/nature14189.

**Averty E.** (2017). Allergies alimentaires chez l'enfant : Fiches conseils destinées au pharmacien d'officine, Nantes, université de Nantes, thèse doctorat, 50-51pages.

**Azzaoui I.** (2011). CCL18 et réponse régulatrice, de la situation physiologique à l'atopie. *Theses Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé Discipline : Immunologie*.

**Baggiolini M., Moser B.** (1997). Blocking chemokine receptors. *J Exp Med.* **186**:1189-1191.

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

**Baroudi M., Janssens J.P.** (2013). Asthme. PDF en ligne, hôpitaux universitaires de Genève.

**Bates P.** (1996). Chemokine Receptors and HIV-1: An attractive Pair. *Cell*, **86**: 1-3.

**Batra V., Musani A.I., Hastie A.T., Khurana S., Carpenter K.A., Zangrilli J.G., Peters S.P.** (2004). Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)-beta 1, TGF-beta2, interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on alpha-smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblastes. *Clin ExpAllergy*, **34** (3) : 437-444.

**Battais f., Richard C., Leduc V.** (2007). Les allergènes du grain de blé, France. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 171-174p.

**Bazan J.F., Bacon K.B., Hardiman G., Wang W. Soo K., Rossi D., Greaves D.R., Zlotnik A., Schall T.J.** (1997). A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature*, **15** : 385-640.

**Berger P., Tunon de Lara J.M.** (2007). Mastocytes et asthme, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-039-A-43.

**Berin M., Sampson H.** (2013). Mucosal Immunology of Food Allergy. *Current Biology*, **23** (9). doi:10.1016/j.cub.2013.02.043.

**Bidat E.** (2006). Allergie alimentaire chez l'enfant. *Archives de pédiatrie.*, **13** : 1349 -1353.

**Boudraa G.** (2015). Allergie chez l'enfant XIIème congrès de pédiatrie. SPO.

**Bousquet J., Demoly P., Godard P.** (1999). Asthme ; in *Pneumologie en 20 questions (impact internat)*, n92 : 51-65.

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

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

**Bouzigon E.** (2010). Asthme : du phénotype aux génotypes. *Revue française d'allergologie*. **50**: 193-196.

**Boyman O., Kaegi C., Akdis M., Bavbek S., Bossios A., Chatzipetrou A., ... Spertini F.** (2015). EAACI IG Biological task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy*, **70**(7):727-754. doi:10.1111/all.12616.

**Brandtzaeg P., Kiyono H., Pabst R., Russell M.W.** (2008). Terminology: nomenclature of mucosa associated lymphoid tissue. *Mucosal immunology*, **1**(1): 31-37. doi:10.1038/mi.2007.9.

**Breiteneder H., Ebner C.** (2000). Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*, **106**: 27-36.

**Brown V., Warke T.J., Shields MD., Ennis M.** (2003). T cell cytokine profiles in childhood asthma. *Thorax*; **58**: 311-316.

**Brunton L., Chabner B., Knollman B.** (2011). Goodman Et Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12<sup>th</sup> ed.

**Burks A.W., et al.** (1995). Epitope specificity of the major peanut allergen, ara h II. *J allergy clin immunol*, **95**(2): 607-611p.

**Burney P., Summers C., Chinn S., Hooper R., Ree R., Lidholm J.** (2010). Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy*, **65** (9): 1182-1188.

**Burteau C., Willems L., Kettmann R.** (2007). Les chimiokines et leurs récepteurs : rôle dans les infections virales et dans les pathologies cancéreuses. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, **11** (2) : 141-150.

**Busse W.W., Holgate S., Kerwin E., Chon Y., Feng J., Lin J., Lin S.L.L.** (2013). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **188** (11): 1294-1302, doi:10.1164/rccm.201212-2318OC.

**Çalışkan M., Bochkov Y.A., Kreiner M. E., Bønnelykke K., Stein M.M., Du G., Bisgaard H., Jackson D.J., Gern J.E., Lemanske R.F., et al.** (2013). Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma. *N. Engl. J. Med.* **368**: 1398-1407.

**Cant B.J., Marsden R., Hewitt D.** (1986). Effect of maternal dietary exclusion on breast-fed infants with eczema: two controlled studies. *British Medical Journal.*, **293**:231-233.

**Cassani B., Villablanca E., Quintana F., Love P., Lacy-Hulbert A., Blaner W., Mora J.** (2011). Gut-Tropic T Cells That Express Integrin  $\alpha 4\beta 7$  and CCR9 Are Required for Induction of Oral Immune Tolerance in Mice. *Gastroenterology*, **141**(6): 2109-2118. doi:10.1053/j.gastro.2011.09.015.

**Castan L.** (2017). De l'allergie alimentaire à l'asthme : rôle de CCR9. Immunologie, Biologie des organismes, l'institut du thorax, UMR 1087. *Thèse Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Nantes sous le sceau de l'Université Bretagne Loire.*

**Castan L., Magnan A., Bouchaud G.** (2016). Rôles des récepteurs de chimiokines dans les maladies allergiques. *Revue française d'Allergologie*, 56 : 426-433.

**Chakir J., Shannon J., Molet S., Fukakusa M., Elias J., Laviolette M., Boulet LP., Hamid Q.** (2003). Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J. Allergy Clin Immunol*, **111**: 1293-1298.

**Charo I.F, Ransohoff R.M.** (2006). The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *NEngl J Med*; **354**: 610-621.

**Chen Z., O'Shea J.J.** (2008). Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol. Res.*, **41**: 87-102.

**Chesné J., Braza F., Chadeuf G., Mahay G., Cheminant M-A., Loy J., Magnan A.** (2015). Prime role of IL-17A in neutrophilia and airway smooth muscle contraction in a house dust mite-induced allergic asthma model. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **135** (6): 1643-1643.e3. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1872.

**Chinthrajah S.R.** (2016). Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy clin Immunol.*, **137**(4) : 14.

**Claudi R.** (2016). Caractérisation du syndrome de chevauchement de l'asthme et de la maladie pulmonaire obstructive chronique, Université de Montréal.

**Combadière B., Combadière C., Deterre Ph.** (2007). Les chimiokines : un réseau sophistiqué de guidage cellulaire, *Medecine/Sciences*, **23** : 173-179.

**Cosmi L., Santarlasci V., et al.** (2014). "Th17 plasticity: pathophysiology and treatment of chronic inflammatory disorders." *Current Opinion in Pharmacology*, **17**(0): 12-16.

**Cousin M., Verdun S., Seynave M., Vilain A.C., Lansiaux A., A. Decoster A., Sauvage C.** (2017). Phenotypical characterization of peanut allergic children with differences in cross-

allergy to tree nuts and other legumes. *PediatrAllergyImmunol.*, **28** (3) : 245-250, Doi: 10.1111/pai.12698.

**Crestani B., Auber M.** (1998). Physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l'asthme EMC de pneumologie, 6-039-A-45.

**Daubeuf F.** (2016). Neutraligands de la chimiokine CXCL12 dans l'asthme. Pharmacologie. Université de Strasbourg, Français. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01249541>

**Daubeuf F., Hachet-Haas M., Gizzi P., Gasparik V., Bonnet D., Utard V., Galzi J.-L.L.** (2013). An antedrug of the CXCL12 neutraligand blocks experimental allergic asthma without systemic effect in mice. *The Journal of biological chemistry*, **288**(17): 11865-11876. doi:10.1074/jbc.M112.449348.

**Day M.J., Schultz R.D.** (2011). Veterinary immunology, principles and practice. Mansonpublishing, London.

**De Blok B.M.J., Vlieg-Boerstra B.J., Oude Elberink J.N.G., Duiverman E.J., Dunngalvin A., Hourihane J.O., Cornelisse-Vermaat J.R., Frewer L., Mills C., Dubois A.E.J.** (2017). A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy*, **62**, 733-737.

**Dembic Z.** (2015). The Cytokines of the Immune System The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. Elsevier Inc. page 241-260.

**Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., Castells M., Chiriac A.M., Greenberger P.A., Khan D.A., Lang D.M., Park H-S., Pichler W., Sanchez-Borges M., Shiohara T.** (2014). Thong BY H. International Consensus on drugallergy. *Allergy.*, **69**: 420-437.

**Demoly P., Bousquet J.** (2001). Allergies alimentaires : de l'allergène à l'allergique. Cah. Nutr. Diét., **36** : 4.

**Demoly P., Bousquet J.** (2002). La rhinite allergique, édition John Libbey EUROTEXT, 148 pages.

**Devouassoux G.** (2017). Asthme, servise de pneumologie, Hôpital de la Croix-Rousse.

**Devouassoux.** (2003). Allergie respiratoire chez l'enfant et l'adulte, Corpus Médical,

**Didier A.** (2009). Quel avenir pour l'immunothérapie spécifique dans le traitement de l'allergie pollinique ? *Revue des Maladies Respiratoires*, **26** (6) : 693-697.

**Didier G., Tillie-lebond, C., Chanez, D., Marquette H.** (2006). Asthme de l'adulte, item 226.

**Dorosz.** (2017). Guide pratique des médicaments, 36ème édition, [pages 1520]

**Dutau G., Rancé F.** (2011). Épidémiologie de l'asthme et des allergies alimentaires. *Revue française d'allergologie*, 51 : 248-254.

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

**EAACI.** (2013). European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Atlas of Asthma.pdf.

**Elsner J., Escher S.E., Forssmann U.** (2004) Chemokine receptor antagonists: a novel therapeutic approach in allergic diseases. *Allergy*; 59: 1243-1258.

**Endo Y., Hirahara K., et al.** (2014). "Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation." *Trends in Immunology* 35(2): 69-78.

**Enrique E., Pineda F., Malek T., Bartra, J., Basagaña M., Tella R., ... Cisteró-Bahíma A.** (2005). Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 116 (5): 1073-1079, doi:10.1016/j.jaci.08.027.

**Erle D. J., et Sheppard D.** (2014). The cell biology of asthma. *The Journal of cell biology*, 205(5): 621-631. doi:10.1083/jcb.201401050

**Espinosa E., Chillet P.** (2006) : Immunologie. Ellipses. 432 pages. *Exp. Med.*, 202(3): 387-393. Faculté de Médecine de Grenoble.

**Fadlou-Allah M.** (2007). Les allergies et leurs traitements. Thèse de doctorat en pharmacie N 11. Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.

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

**Fillion I.** (2000).la cinétique des chimiokines et role de MCP-1lors d'une pneumonie à Streptococcus pneumoniae. *Thèses Mémoire* présenté à la Faculté des Études supérieures de l'Université Laval pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) Département de microbiologie-immunologie faculté de médecine.

**Fong A.M., Premont R.T., Richardson R.M., Yu Y.R., Lefkowitz R.J., Patel D.D.** (2002). Defective lymphocyte chemotaxis in beta-arrestin2- and GRK6-deficient mice. *Proc.Natl. Acad. Sci. U S A.*, 99: 7478-7483.

**Furie M.B., Randolph G.J.** (1995). Chemokines and tissue injury, *Am. J. Pathol.* 146: 1287-1301.

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



**Gauvreau G., O'Byrne P., Boulet L.-P., Wang Y., Cockcroft D., Bigler J., Parnes J.** (2014). Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *The New England Journal of Medicine*, **370** (22): 2102-2110. doi:10.1056/NEJMoa1402895

**Gern J.E., Reardon C.L., Hoffjan S., Nicolae D., Li Z., Roberg K.A., Neaville W.A., Carlson-Dakes K., Adler K., Hamilton R., Anderson E., Gilbertson-White S., Tisler C., Dasilva D., Anklam K., Mikus L.D., Rosenthal L.A., Ober C., Gangnon, R., and Lemanske R.F., Jr.** (2004). Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **113**: 307-314.

**Gerrits H, van Ingen Schenau D.S., Bakker N.E., van Disseldorp A.J., Strik A., Hermens L.S., Koenen T.B., Krajnc- Franken M.A., Gossen.** (2008). Early postnatal lethality and cardiovascular defects in CXCR7-deficient mice. *Genesis.* **46**(5):235-245.

**Gibson G. R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Reid G.** (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterologyhepatology*, **14** (8) :491-502, doi:10.1038/nrgastro.75.

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

**Gleich G.J.** (2000). Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* **105**: 651-663.

**Golden D.B.** (2007). What is anaphylaxis?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, **7**: 331-336.

**Gonzalo J.A., Lloyd C.M., Peled A., Delaney T., Coyle A.J., Gutierrez-Ramos J.C.,** (2000). Critical involvement of the chemotactic axis CXCR4/stromal cell-derived factor-1 alpha in the inflammatory component of allergic airway disease. *J Immunol.* **165** (1): 499-508.

**Gosset P.h., Akoum H., Tslcopoulos A., Tonnel A.B.** (1998). Chimiokines et reaction inflammatoire allergique, *38* (10) : 947-952.

**Gough P.J., Garton K.J., Wille P.T., Rychlewski M., Dempsey P.J., Raines E.W.** (2004). A disintegrin and metalloproteinase 10-mediated cleavage and shedding regulates the cell surface expression of CXC chemokine ligand 16. *J. Immunol.* **172**: 3678-3685.

**Greenberger P.A., Ditto A.M.** (2012) Chapter 24: anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*, **33** Suppl 1, 80-83.

**Guarnieri M., Balmes J.R.** (2014). Outdoor air pollution and asthma. *Lancet (London, England)*, **383** (9928): 1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(14)60617-6.

- Halim T. Y., Krauss R. H., Sun A. C., et Takei F.** (2012). Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity*, **36**(3): 451-463. doi:10.1016/j.immuni.2011.12.020.
- Hall S., Agrawal D.K.** (2014). "Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma." *International Immunopharmacology* (0).
- Hamada Y., Nagashima Y.** (2001). And Shiomi K. Identification of collagen as a new fishallergen. *BiosciBiotechnolBiochem*, **65** (2): 285-291p.
- Hammad H., Chieppa M., Perros F., Willart M. A., Germain R. N., Lambrecht B. N.** (2009). Housedust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Naturemedicine*, **15** (4): 410-416. doi:10.1038/nm.1946
- Harris N. L., Watt V., Ronchese F., et Le Gros G.** (2002). Differential T cell function and fate in lymph node and nonlymphoid tissues. *The Journal of experimental medicine*, **195**(3): 317-326. doi:10.1084/jem.20011558.
- Hartl D., Koller B., Mehlhorn A.T., Reinhardt D., Nicolai T., Schendel D.J., et al.** (2007). Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J AllergyClin Immunol*.**119**(5):1258-1266.
- Hattermann K., Mentlein R.** (2012). An Infernal Trio: The chemokine CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 in tumor biology. *Ann Anat.* S 0940-9602 (12) 00170-7.
- Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C., Bresciani M., Burbach G., Darsow U., et al.** (2013). The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. **3**(1):1-10.
- Hernand P, Pincet F, Carvalho S, Ansanay H, Trinquet E, Daoudi M, Combadière C, Deterre P.** (2010) Functional adhesiveness of the CX3CL1 chemokine requires its aggregation. Role of the transmembrane domain. *J Biol Chem*. 283(44):30225-30234.
- Ho M.H., Wong W.H., Chang C.** (2014). Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, **46**(3): 225-240, doi: 10.1007/s1-012-8339-6.
- Hogaboam C.M., Carpenter K.J., Schuh J.M., Buckland K.F.** (2005). Aspergillus and asthma anylink? *Med. Mycol.* *43 Suppl 1*, S197-S202.
- Hogenkamp A., Knippels L., Garssen J., Esch B.** (2015). Supplementation of Mice with Specific Nondigestible Oligosaccharides during Pregnancy or Lactation Leads to Diminished Sensitization and Allergy in the Female Offspring. *Journal of Nutrition*, **145**(5): 996-1002, doi:10.3945/jn.115.210401
- Holgate S. T.** (2007). "Epithelium dysfunction in asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **120**(6): 1233-1244.

**Holgate S. T.** (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature medicine*, **18**(5): 673-683. doi:10.1038/nm.2731.

**Holgate S.T., et al.** (2015). Asthma. *Nat Rev Dis Primers*, **1** : 150-225.

**Hong X., Hao K., Ladd-Acosta C., Hansen K.D., Tsai H. J., Liu X.** (2015). Genome-wide association study identifies peanut allergen-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nat Commun*, **6**: 630-634, doi: 10.1038/ncomms7304.

**Hoste A., Halken S., Jacobsen H.P., Christensen A.E., Herskind A.M., Plesner K.** (2002). Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *pediatr allergy immunol.*, **13**(15):23-8.

**Huang C., Friend D.S., Qiu W.T., Wong G.W., Morales G., Hunt J., et al.**(1998). Induction of a selective and persistent extravasation of neutrophils into the peritoneal cavity by tryptase mouse mast cell protease 6. *J Immunol*; **160**:1910-1919.

**Humbles A.A., Lu B., Friend D.S., Okinaga S., Lora J, Al-Garawi A.** (2002). The murine CCR3 receptor regulates both the role of eosinophils and mast cells in allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **99**:1479-1484.

**Huo Y., Hafezi-Moghadam A., Ley K.** (2000). Role of vascular cell adhesion molecule-1 and fibronectin connecting segment-1 in monocyte rolling and adhesion on early atherosclerotic lesions. *Circ Res.* **87**:153-159.

**Igea J.M.** (2013). The history of the idea of allergy. *Allergy*. Aug, **68** (8):966–973.

**Isaac L.** (1998). Beasley, R.; 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.

**Jacobsen E. A., Zellner K. R., Colbert D., Lee N. A., Lee J. J.** (2011). Eosinophils regulate dendritic cells and Th2 pulmonary immune responses following allergen provocation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, **187**(11): 6059-6068. doi:10.4049/jimmunol.1102299.

**Jacquelin S.** (2013) ; Etude du rôle du récepteur de chimiokine CX3CR1 dans la mobilisation monocyttaire induite par chimiothérapie. *Thèse de sciences Pour obtenir le titre de docteur de l'université Paris Sud 11.*

**Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O., Eksteen B., Tian J., Coombes J.L., Agace W.W.** (2008). Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *The Journal of experimental medicine*, **205** (9): 2139-2149. doi:10.1084/jem.20080414.

**James Pease.** (2006). Asthma, allergy and chemokines. *Curr Drug Targets* **7**, 3-12.

**Jared I., Darvaux et Lemanske F.** (2014). Infection related asthma.

**Jean-Luc G., Hachet-Haas M., Dominique B., Daubeuf F., Lecat S., Hibert M., Jacques H., Nelly F.** (2010). Neutralizing endogenous chemokines with small molecules. Principles and potential therapeutic applications. *PharmacolTher.* 126(1):39-55.

**Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahntela T., et al.** (2001). A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, **56** (9):813-824.

**Johrer K., Pleyer L., Olivier A., Maizner E., Zelle- Rieser C., Greil R.** (2008). Tumourimmunecell interactions modulated by chemokines. *Expert Opin Biol Ther.* **8**:269-290.

**Jönsson F., Daëron M.** (2012). Mast cells and company. *Front. Immunol*, **3**:16.

**Kalindjian S. B., Kadnur S. V., Hewson C. A., Venkateshappa C., Juluri S., Kristam R., Mcvey D.** (2016). A New Series of Orally Bioavailable Chemokine Receptor 9 (CCR9) Antagonists; Possible Agents for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of medicinal chemistry*, **59** (7): 3098-3111. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01840.

**Kalliomäki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E.** (2001). Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **107** (1): 129-134, doi:10.1067/mai.2001.111237.

**Kawasaki S., Takizawa H., Yoneyama H., Nakayama T., Fujisawa R., Izumizaki M., et al.** (2001). Intervention of thymus and activation-regulated chemokine attenuates the development of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Immunol.* **166** : 2055-2062.

**Khayath N., and F de Blay.** (2017). Epidémiologie des allergies alimentaires. In *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*, edited by J. Just, A. Deschildre and E. Beaudouin, 3-11. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.

**Kim H., Kim H., Kim N.-R., Jeong B., Lee J., Jang S., Chung D.** (2015). Oral administration of *Lactobacillus plantarum* lysates attenuates the development of atopic dermatitis lesions in mouse models. *Journal of Microbiology*, **53**(1): 47-52, Doi. 10.1007/s12275-015-4483-z.

**Kindt T.J., Goldsby R.A., Osborne B.A., Kuby J.** (2007). *Kuby Immunology*. 6<sup>th</sup> ed. W.H. Freeman and Company, New York.

**Klein W. R. G., Kleinjan A., van Nimwegen M., Bergen I., de Bruijn M., Levani Y., Hendriks R.W.** (2012). Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-

13 in murine models of allergic asthma. *European journal of immunology*, **42**(5): 1106-16. doi:10.1002/eji.201142018.

**Koplin J. J.** (2015). Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? *Current opinion in allergy*, 15- 25.

**Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J., Abdulnour R.E.E., Colas R., Ramon S., Phipps R.P., Petasis N.A., Kuchroo V.K., Serhan C.N., Levy B.D.** (2015). Cutting Edge: Maresin-1 Engages Regulatory T Cells to Limit Type 2 Innate Lymphoid Cell Activation and Promote Resolution of Lung Inflammation. *J. Immunol.* **194**: 863-867.

**Krug N., Hohlfeld J., Kirsten A.-M., Kornmann O., Beeh K., Kappeler D., Renz H.** (2015). Allergen-Induced Asthmatic Responses Modified by a GATA3-Specific DNase. *The New England Journal of Medicine*, **372**(21): 1987-1995, doi: 10.1056/NEJMoa1411776.

**Krug N., Hohlfeld J., Kirsten A.M., Kornmann O., Beeh K., Kappeler D., Renz, H.** (2015). Allergen-Induced Asthmatic Responses Modified by a GATA3-Specific DNase. *The New England Journal of Medicine*, **372**(21): 1987-1995. doi:10.1056/NEJMoa1411776

**Kulis M., Wright B.L., Jones S.M., Burks A.W.** (2015). Diagnosis, management, doi:10.1053/j.gastro.2015.01.034.

**Lakehal F.** (2003). La désensibilisation spécifique dans les allergies respiratoires. Thèse de doctorat en pharmacie N° 21. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

**Lambrecht B., Hammad H.** (2012). The airway epithelium in asthma. *Nature Medicine*, **18**(5): 684-692. doi:10.1038/nm.2737

**Lambrecht B., Hammad H.** (2015). The immunology of asthma. *Nature Immunology*, **16**(1):45-56. doi:10.1038/ni.3049.

**Larché M.** (2007). Peptide immunotherapy for allergic diseases. *Allergy.*, **62** : 325-331.

**Lavergne F.** (2001) : Asthme. Elsevier. 79 pages.

**Levallin J., Lambert C., Magnan A., Ortolan D.** (2004): Biologie en allergologie piège du diagnostic en pratique courante. Elsevier. 670 pages.

**Leckie M.J., Brincke A.T., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M., Barnes P.J.** (2000). Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet (London, England)*, **356**(9248): pp.2144-2148.

**Lewellis S.W, Knaut H.** (2012) Attractive guidance: how the chemokine SDF1/CXCL12 guides different cells to different locations. *Semin Cell Dev Biol.* **23** (3):333-340.

**Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S.** (2007). Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* **7**:678-689.

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

**Lifrani A.** (2006). Etude du risque allergique à différentes protéines alimentaires : mise au point de modèle de souris allergiques à l'arachide, à l'albumine à la caséine et à la colle de poisson, Institut National Agronomique, Paris-Grignon, 48-123 P.

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

**Luyt D., Ball H., Kirk K., Stiefel G.** (2016). Diagnosis and management of food allergy in children. *Pediatrics and Child Health,* **26** (7): 287-291, doi:10.1016/j.paed.02.005

**Lydyard P., Whelan A., Fanger M.** (2002): L'essentielenimmunologie. Berti. 384 pages.

**Ma W., Bryce P.J., Humbles A.A., Laouini D., Yalcindag A., Alenius H., et al.** (2002). CCR3 is essential for skin eosinophilia and airway hyperresponsiveness in a murine model of allergic skin inflammation. *J Clin Invest.* **109** :621-628.

**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- $\theta$ ). *Thèses Docteurde l'Université'Orléans Discipline Biologie des sciences du Vivant / Immunologie.*

**Mahroug H.** (2013). Contribution à l'étude de certaines protéines allergènes d'origine végétale et détermination de relations entre différents paramètres physicochimiques, Constantine, université Mentouri Constantine, mémoire magistère, p 4-5-33-34.

**Mairesse M.** (2002). Allergie alimentaire et protéines animales. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.,* **42**: 299-306.

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

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

**Mamessier E., Nieves A., Lorec A. M., Dupuy P., Pinot D., Pinet C., ... Mangan, A.** (2008). T. cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma. *Allergy,* **63**(9): 1202-1210. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01687.x.

**Marfaing-Koka A.** (1998). Les chimiokines. *Revue française des laboratoires,* **308** : 37-44.

**Margaux S.** (2015). Evolution de l'asthme au long cours : Aspects méthodologique et lien avec la pollution, Université Paris-Sud.

**Matillon Y.** (2001). Education thérapeutique des patients asthmatiques, PDF en ligne publié par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Consulté : Juin 2020.

**Mayorga C., Celik G., Rouzaire P., Whitaker P., Bonadonna P., Rodrigues-Cernadas J., et al.** (2016). In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*, **71**(8): 1103-34.

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

**Ménard S., Cerf-Bensussan N., Heyman M.** (2010). Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal immunology*. **3** (3): 247-59. doi:10.1038/mi.2010.5.

**Michel V.** (janvier 2014) -pharmacologie des médicaments de l'asthme et de la BPCO -cours de 4ème année -Physiologie, physiopathologie et médicaments du système respiratoire.

**Miller E.K., Avila P.C., Khan Y.W., Word C.R., Pelz B.J., Papadopoulos N.G., Peebles R.S., Heymann P.W.** (2014). Wheezing exacerbations in early childhood: evaluation, treatment, and recent advances relevant to the genesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2**: 537-543. modulates murine basophil functions by controlling intracellular histamine levels. *J. modulation in the treatment of bronchoconstriction in asthma.*

**Mills E.N.C., Mackie A.R., Burney P., Beyer K., Frewer L., Madsen C., Botjes E., Crevel R.W.R., van Ree R** (2017). The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy*, **62** : 717-722.

**Milner J. D., Stein D. M., McCarter R., Moon R. Y.** (2004). Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics*, **114**(1): 27-32.

**Molkhou P.** (2001). Allergie alimentaire : présentation générale. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, **4** : 240-242.

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

**Monique Ricquebourg.** (2017). Les maladies de l'appareil respiratoire à La Réunion. Observatoire Régional de La Santé Océan Indien P 51.

**Moore C.A., Milano S.K., Benovic J.L.** (2007). Regulation of receptor trafficking by GRKs and arrestins. *AnnuRevPhysiol.* **69** : 451-482.

**Morali A.** (2004). Allergies aux protéines du lait de vache en pédiatrie. *Revue Française des Laboratoires.*, 363 : 47-55p.

**Morisset M. et al.** (2014). Les facteurs de risque d'allergie alimentaire chez l'adulte. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.*, **54**: 513-518.

**Muller W.A.** (2002). Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *LabInvest.* 82 :521-533.

**Nafti S.** (2011). Epidémiologie de l'asthme et de la BPCO au Maghreb.

**Nair P., Pizzichini M.M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E., O'Byrne P.M.** (2009). Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *The New England journal of medicine*, **360** (10): 985-993, doi: 10.1056/NEJMoa0805435.

**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.

**Neel N.F., Schutyser E., Sai J., Fan G.H., and Richmond A.** 2005. **Chemokine receptor**  
**NELSON PJ, KRENSKY AM.** (2001). Chemokines, chemokine receptors, and allograft rejection. *Immunity*, **14**: 377-386.

**Nicholson P.J., Cullinan P., Taylor A.J., Burge P.S., and Boyle, C.** (2005). Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup. Environ. Med.* **62** : 290-299.

**Noël C., Radideau E., Ménager P.** (2014) ; Asthme chez l'adulte : place des  $\beta$ 2-agonistes et des corticoïdes inhalés. Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament.

**Norimoto A., Hirose K., Iwata A., Tamachi T., Yokota M., Takahashi K., Saijo S., Iwakura Y., and Nakajima, H.** (2014). Dectin-2 promotes house dust mite-induced T helper type 2 and type 17 cell differentiation and allergic airway inflammation in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **51**: 201-209.

**Nowak-Wegrzyn A., Szajewska H., Lack G.** (2017). Food allergy and the gut. *Nature reviews. Gastroenterology hepatology*, **14**(4): 241-257, doi:10.1038/nrgastro.2016.187.

**Nwaru B.I. et al.** (2014). On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.*, **69**: 62-75.

**Ochi H., Hirani W.M., Yuan Q., Friend D.S., Austen K.F., Boyce J.A.** (1999). T helper cell type 2 cytokine mediated comitogenic responses and CCR3 expression during differentiation of human mast cells in vitro. *J Exp Med.* **190**:267-280.



**O'Hayre M., Salanga C.L., Handel T.M., Allen S.J.** (2008). Chemokines and cancer: migration, intracellular signalling and intercellular communication in the microenvironment. *Biochem J.* 409:635-649.

**Oliveira S.H., Lukacs N.W.** (2001). Stem cell factor and IgE-stimulated murine mast cells produce chemokines (CCL2, CCL17, CCL22) and express chemokine receptors. *Inflamm Res*, **50**: 168-174.

**Ono S.J., Nakamura T., Miyazaki D., Ohbayashi M., Dawson M., Toda M.** (2003). Chemokines: Roles in leucocytes development, trafficking, and effector function. *J. Allergy. Clin Immunol.*, **111** (6): 1185-1199.

**Onuffer J, Horuk R.** (2002). Chemokines, chemokine receptors and small molecule antagonists : recent developments. *Trends Pharmacol Sci*; **23**: 459.

**Pabst O., Mowat A.** (2012). Oral tolerance to food protein. *Mucosal immunology.* **5**(3): 232-239. doi:10.1038/mi.2012.4.

**Pascal D.** (2013). Allergierespiratoire. *Press Med*, 42395-42404.

**Perkin M.R., Lack G.** (2016). Introducing Allergenic Foods in Infants. *The New England journal of medicine*, **375** (8): 16, doi10.1056 :/NEJMc1607281.

**Perrin L.F.** (1998). Allergologie pratique, 3<sup>ème</sup> édition, Masson.

**Peters R.L., Allen K.J., Dharmage S.C., Lodge C.J., Koplin J.J., Ponsonby A.L., Wake M., Lowe A.J., Tang M.L., Matheson M.C., Gurrin L.C., study Health Nuts.** (2015). Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis. *Clin Exp Allergy*, **45** (5): 953-963, doi: 10.1111/cea.12478.

**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 reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med. Clin. North Am*, **94** (4): 645-664.

**Planquette B.** (2014). Pneumologie, éditions vernazobres-grego, Paris, France, 220 pages.

**Prioult G., Nagler A.C.** (2005). Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation? *Immunol Rev*, **206** : 204-218.

**Rabhi H.** (2001) : Manuel d'immunologie. Office des publications universitaires. 182 pages.

**Radauer C., Breiteneder H.** (2007). Evolutionary biology of plant food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **120** : 518-525.

- Raffard M.** (2009). Allergènes. Paris, Centre Médical de l'Institut Pasteur, 63.
- Reape T.J., Groot P.H.** (1999). Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis*; **147**: 213-225.
- Roitt I., Brostoff J., Male D.** (2001). Immunologie. Boeck 3<sup>ème</sup> édition. Masson, 479 pages.
- Roitt I., Brostoff J., Male D.** (2002). Immunologie. 3<sup>ème</sup> édition de Boeck, 496p.
- Rossi D., Zlotnik A.** (2000). The biology of chemokines and their receptors. *Annu. Rev. Immunol.* **18**, 217-242.
- Rostene W, Denoyer A. Baudouin Ch.** (2013). Les chimiokines : une nouvelle piste thérapeutique dans le glaucome et les maladies inflammatoires de la surface oculaire. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 197, no 7: 1319-1328.
- Rothenberg M. E.** (2004). Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *The Journal of allergy and clinical immunology*, **113** (1): 11-28; quiz 29, doi:10.1016/j.jaci.2003.10.047.
- Saini V., Marchese A., Majetschak M.** (2010). CXC chemokine receptor 4 is a cell surface receptor for extracellular ubiquitin. *J Biol Chem.* **285**(20): 15566-15576.
- Sallusto F., Mackay C.R., Lanzavecchia A.** (1997). Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science.* **277** : 2005-2007.
- Samson M., Aubry F., Parmentier M.** (1999). Que sont les chimiokines? *médecine/sciences* ; 15: 966-973.
- Sánchez-Martín L., Sánchez-Mateos P., Cabañas C.** (2013). CXCR7 impact on CXCL12 biology and disease. *Trends Mol Med.*, **19** (1): 12-22.
- Saruta M., Yu Q.T., Avanesyan A., Fleshner P.R., Targan S.R., Papadakis K.A.** (2007). Phenotype and effector function of CC chemokine receptor 9-expressing lymphocytes in small intestinal Crohn's disease. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*, **178**(5): 3293-3300.
- Savage J., Sicherer S., Wood R.** (2016). The Natural History of Food Allergy. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, **4**(2): 196-203; quiz 204, doi:10.1016/j.jaip.2015.11.024.
- Schäfer T., Bohler E., Ruhdorfer S., Weigl L., Wessner D., Heinrich.** (2010). Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy*, **56** (12) : 1172-1179.
- Scheinmann P., DeBlic J.** (1995) : L'asthme (progrès en Pédiatrie 12). Doin. 324 pages.

**Schenkel A.R., Mamdouh Z., Muller W.A.** (2004). Locomotion of monocytes on endothelium is a critical step during extravasation. *Nat Immunol.* **5** :393-400.

**Schneider E., Tonanny M.B., Lisbonne M., Leite-de-Moraes M., Dy M.,** (2004). Pro-Th1 cytokines promote Fas-dependent apoptosis of immature peripheral basophils. *J.*

**Schnyder B., Brockow K.** (2015). Pathogenesis of drug allergy--current concepts and recent insights. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **45** (9):1376-1383.

**Sharma S., Kumar P., Betzel C., Singh T.P.** (2001). Structure and function of proteins involved in milk allergies. *J Chromatogr B BiomedSciAppl*, **756**: 183-187.

**Sierro F., Biben C., Martínez-Muñoz L., Mellado M., Ransohoff R.M., Li M., Woehl B., Leung H., Groom J., Batten M., Harvey R.P., Martínez-A.C., Mackay C.R., Mackay F.** (2007). Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **104**(37):14759-14764.

**Smith D.R., Polverini P.J., Kunkel S.L., Orringer M.B., Whyte R.I., Burdick M.D., Wilke C.A., Strieter R.M.** (1994). Inhibition of interleukin8 attenuates angiogenesis in bronchogenic carcinoma, *J. Exp.Med.* **179**:1409-1415.

**Song C., L. Luo, et al.** (2008). "IL-17-Producing Alveolar Macrophages Mediate Allergic Lung Inflammation Related to Asthma." *The Journal of Immunology*, **181**(9): 6117-6124.

**Strieter R.M., Polverini P.J., Arenberg D.A., Walz A., Opdenakker G., Van Damme J., Kunkel S.L.** (1995). Role of C-X-C chemokines as regulators of angiogenesis in lung cancer, *J. Leukoc.Biol.* **57**: 752-762

**Stunff Eline., Sébastien la vieille., Ambroise Martin.** (2006). Allergie Alimentaire : les plantes génétiquement modifiées ont-elle un impact. AFSSA.

**Szpakowska M, Fievez V, Arumugan K, van Nuland N, Schmit JC, Chevigné A.** (2012) Function, diversity and therapeutic potential of the N-terminal domain of human chemokine receptors. *Biochem Pharmacol.* **84**(10):1366-1380.

**Tanaka Y., Adams D.H., Hubscher S., Hirano H., Siebenlist U., Shaw S.** (1993). T-cell adhesion induced by proteoglycan-immobilized cytokine MIP-1 beta, *Nature* **361**: 79-82.

**Tang M. L., Ponsonby A.L.L., Orsini F., Tey D., Robinson M., Su E.L., Donath S.** (2015). Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **135**(3): 737-744. e8, doi:10.1016/j.jaci.11.034.

**Teissier T., Madet N.** (2004). Les allergies alimentaires : cas d'allergie aux céréales, paris, université de paris Val de marne, mémoire maitrise, 16-26p.

**Teste B.** (2011). Développement d'un microsystème bioanalytique intégrant des nanoparticules magnétiques dédié au diagnostic de l'allergie, Paris, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), 29-30p.

**Thelen M., Thelen S.** (2008). CXCR7, CXCR4 and CXCL12: an eccentric trio? *J Neuroimmunol.* **198** (1-2):9-13.

**To, T., Stanojevic S., Moores G., Gershon A.S., Bateman E.D., Cruz, A.A., Boulet L.Ph.** (2012). Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, **12**: 202-208.

**Toit Du G., Tsakok T., Lack S., Lack G.** (2016). Prevention of food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **137**(4): 998-1010, doi:10.1016/j.jaci.2016.02.005.

**Torgerson T. R., Avriel L., Moes N., Anover S., Mateo V., Rieux-Laucat F. Ruemmele F. M.** (2007). Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a non-coding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology.* **132**(5):1705-1717. doi:10.1053/j.gastro.2007.02.044.

**Torres M.J., Romano A., Celik G., Demoly P., Khan D.A., Macy E., et al.** (2017). Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin. Transl. Allergy*, **7** : 7-10.

**Trudel G., Doucet M.** (2012). Les maladies respiratoires obstructives chroniques (la MPOC et l'asthme). PDF en ligne, consulté : Juin 2020.

**Vassallo M.F., Camargo C.A.** (2010). Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **126** (2): 217-22, doi:10.1016/j.jaci.2010.06.011.

**Visness C.M., London S.J., Daniels J.L., Kaufman J.S., Yeatts K.B., Siega-Riz A.M.M., Zeldin D.C.** (2009). Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **123** (5): 1163-1169, 1169.e1-4, doi:10.1016/j.jaci.2008.12.1126.

**Vivier E., Artis D., Colonna M., Diefenbach A., Di Santo J.P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N.J., Mebius R.E., Powrie F., Spits H.** (2018). InnateLymphoidCells: 10 Years On. *Cell* **174**: 1054-1066.

**Wald O., Shapira O.M., Izhar U.** (2013). CXCR4/CXCL12 axis in non small cell lung cancer(NSCLC) pathologic roles and therapeutic potential. *Theranostics.* **3**(1) :26-33.

**Wallaert B., Birnbaum J.** (2014). Le grand livre des allergies de la fédération française d'allergologie, EYROLLES, Paris, 357 pages.

**Walsh K.P., Mills K.H.G.** (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>, consulté le 04/04/17.

**Ward S.G., Bacon K., Westwick J.,** (1998) Chemokines and T lymphocytes: more than an attraction, *Immunity*. 9; 1-11.

**Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Pirozzi G.** (2013). Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *The New England Journal of Medicine*, **368**: 2455-2466, doi: 10.1056/NEJMoa1304048.

**Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F., Pirozzi G.** (2013). Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *The New England Journal of Medicine*, **368** : 2455-2466. doi:10.1056/NEJMoa1304048

**William T., Shearer., M.D.P.H.d., Lanny J., Rosenwasser M.D., Bruce S., Bochner M.D.** (2003). Chemokines: Roles in leukocyte development, trafficking, and effector Function. *London, United Kingdom*This activity is available for CME credit. See page 37A for important information. Mosby, Inc. All rights reserved. 0091-6749 doi:10.1067/mai.2003.1594.

**Worbs T., Bode U., Yan S., Hoffmann M. W., Hintzen G., Bernhardt G., Pabst O.** (2006). Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *The Journal of experimental medicine*. **203**(3): 519-527.doi:10.1084/jem.200520 16.

**Wurbel, M. A., Malissen, M., Guy-Grand, D., Meffre, E., Nussenzweig, M. C., Richelme, M., Malissen, B.** (2001). Mice lacking the CCR9 CC-chemokine receptor show a mild impairment of early T- and Bcell development and a reduction in T-cell receptor gammadelta (+) gut intraepithelial lymphocytes. *Blood*, **98**(9): 2626-2632. doi:10.1182/blood.V98.9.2626.

**Yesudian P.D., King C.M.** (2001). Occupational allergic contact dermatitis from meropenem. *Contact Dermat*, **45**:53.

**Yu W., Freeland D.M. H.M., Nadeau K.C.** (2016). Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature reviews. Immunology*, **16** (12): 751-765, doi:10.1038/nri.111.

**Zhu W.J., Ma, H.X., Cui H.Y., Lu X., Shao J. J., Li S.** (2015). Prevalence and Treatment of Children's Asthma in Rural Areas Compared with Urban Areas in Beijing. *Chinesemedical journal*, **128**(17): 2273-2277. doi:10.4103/0366-6999.163381

**Zimmermann N., Hershey G.K., Foster P.S., Rothenberg M.E.** (2003). Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol*; **111**: 227-242.

## **Site web:**

[1] Rôles des récepteurs de chimiokines dans les maladies allergiques :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877032016300318#:~:text=Les%20leucocytes%20expriment%20%C3%A0%20leur,%C3%A9tape%20cl%C3%A9%20du%20syt%C3%A8me%20immunitaire.>

[2] Les-allergies:

<https://allergies.afpral.fr/allergie/decouvrir-les-allergies/qu-est-ce-qu-une-allergie> Afficher l'original ; Mis à jour : (Consulté : Mai 2020).

[3] Assurances prévention santé :

<http://WWW.santépratique.fr/annexes/allergies.Pdf>. (Consulté : Mai 2020).

[4] Allergie-respiratoire :

<https://libreentreprise.ma/wp-content/uploads/-fille.jpg>. (Consulté : Mai 2020).

[5] [https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSr3MiLzLdZVx1IZmT8SakwzA1V\\_btsErpLCw&usqp=CAU](https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSr3MiLzLdZVx1IZmT8SakwzA1V_btsErpLCw&usqp=CAU). (Consulté: 11 juin 2020).

[6] [https://www.docteurlic.com/galerie-photos/image\\_4921\\_400.jpg](https://www.docteurlic.com/galerie-photos/image_4921_400.jpg)

[7] Eczéma-de-contact-allergique :

<https://WWW.doctissimo.fr/html/sante/principalespatho/sa-1029eczema-cont.htm>. (Consulté: 10/7/2020).

[8] [https://www.associationeczema.fr/wp-content/uploads/shutterstock\\_364759538.jpg](https://www.associationeczema.fr/wp-content/uploads/shutterstock_364759538.jpg). (Consulté : Mai 2020).

[9] Classification-de-gell-et-coombs-1 :

<https://image1.slideserve.com/2274920/classification-de-gell-et-coombs-1.jpg> (consulté : 2 /7/2020).

[10] <https://i2.wp.com/clemedicine.com/wpcontent/uploads/2017/06/B9782294724886000119f11-01-9782294724886.jpg?w=960>. (Consulté: 12/6/2020).

[11] Allergie-alimentaire :

<https://www.caducee.net/DossierSpecialises/nutrition/allergie-alimentaire.asp> Afficher l'original. (Consulté: 2/4/2020).

[12].Information allergique :

[https://allerg.qc.ca/Information\\_allergique/31\\_aliments.html](https://allerg.qc.ca/Information_allergique/31_aliments.html).(Consulté 27/6/2020).

[13] [https://www.lookdujour.ca/image/policy:1.12926876:1594301235/shutterstock\\_1017422944%20\(1\).jpg?a=16%3A9&w=360&\\$p\\$a\\$w=eb05ec2](https://www.lookdujour.ca/image/policy:1.12926876:1594301235/shutterstock_1017422944%20(1).jpg?a=16%3A9&w=360&$p$a$w=eb05ec2). (Consulté: 6/7/2020).

<https://www.helsana.ch/dam/bilder/blog/herz-kreislauf-erkrankungen-im-ueberblick.hlsimg.1.1.w1024.jpg>. (Consulté: 20/7/2020).

[14] Allergie a l'arachide :

<http://www.ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances/l-allergie-a-l-arachide> (18 juin 2018) [online]. (Consulté : 04 juin 2018).

[15] Comment-microbiote-bloque-allergies :

<https://www.pasteur.fr/fr/comment-microbiote-bloque-allergies>. (Consulté : 27 Julia 2020).

[16] <https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcRV5DmHwqsyGWh9NDkqDdocLMM9ZZC7Q5S2w&usqp=CAU>. (Consulté : 15 août 2020).

[17] Asthme : diagnostic et traitement. (Consulté 28/06/2020). Disponible sur:

<http://www.eurekasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>.

[18] L'asthme : Gestion et de prévention. (Consulté 28/06/2020). Disponible sur:

<http://www.ginasthma.com>

[19] Antagonistes du récepteur CRTH2 et asthme allergique. (Consulté 02/07/2020). Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732606>

[20] WHO/NHLBI workshop report (2009). Global strategy for asthma management and prevention. (Consulté 21/08/2020). Disponible sur : <http://www.ginasthma.com>

[21] Les risques du tabagisme. (Consulté 05/07/2020). Disponible sur :

<http://www.tabac-info-service.fr/article/33>

[22] L'asthme : épidémiologie, facteurs de risque, diagnostic, formes cliniques évolution. (Consulté 10/07/2020). Disponible sur : [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/cour\\_année\\_2001/pneumologie/évolution-asthme.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/cour_année_2001/pneumologie/évolution-asthme.pdf)

[23] Anonyme, Nette augmentation de la fréquence de l'asthme en Algérie. (Consulté 17/07/2020). Disponible sur : <http://www.radioalgerie.dz>

[24] Anonyme, épidémiologie. (Consulté 24 Juin 2020). Disponible sur :

<http://www.lexpressiondz.com>.

[25] L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants - rap1820.pdf [Internet]. (Consulté 26 Juin 2020). Disponible sur :

<http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

[26] Surveillance épidémiologique de l'asthme en France / Asthme / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. (Consulté 04/08/ 2020). Disponible sur :

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladieschroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>



[27] Exacerbation de l'asthme - ameli-sophia [Internet]. (Consulté 09/08/ 2020). Disponible sur:

<https://www.ameli-sophia.fr/asthme/mieux-connaître-asthme/crise-dasthme/exacerbation-delasthme.html>

[28] Diagnostic asthme (Consulté 12/08/2020). Disponible sur:

<http://www.eurekasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>

[29] Les tests médicaux. (Consulté 19/08/2020). Disponible sur :

<http://www.asthme.ooreka.fr> › Traitements

[30] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2017 (Consulté 24/08/2017). Disponible sur : [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

[31] Que signifie chimiokine ? Définition de chimiokine

<https://www.aquaportail.com/definition-13432-chimiokine.html>. Consulté le (26/07/2020)

[32] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1466/199989966.pdf?sequence>. Consulté le (28/07/2020)

[33] [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198718/Infect\\_Disord\\_Drug\\_Targets](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198718/Infect_Disord_Drug_Targets). Consulter le (12/08/2020)

[34] Viral G Protein–Coupled Receptor and Kaposi's Sarcoma.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2195817>. Consulté le (09/08/2020).

[35] <https://www.google.com/search?q=le+tissu+lymphoïde+associe+au+tube+digestif+GAL+T>. Consulté le (31/08/2020)

[36] <https://www.google.com/search?q=schema+representation+de+la+structure+tissulaire+27+une+plaque+de+peyer>. Consulté le (31/08/2020).

[37] <http://www.ebioscience.com>. Consulté le (12/09/2020).

[38] <https://www.google.com/search?q=le+paradigme+th1/th2>. Consulté le (01/09/2020).

## **Résumé :**

L'allergie, en particulier alimentaire, est une affection mondialement répandue. Elle est souvent présentée comme le mal du 21<sup>ème</sup> 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.

Les chimiokines bien qu'elles soient des molécules de découverte récente, dont la fonction principale est de guider de façon précise la migration cellulaire, leur place exacte dans la physiopathologie de certaines maladies, y compris celles d'origine allergique, reste encore à définir. Il en est de même pour le rôle attribué aux récepteurs de chimiokines au cours des manifestations allergiques. Cependant, certains récepteurs ou chimiokines apparaissent relativement spécifiques d'un type cellulaire ou d'un groupe de cellules particulier, impliquées dans le même type de réaction pouvant conduire ultérieurement à l'apparition de plusieurs maladies.

C'est ainsi qu'en ce qui concerne l'allergie alimentaire, le récepteur intestinal CCR9 et les chimiokines CCL-5 (RANTES), CCL-11 (éotaxine 1), CCL17 et CCL22 et leur récepteur, ainsi que CXCL12 et ses récepteurs CXCR4 et CXCR7 semblent particulièrement impliqués dans son évolution en asthme allergique. Dès lors, ces chimiokines et/ou ces récepteurs apparaissent comme des cibles potentielles importantes pour de futurs traitements anti-allergiques. En revanche, l'identification d'antagonistes spécifiques de récepteurs pour les chimiokines devrait offrir dans un futur proche de nouvelles perspectives thérapeutiques, particulièrement dans le domaine de l'allergie.

**Mots clés** : Allergie ; Allergie alimentaire ; Asthme ; Chimiokines.

**Abstract :**

Food allergy is a worldwide disease. It is often presented as the evil of the 21<sup>st</sup> century. In fact, the number of cases of allergy is steadily 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.

Chemokines are recently discovered molecules whose main function is to precisely guide cell migration, their exact place in the pathophysiology of certain diseases, including those of allergic origin, remains to be defined. The same is true for the role attributed to chemokine receptors during allergic manifestations. However, some receptors or chemokines appear to be relatively specific for a particular cell type or group of cells, involved in the same type of reaction which can later lead to the onset of several diseases.

Thus, with regard to food allergy, the intestinal receptor CCR9 and the chemokines CCL-5 (RANTES), CCL-11 (eotaxin 1), CCL17 and CCL22 and their receptor, as well as CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 seem to be particularly involved in its evolution into allergic asthma. Consequently, these chemokines and / or these receptors appear as important potential targets for future anti-allergic treatments. On the other hand, the identification of specific receptor antagonists for chemokines should offer new therapeutic perspectives in the near future, particularly in the field of allergy.

**Key words** : Allergy ; Food allergy ; Asthma, Chemokines.

## ملخص:

تعتبر الحساسية الغذائية مرض عالمي، غالبًا ما يتم تقديمه على أنه شر القرن الحادي والعشرين. في الواقع، فإن عدد حالات الحساسية يتزايد طرديًا ويرجع ذلك إلى التغييرات في عدة عوامل: غذائية وبيئية ومهنية وكذا نمط الحياة. يصاحب النمو الهائل في الإنتاج والاستهلاك والنقل، العديد من الابتكارات التقنية التي أدت إلى زيادة عدد المصابين بالحساسية.

الكيموكينات، على الرغم من أنها جزيئات تم اكتشافها مؤخرًا وتتمثل وظيفتها الرئيسية في توجيه هجرة الخلايا بدقة، إلا أن مكانها الدقيق في فيزيولوجية الأمراض بما في ذلك تلك التي تسبب الحساسية لا يزال بحاجة إلى تحديد. وينطبق الشيء نفسه على الدور المنسوب إلى مستقبلات الكيموكين أثناء مظاهر الحساسية. ومع ذلك، يبدو أن بعض المستقبلات أو الكيموكينات تكون محددة نسبيًا لنوع معين من الخلايا أو مجموعة من الخلايا، تشارك في نفس النوع من التفاعل والذي يمكن أن يؤدي لاحقًا إلى ظهور العديد من الأمراض. وبالتالي، فيما يتعلق بحساسية الطعام، فإن المستقبلات المعوية CCR9 والكيموكينات CCL-5 (RANTES) و CCL-11 (eotaxin 1) و CCL17 و CCL22 ومستقبلاتها، وكذلك CXCL12 ومستقبلاتها يبدو أن CXCR4 و CXCR7 يساهمان بشكل خاص في تطوره إلى الربو التحسسي. وبالتالي، تظهر هذه الكيموكينات و/ أو مستقبلاتها كأهداف محتملة مهمة للعلاجات المضادة للحساسية في المستقبل. في المقابل، يجب أن يوفر تحديد مضادات مستقبلات معينة للكيموكينات آفاقًا علاجية جديدة في المستقبل القريب، لا سيما في مجال الحساسية.

**الكلمات المفتاحية:** الحساسية ; الحساسية الغذائية ; الربو; الكيموكينات.