

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Thème : Hypersensibilité : Asthme et Auto-immunité

Présenté par :

- Atamnia Loubna
- Boudour Nadine
- Makabrou Rayane

Devant le jury composé de :

Président (e) : Dr. Drif F.

Université de Guelma

Examineur : Dr. Sansri S.

Université de Guelma

Encadreur : Dr. Mairif S.

Université de Guelma

Juin 2022

Remerciements

Louanges à Allah le miséricordieux, qui m'a donné le courage, la force, m'a éclairé la voix de la science et de la connaissance et par sa grâce j'ai réussi à achever ce modeste travail.

*Tout gratitude à notre promoteur **Dr Mairif S.** d'avoir accepté d'être l'encadreur de modeste travail, pour les efforts, les conseils, la patience et les heures qu'elle a sacrifié pour nous tenons à la remercier les membres de jury :*

***Dr Drif F**, chargée de cours au département de biologie, pour nous avoir honoré de présider le jury.*

***Dr Sansri S**, chargée de cours au département de biologie, d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

Tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, du département de biologie.

Nous remercions tous ceux qui ont collaboré à ce modeste document.

Enfin, nous sincère gratitude à tout nous collègues et amie de la promotion de immunologie et autre promotions de biologie



Dédicaces

Je tiens en premier lieu à remercier « Dieu » le tout puissant, de m'avoir donné la force, la santé, la volonté et la patience pour mener à bien ce travail.

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents :

Aucune expression ne pourrait traduire ma profonde gratitude et ma reconnaissance pour toutes ces années de sacrifices et de dévouement,

C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui

Puisse ALLAH vous accorder santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A mon frère Chawki et ma sœur Nesrine

Qui ont été toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes chères amies

Malak, ma cousine et amie *Douma, Radja, Yasmine, Dounya et Randa*

Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et réussir dans vos vies.

A mes chère trinômes Rayane et Loubna

D'avoir eu le courage d'achever ce travail, merci de m'avoir apporté tant d'aide. Rien ne pourra me faire oublier les bons moments qu'on a vécu ensemble.



Nadine



Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

A la lumière de mes yeux, ma raison de vivre ma très chère mère et père, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

*A mes chères sœurs **Nadjiba, Alaa** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral*

*A mon idole mon bras droit mon chère frère **Islam** et sa femme **Hanane** tu es pour moi une sœur sur qui je peux compter*

*A mon beau frère **Kader** aucun dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme frère.*

*A mes petites anges **Iyam Amir** et **Bayram** que dieu vous protège*

*A ma copine **Nahla** en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble*

*A mes cousines **Safa Narimen Wiam Roumaissa Marwa Salsabil Rawnek Khawla***

A toute ma famille et mes proches chacun en son nom

*A mes trinômes **Nadine** et **Loubna** pour leurs patience tout long de ce Mémoire*



Rayane



DIDICAS

Louange à Dieu, Seigneur des mondes, prière et paix sur le sceau des prophètes et messagers ...

Je dédie ce travail à :

*Qui m'a élevé, illuminé mon chemin et m'a aidé avec des prières et des supplications, à la personne la plus précieuse de cette existence ; **ma mère.***

*À ceux qui luttent et s'efforcent et se fatiguent pour jouir du confort et du contentement, à **mon cher père**, que dieu te protège.*

*À mes cher : **ALLA & SOHAIB.***

*À ma petite fille : **DJOUMANA.***

*À mon fiancé : **MEHDI** que dieu le protège.*

*À mes collègues du mémoire **NADINE, RAYANE** et à notre cher professeur M^{me} **MERIFE.***

*A mes amies **BOUTI, NINA, MIMI, IMEN, OUMAIMA MARWA, RACHA, KHAWLA** et **BESMA***

À tous qui ont travaillé dur avec moi afin de mener à bien ce travail ; et à les professeurs du département et les étudiants de master 2022.

Vraiment merci à tous.

Loubna



SOMMAIRE

Remerciement

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Chapitre I : Les réactions d'hypersensibilité

1. L'allergie.....	3
1.1. Historique.....	3
1.2. Définition.....	4
2. Les allergènes.....	5
2.1. Propriétés d'allergènes.....	5
2.2. Les différents types d'allergènes	5
2.2.1. Pneumallergènes.....	6
2.2.2. Trophallergènes	6
2.2.3. Allergènes de contact	7
2.2.4. Allergènes injectés.....	8
2.2.5. Allergènes médicamenteux	8
3. Classification d'hypersensibilité.....	9
3.1. Classification actuelle de Johansson.....	9
3.2. Classification de Gell et Combs.....	11
3.2.1. Hypersensibilité de type I.....	12
3.2.1.1. Mécanisme de l'hypersensibilité de type I	12
3.2.1.2. Les deux étapes de la réaction de type I.....	13
3.2.1.3. Quelques exemples de réaction d'hypersensibilité de type I	14
3.2.1.4. Les médiateurs de la réaction	15
3.2.2. Hypersensibilité de type II.....	16
3.2.2.1. Mécanisme lésionnels	16
3.2.2.2. Les réaction de type II à certains médicaments	17
3.2.2.2. Quelques exemples de l'hypersensibilité de type II.....	17
3.2.3. Hypersensibilité de type III.....	19

3.2.3.1. Mécanisme de l'hypersensibilité de type III.....	19
3.2.3.2. Quelques exemples des maladies à complexes immuns.....	20
A. Réaction Locale.....	20
B. Réaction Systémique	21
3.2.4. Hypersensibilité de type IV.....	23
3.2. 4.1. Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV.....	23
3.2.4.2. Quelques exemples de l'hypersensibilité IV.....	24
4. Les facteurs de risque.....	27
4.1. L'atopie	27
4.2. L'âge	28
4.3. Le sexe.....	28
4.4. L'environnement.....	29
4.5. Les infections.....	29
4.6. Le tabagisme.....	29

Chapitre II : Hypersensibilité : Asthme et auto-immunité

1. L'asthme	30
1.1. Définition et symptômes.....	30
1.2. Epidémiologie.....	31
1.3. Les facteurs de risques.....	32
1.4. Les phénotypes d'asthme.....	33
1.5. Crise d'asthme.....	34
1.6. Physiopathologie de l'asthme.....	34
1.7. Aspects cliniques	36
2. L'auto immunité et l'hypersensibilité	37
2.1. Auto-immunité physiologique	37
2.2. Auto-immunité pathologique	40
2.3. Aspects épidémiologiques	40
2.4. Les mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns.....	41
2.5. Critères et classification des maladies auto-immunes.....	44
2.6. La différence entre l'auto immunité et l'hypersensibilité.....	45
Conclusion.....	46

Référence Bibliographie

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

AAAI : Académie Américaine Allergologie et Immunologie (American Academy of allergology and Immunology)

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

APECED : Autoimmune PolyEndocrinopathyCondidiasis Ectodermal Dystrophy

AIRE : Autoimmune regulator

AIRMAG : Asthma Inside Reality in Maghreb

B : Lymphocyte B

CD4 : Glycoprotéine exprimée à la surface des lymphocytes T CD4+, des cellules régulatrices T, des monocytes, des macrophages et de certaines cellules dendritiques (Complementarity Determining type 4)

CD8 : Glycoprotéine qui sert de co-récepteur s'exprimant à la surface des cellules TC (Complementarity Determining type 8)

CD40L : Ligand CD40

CH2CH3 : éthyle

CK3 : Créatine Kinase 3

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CR1 : Récepteurs du Complément 1(Complement Receptors 1)

CPA : Cellules Présentatrice d'Antigène

C3a : Complément 3a

C3b : Le plus grand de deux éléments formés par le clivage du composant complémentaire 3

C5a : Complément 5 a

C5-C9 : Les protéines de C5 à C9 en s'assemblant forment le « complexe d'attaque membranaire

Da : Dalton

DTH : Delayed-Type Hypersensitivity

DTHR : Delayed Type Hypersensitivity Reaction

EAACI : Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (European Academy of Allergology And Clinical Immunology)

Fc : Fragment Cristalisable (souvent appelé cependant fragment constant)

FcεRI : Récepteur de haute affinité pour les IgE

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HSP : Highly Sensitive Person

HS : Hypersensibilité

IFN- γ : Interféron gamma

IgE: Immunoglobuline de classe E

IgG: Immunoglobuline de classe G

IgM: Immunoglobuline de classe M

Igs : Immunoglobulines

IL : InterLeukine

ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LB : Lymphocytes B

LTB4 : Leucotriène B4

LT : Leucotriène

LT: Lymphocytes T

LTh : Lymphocytes Thymus Helpers

MAI : Maladies Auto-immunes

MBP : Major Basic Protéine

NCF-A: Facteur Chimique des Neutrophiles-A

NK: Tueur naturel (Natural Killer)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF: Facteur activant les plaquettes (Platelet-Activated Factor)

PNN : Polynucléaires Neutrophiles (cellules issues de précurseurs de la moelle osseuse)

RhD : Antigène du rhésus D

Rh : Antigène rhésus

RSV : Virus Syncytial Respiratoire (Respiratory Syncytial Virus)

SRS-A: Sequence de Signal de Recombinaison A

T : Lymphocyte T

T CD4 : Lymphocytes T porteur du marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire)

TCR : T cell receptor (récepteur des cellules T)

Tfh : Lymphocytes T Folliculaires Helper

Th : Cellules T auxiliaire (T helper)

Th1 /Th2 : Lymphocyte T auxiliaire de type 1 ou 2, produisant des cytokines de type (IL-2,

TNF, IFN- γ) ou de type2 (IL-4, IL-6, IL-10)

XXème : Vingtème.

Liste des Figures

N°	Titres	Pages
1	Pneumallergènes les plus fréquents.	6
2	Les allergènes alimentaires.	7
3	Allergènes injectés.	9
4	Classification actuelle des réactions allergiques.	10
5	Classification de Gell et Coombs des réactions d'hypersensibilité.	11
6	Mécanisme des réactions d'hypersensibilité de type I.	13
7	Mécanisme d'hypersensibilité de type II.	16
8	Mécanisme de la maladie hémolytique du nouveau né.	18
9	Le mécanisme d'hypersensibilité des complexes immuns.	20
10	Le phénomène d'Arthus.	21
11	Dépôts de complexes immuns dans les glomérules rénaux.	23
12	Dermatose allergique de contact au Nickel (le nickel entre dans la composition des bijoux tels: Bagues, colliers et boucles d'Oreilles...).	25
13	Hypersensibilité de type tuberculinique.	26
14	Mycobacterium tuberculosis et formation du granulome.	27
15	Fréquence des différentes maladies allergiques en fonction de l'âge.	28
16	Représentation de l'état des bronches et symptômes observés chez un sujet asthmatique	31
17	Les différents phénotypes d'asthme	34
18	Mécanisme de l'inflammation dans l'asthme	35
19	Mécanismes de tolérance des lymphocytes T et B	38
20	Exemples de mécanismes lésionnels auto anticorps dépendants	42

Liste des tableaux

N°	Titres	Pages
1	Classification de Gell et Coombs (1963) des phénomènes allergiques.	12
2	Les médiateurs de la réaction d'hypersensibilité immédiate.	15
3	Exemple de substances responsables de la maladie sérique.	22
4	Exemples des réactions fréquentes d'hypersensibilité type IV.	24
5	Facteurs influençant le développement et l'expression de l'asthme chez les enfants	33
6	L'auto-tolérance dépend de l'action concertée de divers mécanismes qui opèrent à différents sites et stades de développement	39
7	Réactions d'hypersensibilité intervenant dans le développement des maladies auto-immunes	43
8	Classification des maladies auto-immunes en fonction des organes atteints	44
9	La différence entre l'hypersensibilité et l'auto-immunité	45

Introduction

Le système immunitaire adaptatif est indispensable pour défendre un individu contre les infections ; il est essentiel pour garder celui-ci en bonne santé. Malheureusement, les réponses immunitaires adaptatives sont parfois suscitées par des antigènes sans relation avec un agent infectieux et peuvent alors occasionner des maladies graves. Cela survient lorsque des réactions immunitaires nocives, appelées en général réaction d'hypersensibilité, se développent face à des antigènes inoffensifs de l'environnement comme le pollen, la nourriture et des médicaments (**Janeway et al., 2009**).

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

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les maladies allergiques au quatrième rang mondial des pathologies. Les allergies respiratoires, essentiellement la rhinite allergique, l'asthme et les dermatites allergiques sont les manifestations les plus fréquentes (**OMS, 2012**).

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

L'auto-immunité se définit comme la rupture de la tolérance aux antigènes du soi et se traduit par une stimulation (anormale) du système immunitaire par des auto-antigènes ou par l'induction d'une réponse à l'encontre des auto-antigènes (**Korganow et al., 2002**).

Les maladies auto-immunes se démarquent des allergies par le faite que la réponse immune nocive est dirigée contre des antigènes du corps propre. La réaction spécifique et acquise du système immunitaire, est d'une importance capitale pour la réaction allergique : lors d'un contact avec un allergène potentiel, l'organisme se sensibilise, mais il n'y a pas encore de symptômes cliniques. Il y a formation de lymphocytes et d'anticorps spécifiques

contre l'allergène en question. C'est seulement lors d'une ré-exposition à cet allergène que survient une réaction allergique **(Crevers et Röcken, 2002)**.

En effet, les différentes lésions causées aux tissus par les maladies auto-immunes sont aussi des réactions d'hypersensibilité, puisque toute réponse immunitaire dirigée contre une molécule du soi est « inappropriée ». Gell et Coombs ont établi une classification des réactions d'hypersensibilité qui se base sur la vitesse de la réaction et sur les mécanismes immunitaires impliqués. Cependant, des réactions classées dans des groupes différents ne se produisent pas forcément de manière isolée, et certaines réactions dont les mécanismes diffèrent peuvent être classées dans le même groupe **(Male, 2019)**.

L'objectif de notre travail est de donner un aperçu global sur les réactions d'hypersensibilité, on a pris comme exemple l'asthme allergique et nous avons présenté spécifiquement la définition du concept d'auto-immunité. Il s'agit de déterminer la relation entre eux et l'hypersensibilité.

Notre manuscrit est structuré en deux chapitres :

- ✓ Le premier chapitre parle de l'allergie, les allergènes et nous nous sommes intéressés principalement sur les réactions des quatre types d'hypersensibilité, leurs mécanismes et quelques exemples des maladies allergiques.
- ✓ Le deuxième chapitre abordera le thème central de ce mémoire à savoir la physiopathologie, les facteurs et l'aspect clinique d'asthme. Une description des divers aspects des maladies auto-immunes comportant notamment, un bref rappel des mécanismes de tolérance aux Ag du soi, des mécanismes effecteurs de la réponse auto-immune, le développement physiopathologique de l'auto immunité et enfin la différence entre l'hypersensibilité et l'auto-immunité.

Chapitre I
Les réactions
d'hypersensibilité

1. L'allergie

L'allergie constitue actuellement un problème de santé publique, en effet sa prévalence a considérablement augmenté, elle occupe désormais le quatrième rang par ordre de fréquence des maladies répertoriées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Illi *et al.*, 2004).

1.1. Historique

Les affections appelées « allergiques » ont été connues depuis les temps les plus éloignés tandis que la pathogénie n'a pu être dégagée qu'au début du XX^{ème} siècle, lorsque l'expérimentation a défini le concept d'hypersensibilité. Ainsi, la signification et l'implication de la notion d'allergie se sont considérablement élargies sur le plan biologique et clinique (Wakit, 2008).

En 1903, Von Pirquet, crée le terme «allergie» qui provient du grec (allos : autre, ergo : action) en développant une théorie dans laquelle la présence à la fois d'une substance étrangère (allergène) et de l'hôte contribue à déclencher la maladie. En 1905, Von Pirquet avec Bela Shick, mettent en évidence la réaction antigène-anticorps, ils décrivent la maladie sérique. Au cours des quinze années suivantes, on assiste à une série de découvertes qui vont conduire au concept et à la procédure d'une désensibilisation (immunothérapie) dans l'allergie (Roulou, 2013).

En 1963, Gell et Coombs vont classer les réactions d'hypersensibilités en quatre types, en fonction de leurs mécanismes : type I, type II, type III et type IV. Cette classification permet de mieux comprendre le fonctionnement de chacune des réactions. La plus fréquente est l'hypersensibilité de type I, qui correspond à une réaction allergique immédiate, faisant intervenir les «réagines » (Pinlet, 2019). Et en 1966, Ishizaka et Gunnar Johansson ont découvert l'immunoglobuline E (IgE) à partir des sérums hyperimmunisés (Rasoamampianina, 2012).

La chercheuse ayant consacré l'ensemble de sa carrière à ce sujet et l'ayant documenté de manière majoritaire est Elaine N. Aron, psychologue clinicienne américaine. De ce fait, elle est reconnue mondialement comme la spécialiste de l'hypersensibilité. C'est elle qui a introduit la terminologie de HSP (1996), qui est la contraction de Highly Sensitive Person. Selon les dernières études quantitatives, on a estimé qu'environ 20% de la population serait concerné par l'hypersensibilité (Acevedo *et al.*, 2014).

La réaction d'hypersensibilité a été définie en 2001 selon la nomenclature de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) et confirmée en 2004 par l'académie américaine allergologie et immunologie (AAAAI) comme l'ensemble des symptômes objectivement reproductibles provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par des sujets normaux (**Blanchard, 2016**).

Les hypersensibles sont, selon Aron (2017), « différents des autres et profondément incompris ». Actuellement, l'hypersensibilité est largement documentée sur le plan de la personnel. Les livres, les vidéos informatives, les bandes dessinées, les articles et les blogs traitant de ce sujet, fleurissent de toutes parts depuis ces cinq dernières années. Beaucoup disent même « c'est à la mode être hypersensible, zèbre, ultrasensible, super sensible, à ce rythme-là tout le monde est hyper » (**Estelle, 2021**).

1.2. Définition

L'allergie est une réaction anormale, inadaptée, exagérée ou même excessive du système immunitaire, consécutive à un contact avec une substance étrangère à l'organisme (l'allergène) avec laquelle il a été une première fois en contact. Il s'agit de substances qui sont habituellement bien tolérées, mais considérées à tort comme dangereuses par nos cellules. Ainsi, une substance tout à fait inoffensive pour certains peut provoquer une réaction allergique chez une personne sensibilisée (**Roulou, 2013**).

L'hypersensibilité est définie comme une réponse immunitaire spécifique dirigée contre des molécules ou particules non infectieuses appelées allergènes qui provoquent un dysfonctionnement dans l'organisme (**Way, 1998**). On classe l'hypersensibilité selon le temps qui s'écoule entre l'entrée de l'antigène (Ag) et l'apparition des premiers symptômes d'allergie en quatre types: I, II, III et IV (**Didier et al., 2005**). L'hypersensibilité est stimuli uniquement après la sensibilisation de l'hôte par l'Ag et donc dépend du système immunitaire adaptatif (**Godard et al., 2000**).

Il existe toujours deux phases dans les phénomènes d'hypersensibilité, lors du premier contact avec l'antigène, la phase de sensibilisation consiste à générer les effecteurs de l'immunité ; elle est asymptomatique. Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la

réaction d'hypersensibilité se manifeste de manière symptomatique ; elle est basée sur l'action des effecteurs, c'est la phase effectrice (**Grini et Saddek, 2008**).

2. Les allergènes

Un allergène est un antigène de l'environnement, capable de provoquer une hypersensibilité dont la médiation est assurée par un mécanisme immunologique définissant une allergie (**Lakhabab, 2017**).

Le terme d'allergène désigne souvent la source allergénique (par exemple acarien). Un allergène dit majeur est un allergène contre lequel plus de 50% des personnes d'un groupe de patients est allergique. Un allergène mineur sera donc un allergène contre lequel moins de 50% des personnes d'un groupe de patients est allergique. Une source allergénique peut donc contenir plusieurs allergènes majeurs ou mineurs (**Montoyo, 2017**).

Les sources courantes d'allergènes comprennent les pollens de graminées et d'arbres, squames animales (excréments de peau et de fourrure), matières fécales, particules d'acariens, certains aliments (notamment les arachides, les noix, le poisson, les crustacés, laits et œufs), latex, certains médicaments et venins d'insectes (**Galli et al., 2008**). Le deuxième type est une substance environnementale non infectieuse qui peut induire une réponse immunitaire adaptative associée à une inflammation locale, mais on pense qu'il se produit indépendamment des IgE (**Alcocer et al., 2016**).

2.1. Propriétés des allergènes

Les substances qui déclenchent les divers symptômes caractéristiques de l'allergie dérivent de nombreuses sources différentes, la plupart sont de nature protéique avec des poids moléculaires allant de 10000 à 70000Da, ces protéines globulaires sont toutes solubles dans l'eau et exercent beaucoup de fonctions biologiques différentes, entre autres des activités d'enzymes digestives, des protéines porteuses, de calyces et des protéines de reconnaissance du pollen (**Male et al., 2007**).

2.2. Les différents types d'allergènes

Tous les allergènes peut être décrit ou classé en fonction de son origine, de la voie d'exposition ainsi que les protéines en cause (**Male et al., 2007**) on distingue :

2.2.1. Pneumallergènes (inhalés)

Les pneumallergènes ou allergènes aéroportés ou allergènes respiratoires sont présents dans nos environnements extérieur et intérieur, personnel ou professionnel. Les pneumallergènes sont très souvent responsables de rhinites, conjonctivites et asthmes. On les classe en allergènes perannuels (acariens de la poussière de maison, moisissures et phanères d'animaux) et allergènes saisonniers (pollens et moisissures dans certaines régions) (**Figure1**). En fait, cette classification est artificielle, car le caractère per-annuel ou saisonnier d'un allergène varie énormément d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre dans un même pays (**Demloy et Chiriac, 2013**).

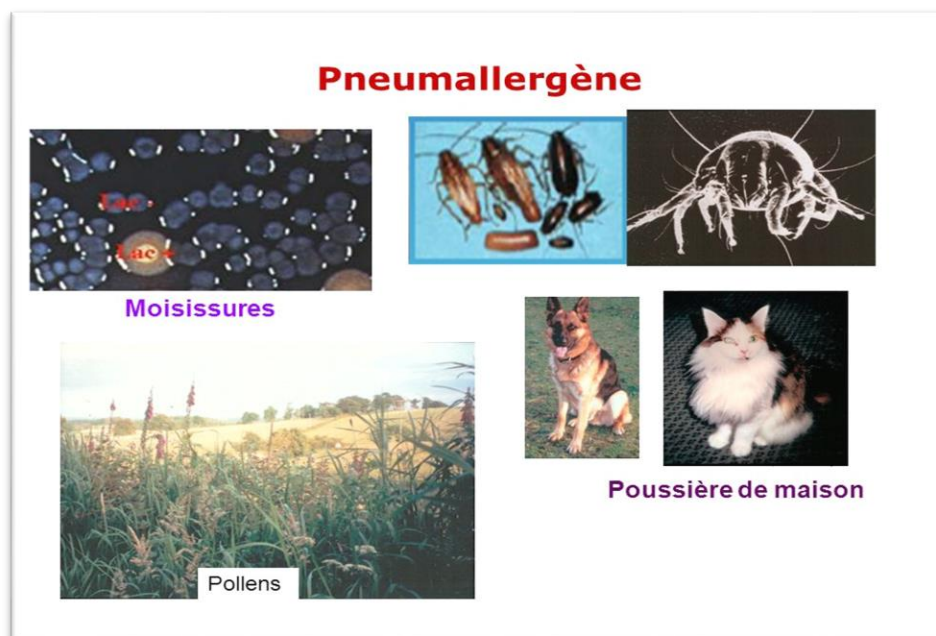


Figure 1: Pneumallergènes les plus fréquents [1].

2.2.2. Trophallergènes (ingérés)

Le terme « trophallergènes » est employé pour désigner les allergènes alimentaires qu'ils soient d'origine végétale ou animale. Ils sont habituellement des protéines ou glycoprotéines : albumines, globulines, et gliadines (plus rarement) (**Lakhabab, 2017**).

Ceux sont des molécules contenus dans les aliments (**Figure 2**) ou les boissons comme le lait de vache, l'œuf, l'arachide, le poisson, les crustacés et le blé, ainsi que certains médicaments ingérés, (antibiotiques) (**Bernard, 2002**).

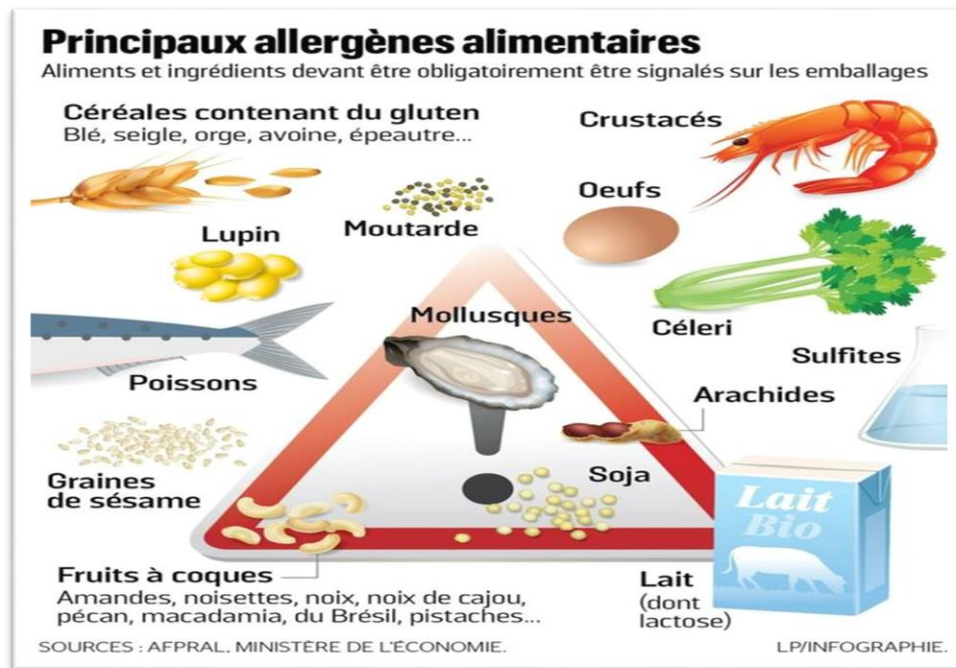


Figure 2 : Les allergènes alimentaires [2].

2.2.3. Allergènes de contact

Les allergènes responsables sont très nombreux. Les facteurs les plus habituels sont :
-Vestimentaires, selon la nature du tissu, des colorants, des détergents, des cuirs ou des accessoires métalliques.

-Cosmétologiques par les excipients (lanoline), les conservateurs, les antiseptiques, les colorants ou parfum (Roulou, 2013).

-Médicamenteux, très fréquents; les groupes principaux sont: les antiseptiques (ammoniums quaternaires, salicylanilides, dérivés mercuriels, halogénés, formol...); les antibiotiques (pénicillines, néomycine); les anesthésiques locaux; les phénothiazines et les antihistaminiques locaux; les médicaments à base de végétaux (huile de laurier, essences de thym); les excipients conservateurs et parfums des topiques locaux y compris dermocorticoïdes; les matériels de pansement (Louis, 1998).

-Professionnels: Manu portés ou aéroportés, ils sont plus rarement impliqués que les précédents. De nombreux allergènes sont en cause : végétaux, bois, caoutchoucs résines et colles, peintures, pesticides, antiseptiques et désinfectants, préparation industrielle ou hospitalière de médicaments (Yesudian et King, 2001).

2.2.4. Allergènes injectés

Ceux sont des molécules pénètrent dans l'organisme par voie d'injection (médicaments, vaccins) ou à travers des venins d'insectes (**Figure 3**) (**Parham, 2003**).

- **Venins**

Les réactions allergiques aux piqûres d'hyménoptères sont très fréquentes et sont une des principales causes d'anaphylaxie. Les hyménoptères sont des arthropodes. Les espèces impliquées appartiennent à deux sous ordres. Tout d'abord des Apidae avec l'abeille ou *Apis mellifera* et le bourdon ou *Bombus terrestris*. Mais aussi des Vespidae avec les guêpes vespula (*Vespula vulgaris* et *Vespula germanica*) et poliste (*Polistes dominulus*) et le frelon ou *Vespa crabro* (**Renaudin, 2010**). On y retrouve les venins d'hyménoptères qui conduisent à 20% de la population sensibilisé à leurs venins (**Averty, 2017**).

Dans la majorité des cas, les guêpes et les abeilles sont les responsables. Les fourmis appartiennent à un troisième sous ordre, les Formiciadae. Elles peuvent aussi être à l'origine de piqûres et de phénomènes allergiques. Les réactions sont diverses et polymorphes selon les espèces, le nombre de piqûres, leur localisation, l'individu et ses éventuels antécédents.

Le risque de gravité est augmenté pour une personne ayant présenté une ou plusieurs réactions lors de piqûres antérieures. Les manifestations peuvent être locales, locorégionales ou systémiques avec ou sans risque vital. Une réaction générale entraînant obligatoirement, la réalisation d'un bilan allergologique (**Zappa, 2016**).

2.2.5. Allergènes médicamenteux

Les médicaments, introduits dans l'organisme par voie orale ou toutes autres voies conduisant à un effet systémique ou local, peuvent engendrer des réactions allergiques de type I, II, III ou IV. Les réactions peuvent être causées par la molécule active, par un des métabolites ou par un des excipients de la formule. Les allergies médicamenteuses sont à ne pas confondre avec d'autres effets secondaires, à la prise d'un médicament tel que des intolérances ou des effets toxiques par le biais d'interactions médicamenteuses ou de surdosage (**Zappa, 2016**).

<p>Produits injectés</p> <p>Venin d'insecte</p> <p>Vaccin</p> <p>Médicaments</p> <p>Protéines à usages thérapeutiques</p>		
	Guêpe	Médicaments

Figure 3 : Allergènes injectés
(Parham, 2003).

3. Classification d'hypersensibilité

3.1. Classification actuelle de Johansson

Au cours des deux dernières décennies, est apparue une tendance à utiliser le mot « allergie » pour décrire toutes sortes de réactions inattendues de la peau et des muqueuses, Johansson et ses collaborateurs ont proposés que le terme d'hypersensibilité soit utilisé comme terme général pour désigner ce type de réactions (**Figure 4**), et que sa définition soit la suivante : L'hypersensibilité provoque des symptômes ou des signes cliniques reproductibles objectivement, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux (**Johansson et al., 2001**).

3.1.1. L'hypersensibilité non-allergique

Le mécanisme mis en cause n'est pas immunitaire. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués (toxiques, pharmacologiques, chimiques...). Ces mécanismes sont capables d'activer de manière non-spécifique les mêmes effecteurs que dans l'hypersensibilité allergique. Elles peuvent conduire à des symptômes cliniques très proches de ceux de l'allergie (**Béné et al., 2015**). L'intolérance, la pseudo-allergie ou la fausse allergie sont des réactions d'hypersensibilité non-allergique.

3.1.2. L'hypersensibilité allergique

Le mécanisme mis en cause est immunitaire. Il peut être IgE-dépendant (IgE-médié) ou non IgE-dépendant (non IgE-médié). Le terme « IgE-dépendant » est préféré lorsque le rôle des IgE est prépondérant (**Didier *et al.*, 2005**).

A. L'hypersensibilité allergique IgE-dépendante peut être :

- Atopique quand il existe une prédisposition génétique du système immunitaire à produire des anticorps IgE de façon excessive, en réponse à de petites doses d'allergènes, généralement des protéines, et à développer des symptômes typiques tels que l'asthme allergique, la rhino-conjonctivite allergique ou la dermatite atopique (**Bollini, 2020**).
- Non atopique quand elle correspond à des réactions IgE-dépendantes causées par des piqûres d'insectes ou la prise de médicaments. Cette hypersensibilité n'est pas transmissible génétiquement (**Bollini, 2020**).

B. L'hypersensibilité allergique non IgE-dépendante

Correspond aux réactions de types II à IV de la classification de Gell et Coombs lorsqu'un autre mécanisme immunologique est trouvé (lymphocytes T, éosinophiles, IgG, etc.) (**Bollini, 2020**).

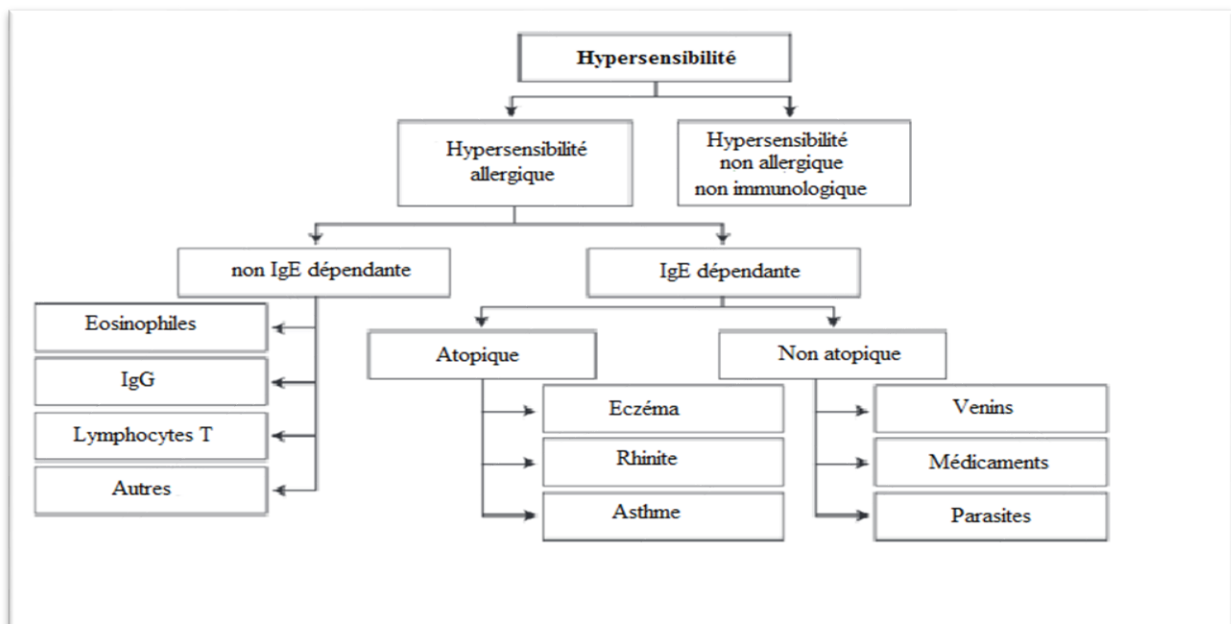


Figure 4 : Classification actuelle des réactions allergiques

(**Johansson *et al.*, 2001**).

3.2. Classification de Gell et Coombs

En 1963, deux immunologistes britanniques Gell et Coombs, ont proposé une classification des réponses immunitaires en quatre types décrites ci-dessous (**Figure 5**). (**Chatenoud et Bach, 2012**).

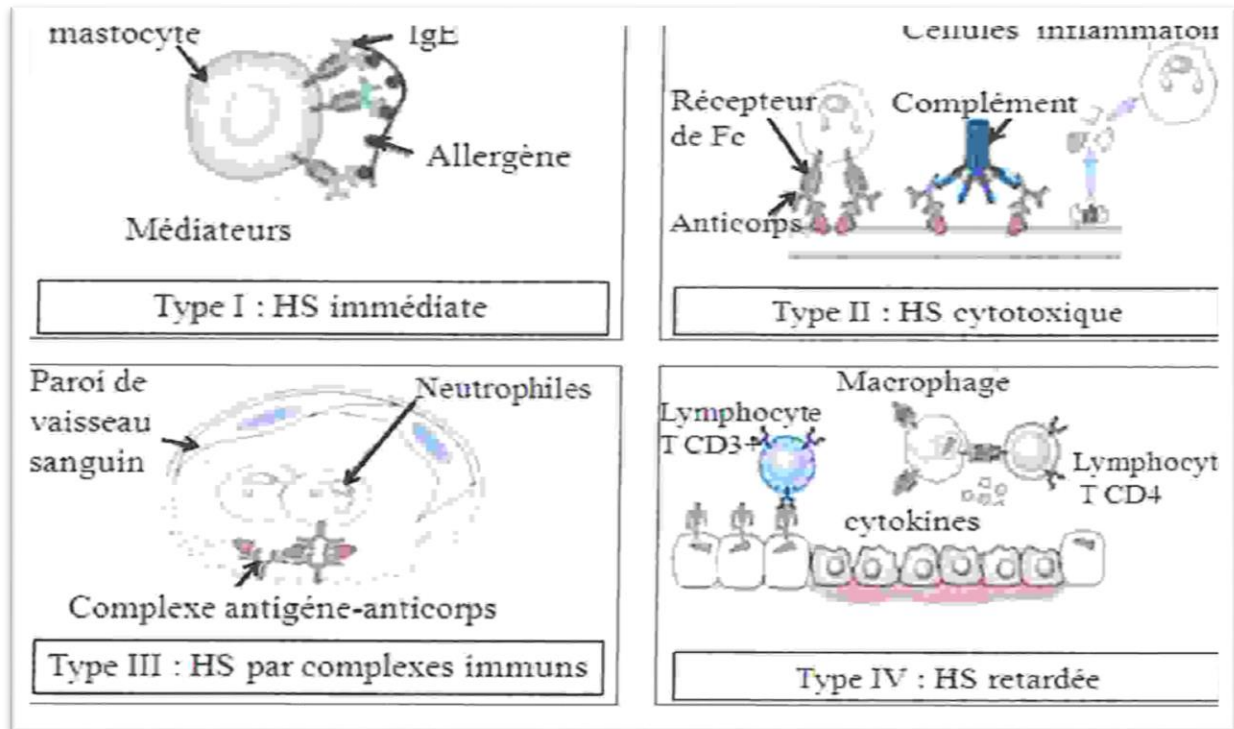


Figure 5: Classification de Gell et Coombs des réactions d'hypersensibilité
(**Abbas et al., 2009**).

Cette classification reste cependant majoritairement admise en dépit de modifications proposées, notamment par l'addition d'une nouvelle classe (**Tableau 1**) (**Mondoulet, 2005**).

- L'hypersensibilité de type I (immédiate, médiée par les IgE).
- L'hypersensibilité de type II (cytotoxique, et cytolytique) dépendante des anticorps souvent localisés.
- L'hypersensibilité de type III (semi tardive, médiée par les complexes immuns (antigènes-anticorps)).
- L'hypersensibilité de type IV (retardée, à médiation cellulaire par les lymphocytes) dont on distingue deux grands types:
 - ✓ L'hypersensibilité retardée cytotoxique qui est liée à la cytotoxicité des lymphocytes T. C'est une hypersensibilité à médiation cellulaire.

- ✓ L'hypersensibilité retardée de type tuberculinique qui est une réaction immédiate. (Rasoamampianina, 2012).

Tableau 1: Classification de Gell et Coombs (1963) des phénomènes allergiques (Mondoulet, 2005).

Type d'hypersensibilité	I	II	III	IV
Type de réactions	Médiée par les IgE	cytotoxique	Complexes immuns	cellulaire
Délai de déclenchement	Immédiate	Semi-retardé (4 à 8 heures)	Semi-retardé (quelque heures)	Retardé (1 à 3 j)
Maladies et phénomènes courants	Anaphylaxie ; asthme ; rhinite ; eczéma atopique ; choc anaphylactique	Destruction des cellules sanguines par allergie médicamenteuse	Maladie sérique ; pneumopathies à précipines	Dermatites ; eczéma de contact ; allergie microbienne ; rejet de greffes
Effecteurs	IgE ; mastocytes ; basophiles	IgG ou IgM, cellules K	IgG , IgM	Lymphocytes T, macrophages
Médiateurs	Histamine, Leucotriènes , platelet-activated factor (PAF)	Protéines du complément	Anticorps, complément, plaquettes, neutrophiles	lymphokines

3.2.1. Hypersensibilité de type I (allergique immédiate)

Hypersensibilité induite par les IgE, encore appelée hypersensibilité immédiate. L'antigène se fixe sur les IgE elles-mêmes fixées à la surface de mastocytes ou de basophiles, entraînant la libération de médiateurs vas actifs (choc anaphylactique, rhume des foins, asthme allergique, urticaire, allergies alimentaires, eczéma...) (Rémi, 2015).

3.2.1.1. Mécanisme de l'hypersensibilité de type I

Hypersensibilité de type I regroupe les réactions impliquant une synthèse d'anticorps de classe IgE vis-à-vis d'un antigène (allergène). Interaction de l'allergène avec au moins deux IgE fixées aux cellules mastocytes provoque l'agrégation de ces récepteurs, la région CH₂CH₃ se lie au FcεRI présent sur de nombreuses cellules impliquées dans la réaction

allergique (éosinophiles, basophiles, mastocytes..). Sa capacité de cynophilie est sensible a la chaleur (**Roumier et Marin, 2002**).

Des allergènes pénètrent par les muqueuses et sont captés par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) qui les dégradent et les présentent aux lymphocytes Th. La coopération entre les lymphocytes Th et les lymphocytes B, par contact membranaire et libération de médiateurs solubles, induit la prolifération des lymphocytes B, conduisant à la production d'IgE spécifiques de l'allergène. Les IgE sensibilisent les mastocytes (**Siwei, 2012**).

Le développement des réactions d'hypersensibilité immédiate commence par l'activation des cellules Th2 et des Tfh (T auxiliaires folliculaire) sécrétrices d'IL-4, qui stimulent le production des anticorps IgE en repensé à un antigène ; ensuite, lors d'un nouveau contact ave antigène (**Abass et al., 2009**).

La libération des médiateurs est modulée par des neuromédiateurs et des cytokines. On peut enfin noter des réactions récurrentes dans les jours qui suivent le contact allergique .Alors que, pendant des décennies, l'inflammation allergique était limitée à l'action des mastocytes et des basophiles, on tend à attribuer à ces cellules un rôle initiateur et à proposer que d'autres cellules, dont les éosinophiles, tiennent une place importante dans cette réaction (**Figure 6**) (**Jaffuel et al., 2000**).

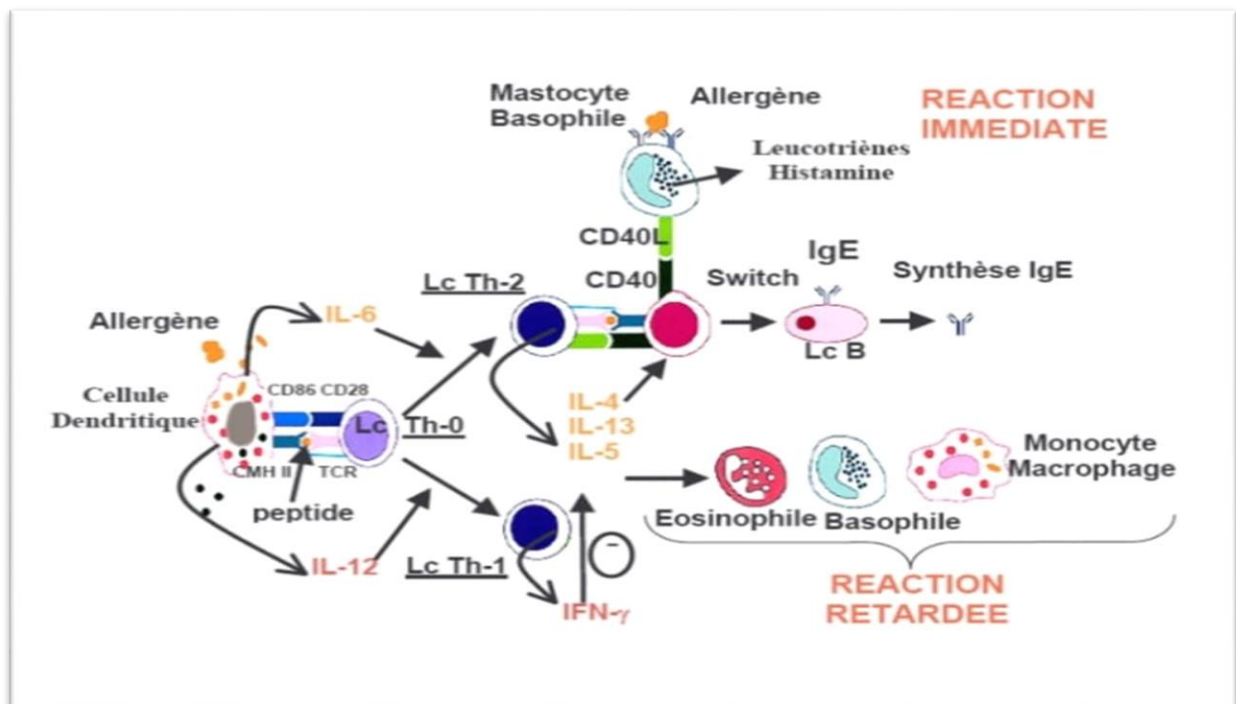


Figure 6 : Mécanisme des réactions d'hypersensibilité de type I (**wakit, 2008**).

3.2.1.2. Les deux étapes de la réaction de type I

Réaction immédiate l'un des moyens par lesquels les allergologues mettent en évidence la sensibilité de leurs patients à certains allergènes consiste à observer la réaction après l'inoculation de très faibles quantités d'allergènes communs. Les substances auxquelles les sujets sont sensibles produisent en quelques minutes une réaction inflammatoire typique, une papule érythémateuse, au niveau du site de l'injection. Les substances auxquelles les sujets ne sont pas allergiques ne produisent pas ce type de réaction. En raison de la rapidité de son apparition (**Parham, 2003**).

Réaction tardive est due à un infiltrat inflammatoire d'abord à neutrophiles, puis à éosinophiles et à cellules mononucléées (monocytes, lymphocytes T CD4 activés). Ces cellules sont attirées par le leucotriène B4 et le PAF-acéther ainsi que par les cytokines chimiotactiques sécrétées par les mastocytes relayés par les cellules tissulaires activées ou agressées. Les cellules inflammatoires, en particulier les éosinophiles recrutés par chimiotactisme, peuvent avoir un rôle agressif sur les tissus (cytotoxicité radicalaire, effet de la MBP sur les épithéliums). La réaction tardive n'est pas influencée par les anti-histaminiques mais elle est sensible aux effets anti-inflammatoires des corticoïdes (**Revillard, 2001**).

3.2.1.3. Quelques exemples de réaction d'hypersensibilité de type I

- **Anaphylaxie systémique (L'épinéphrine)**

Est l'exemple le plus grave de réaction d'hypersensibilité immédiate. Une dégranulation généralisée de mastocytes ou de basophiles portant des IgE spécifique survient au contact de l'antigène ; une sensibilisation préalable est donc nécessaire. Lorsque l'antigène est introduit de façon systématique par exemple dans le cas d'une piqûre de guêpe ou d'une injection intraveineuse d'antibiotique. Le choc cardiovasculaire est le signe prédominant. Lorsque l'antigène est absorbé à travers la peau ou les muqueuses, comme l'anaphylaxie au latex, la réaction est plus lente (**Halen et al., 2004**).

L'épinéphrine, médicament de choix pour traiter les réactions anaphylactiques systémiques, contre les effets des médiateurs comme l'histamine et les leucotriènes, relâche le muscle lisse des voies aériennes et diminue la perméabilité vasculaire. L'épinéphrine augmente également le débit cardiaque, ce qui est nécessaire pour prévenir l'effondrement vasculaire au cours d'une réaction anaphylactique (**Judith et al., 2013**).

3.2.1.4 Les médiateurs de la réaction

Les médiateurs libérés par les mastocytes, à la suite d'une stimulation, provoquent une réponse inflammatoire locale, à la fois directement et indirectement, par le biais du recrutement et de l'activation de cellules effectrices secondaires. Les éosinophiles, neutrophiles et monocytes, à leur tour, libèrent des facteurs intensifiant et entretenant la réponse inflammatoire. On classe les médiateurs de l'inflammation en médiateurs primaires (ou préformés, c'est-à-dire synthétisés et stockés dans les granules cellulaires) et les médiateurs secondaires (c'est-à-dire issus de la membrane cellulaire par les voies de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase du métabolisme de l'acide arachidonique) (**Tableau 2**) (**Roitt et al., 1997**).

Tableau 2 : Les médiateurs de la réaction d'hypersensibilité immédiate
(**Kindt et al., 2008**).

Médiateurs	Effets
Primaires	
-Histamine, héparine.	-Perméabilité vasculaire accrue ; contraction des muscles lisses.
- Sérotonine (vongeurs).	-Perméabilité vasculaire accrue ; contraction des muscles lisses.
-Facteurs chimiotactique des éosinophiles (NCF-A).	- Chimiotaxie des éosinophiles
-Protéases (tryptase , chynase).	-Sécrétion des mucus bronchique ; dégradation de la membrane basale des vaisseaux sanguines ; création de produits de coupure du complément.
Secondaires	
-Facteur d'activation des plaquettes	-Agrégation et dégradation des plaquettes
-Leucotriènes (substance réactive lente de l'anaphylaxie (SRS-A)	-Perméabilité vasculaire accrue
-prostaglandines	-Vasodilatation, contraction des muscles Pulmonaires
-bradykinine	-Perméabilité vasculaire accrue Anaphylaxie systémique Augmentation de la production IgE

3.2.2. L'hypersensibilité de type II (cytotoxique)

Il s'agit cette fois d'une réaction entre les anticorps circulants (IgG ou IgM) et l'antigène qui lui, et situé à la surface d'une cellule. Cette réaction conduit à des modalités différentes selon la nature de la cellule cible (augmentation de la phagocytose, cytotoxicité, altérations de la membrane cellulaire avec mort éventuelle de la cellule par choc osmotique). Cette hypersensibilité de type II se traduit par certaines maladie cutanées auto-immunes (Robet *et al.*, 2010).

3.2.2.1. Mécanisme lésionnels

La réaction des type II surviennent lorsque les anticorps (IgG ou IgM) réagissent avec les composant antigéniques cellulaires ou tissulaires; ce qui aboutit à une lyse cellulaire ou tissulaire; ceci est la conséquence de la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendent par les cellules NK et les macrophages, soit à travers les récepteurs Fc ou par l'activation de système total du complément (Figure 7). Les anticorps fixés aux antigènes membranaires sur les cellules cibles, sont des opsonines permettant la phagocytose, et la liaison croisée des récepteurs Fc des phagocytoses active un complexe oxydatique de la membrane qui sécrète des radicaux oxygène et augmente la libération de l'acide arachidonique par les phospholipides membranaires; les complexes immuns induisent le dépôt du complément C3b, qui peut aussi interagir avec les récepteurs des phagocytes. L'activation de la voie de lyse aboutie à l'assemblage du complexe membranaire d'attaque par les composants C5-C9 de la cascade du complément (Chatenoud et Bach, 2012).

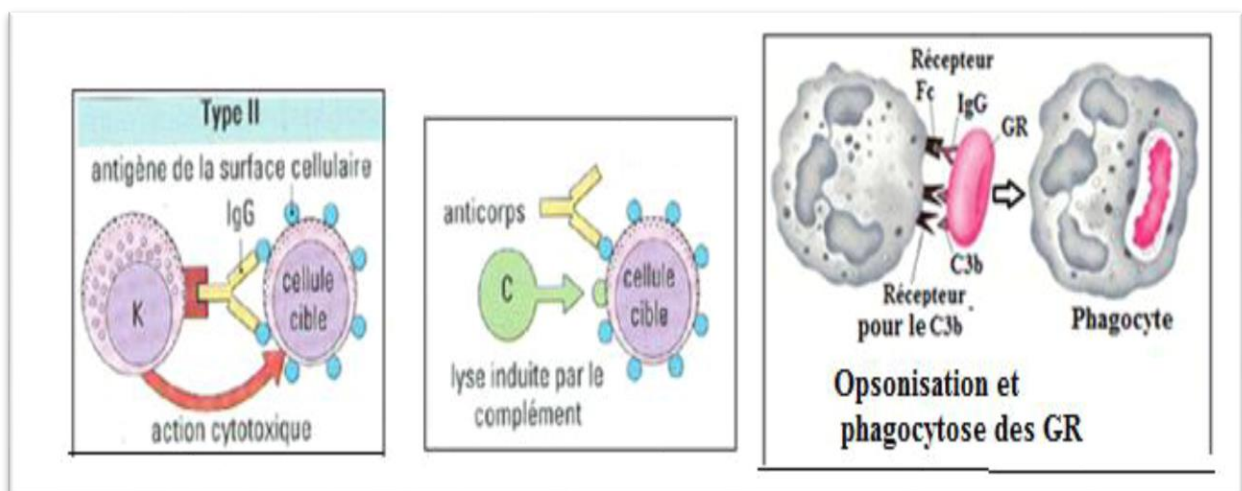


Figure 7: Mécanisme d'hypersensibilité de type II (Benbezza, 2016).

- **Les réactions de type II à certains médicaments**

Des médicaments peuvent s'attacher à des composants cellulaires et, par conséquent, passer de l'état d'haptène à celui d'un antigène qui sensibilisera certaines personnes. Si des anticorps IgE sont produits, ils peuvent entraîner des réactions anaphylactiques. Dans certaines circonstances, notamment lors d'une application de pommade, une hypersensibilité cellulaire peut être induite. Dans d'autres cas où le couplage à des protéines sériques se produit, des réactions dues à la formation de complexes immuns comme dans l'hypersensibilité de type III peuvent survenir. Dans les réactions de type II, le médicament forme un complexe antigénique à la surface d'un élément figuré du sang et suscite la production d'anticorps contre lui-même, mais qui sont toxiques pour la cellule à laquelle il est couplé. Lorsque le médicament est retiré, la sensibilité disparaît (**Delves *et al.*, 2008**).

3.2.2.2. Quelques exemples de réactions d'hypersensibilité de type II

- **Ex 1 : La maladie hémolytique du nouveau-né est provoquée par des réactions de type II**

La maladie hémolytique du nouveau-né se développe lorsque des anticorps IgG de la mère spécifiques des antigènes sanguins du fœtus traversent le placenta et détruisent les globules rouges fœtaux. Les conséquences d'un tel passage peuvent être mineures, modérées, sévères, ou létales. La forme sévère de la maladie, appelée érythroblastose fœtale, a lieu le plus fréquemment lorsque la mère et le fœtus expriment des allèles différents de l'antigène rhésus (Rh). Bien qu'il existe cinq allèles de l'antigène Rh, l'expression de l'allèle D crée les réponses immunitaires les plus fortes. Les individus exprimant l'allèle D de l'antigène Rh sont donc désignés Rh⁺ (**Judith *et al.* 2013**).

La mère Rh⁻ (d) s'immunise lors d'une première grossesse contre son fœtus Rh⁺ (D) à l'occasion d'un passage d'hématies fœtales dans le sang maternel (lors de l'accouchement ou de l'avortement). Lors d'une grossesse ultérieure, la mère pré-immunisée contre le facteur D peut synthétiser des IgG anti-D si le fœtus est de nouveau Rh⁺. Ces Ac peuvent traverser la barrière placentaire et lyser les hématies du fœtus en fin de grossesse, conduisant à une hémolyse grave chez le fœtus. La prévention obligatoire nécessite l'injection d'Ac anti-D chez toute femme à risque Rh⁻ (d) dans les 48h suivant un accouchement d'un enfant Rh⁺ ou un avortement. Ces Ac opsonisent les hématies fœtales circulantes dans le sang maternel et provoquent leur élimination rapide, empêchant le système d'Ac anti D (**Figure 8**) (**Revillard, 2001**).

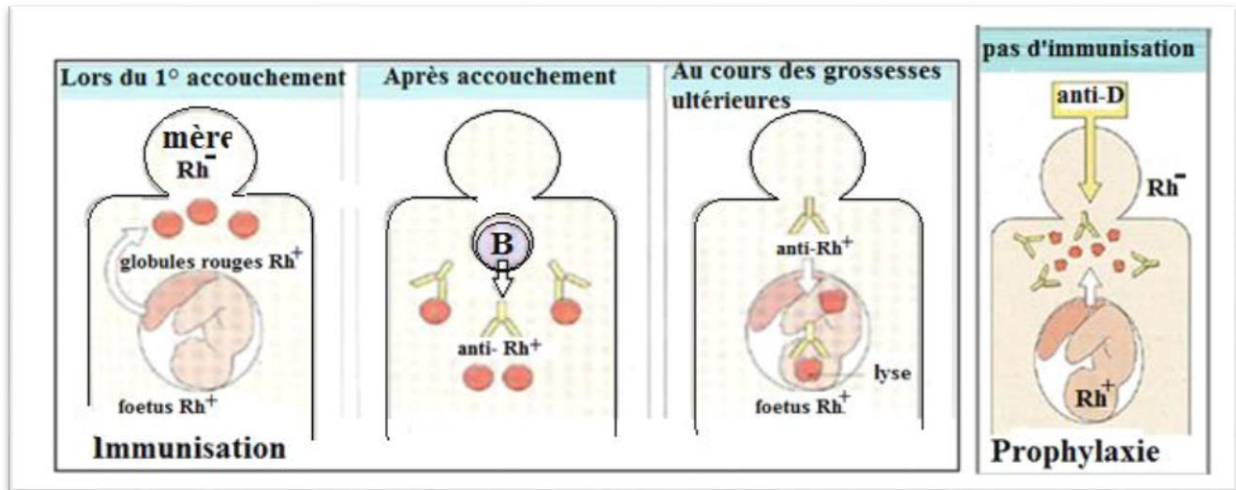


Figure 8: Mécanisme de la maladie hémolytique du nouveau né (Benbezza, 2016).

• Ex 2 : La Pénicilline

Qui joue le rôle d'haptène en se liant de manière covalente à des protéines de l'organisme, ce qui induit la synthèse d'IgE. Dans le cas de la pénicilline, l'anneau B-lactame se lie au groupe e-aminé de la lysine pour former le déterminant pénicilloyl. La spécificité étroite des anticorps IgE permet la discrimination entre des médicaments très similaires. Par exemple, certains patients peuvent être allergiques à l'amoxicilline mais tolérer la benzylopénicilline, qui ne diffère que par de légères modifications de chaînes latérales. (Delves *et al.*, 2008).

Les globules rouges modifiés par la pénicilline se couvrent du composant C3b du complément à la suite de l'activation du complément par l'infection bactérienne pour laquelle l'antibiotique a été donné. Ceci facilite leur phagocytose par les macrophages via les récepteurs du complément. Ces cellules appréhendent la protéine modifiée par la pénicilline et présentent ses peptides aux cellules T CD4 spécifiques, qui s'activent à leur tour pour devenir des cellules effectrices T2. Les cellules T, de stimulent alors les cellules B spécifiques de l'antigène pour produire des anticorps dirigés contre les épitopes modifiés par la pénicilline. La fixation des anticorps aux cellules conjuguées à la pénicilline active la voie classique du complément. Il en résulte soit une lyse cellulaire produite par les composants terminaux du complément, soit un processus de phagocytose dépendante des récepteurs par les macrophages spléniques (Parham, 2003).

3.2.3 L'hypersensibilité de type III (liée à complexes immuns)

Elle appelée hypersensibilité semi-retardée, elle est liée à la formation et au dépôt de complexes antigène-anticorps (complexes immuns) dans les tissus. Les principales affections allergologiques relevant d'une HS de type III sont les pneumopathies d'hypersensibilité tel que le syndrome d'Heiner, rare et non encore bien connu, certaines néphropathies, vasculaires et éruptions cutanées, secondaires à des médicaments (**Bouchetara, 2018**).

L'hypersensibilité type 3 est causée par le dépôt des complexes immuns (Ag/Ac) dans les tissus et les vaisseaux. Ce dépôt est particulièrement important dans les sites de filtration comme le glomérule rénal. Les complexes immuns activent le complément et attirent ainsi les polynucléaires et les macrophages (**Male, 2005**).

3.2.3.1. Mécanisme de l'hypersensibilité type III

La plus grande partie de l'altération du tissu résulte de l'activation du complément conduisant à la chimio-attraction du neutrophile et à la libération des enzymes lytiques par les neutrophiles dés granulés. Le dépôt local des complexes immuns donne le phénomène d'Arthus. Les complexes immuns (habituellement petits) peuvent aussi être responsables de plusieurs effets systémiques tels que la fièvre, l'asthénie, la vascularité, l'arthrite et l'œdème et la glomérulonéphrite (**Lydyard et al., 2002**).

Des fragments mineurs des facteurs du complément sont produits à presque chaque étape de la cascade d'activation et contribuent à la réaction inflammatoire. Certains augmentent la perméabilité vasculaire (C3a) tandis que d'autres (C5a) attirent des neutrophiles et des macrophages en vue de la phagocytose des antigènes opsonisés (**Figure 9**). C5a cause non seulement de la leucocytose dans la moelle osseuse, mais il mobilise et attire les neutrophiles dans le foyer inflammatoire où il augmente leurs propriétés d'adhérence; il amplifie également l'expression des récepteurs du complément CR1 et CK3 à la surface des neutrophiles et des macrophages afin d'optimiser la phagocytose (**Chapel et al., 2004**).

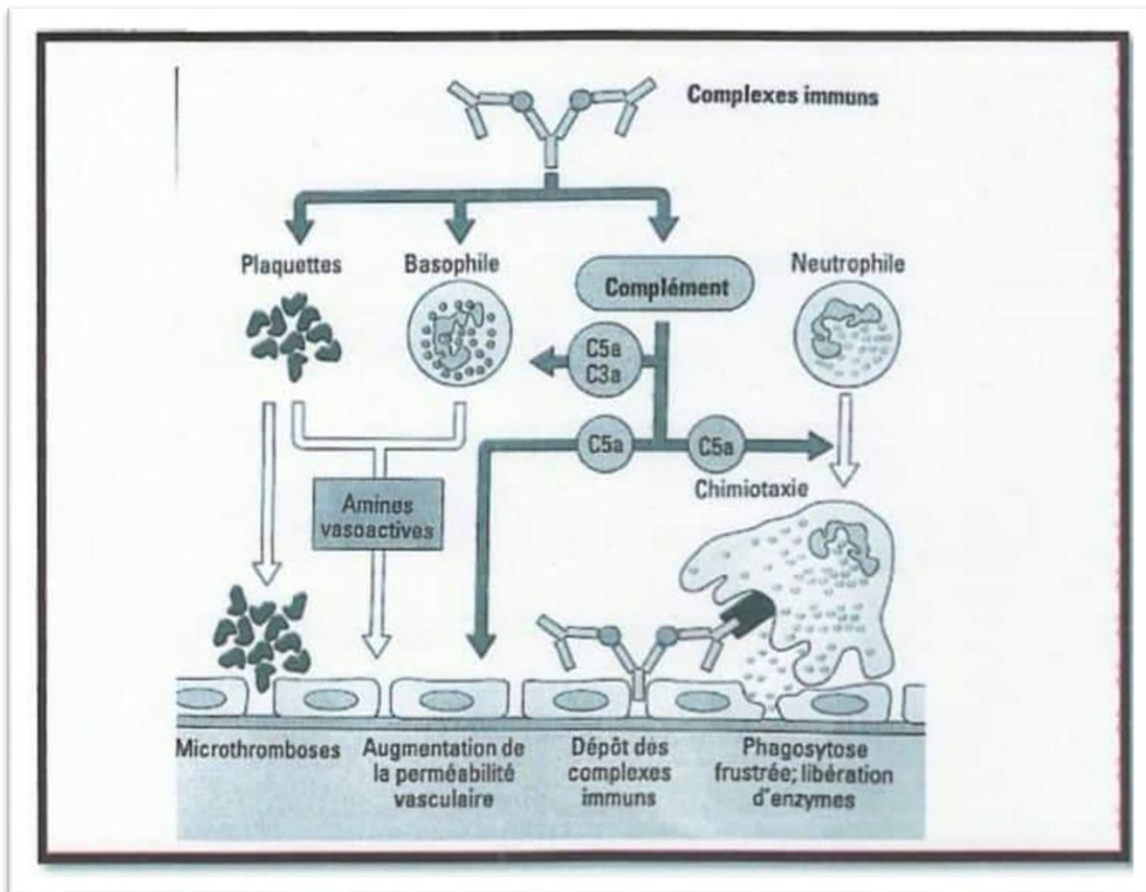


Figure 9 : Le mécanisme d'hypersensibilité des complexes immuns
(Male, 1999).

3.2.3.2. Quelques exemples des maladies à complexes immuns

A. Maladies des complexes immuns formés localement (réaction locale)

• La réaction d'Arthus

La réaction d'Arthus, qui se produit lorsqu'un antigène est injecté dans la peau d'un animal qui y a déjà été exposé. La réaction des anticorps avec cet antigène provoque la formation locale de complexes immuns; ceux-ci activent le système du complément et attirent des polynucléaires neutrophiles, ce qui provoque une réaction inflammatoire 6 à 24 heures après l'injection (Chapel *et al.*, 2004).

Le phénomène d'Arthus (**Figure 10**) correspond à la formation de dépôts d'immuns complexes Ag-Ac. Les douleurs locales sont très importantes mais il n'est pas noté de prurit. Il s'agit d'un phénomène d'hyper-immunisation pouvant se répéter à chaque rappel si le taux d'Ac circulants spécifiques de la valence vaccinale est élevé avant l'injection. Un dosage d'Ac est nécessaire avant toute nouvelle vaccination avec la valence concernée (Tétanos,

diphthérie, surtout). Si le taux est élevé, le rappel n'est pas immédiatement nécessaire et la réaction risque de se reproduire (Desvignes et Martin-Lebrun, 2019).

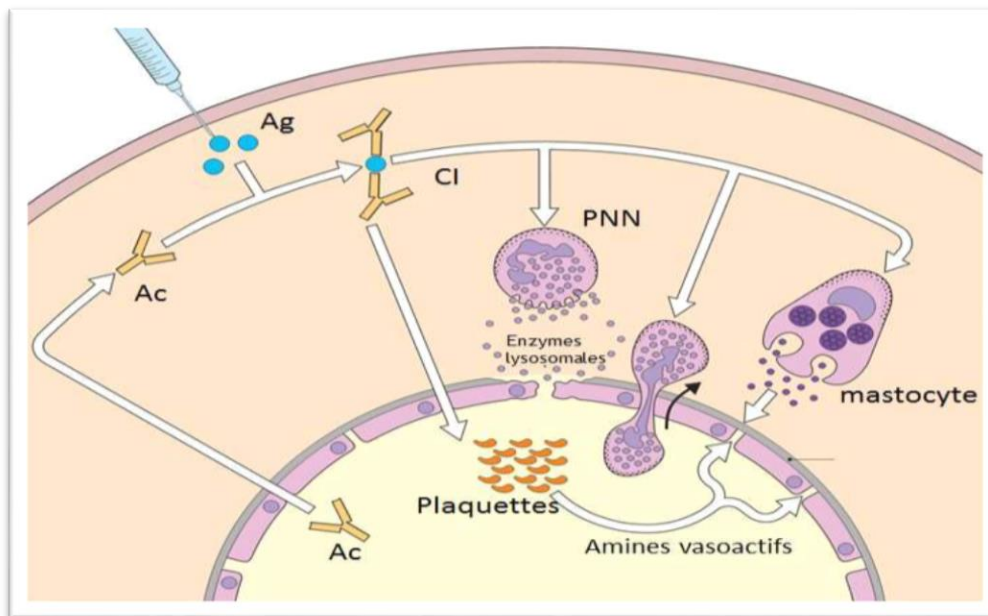


Figure 10 : Le phénomène d'Arthus [3].

- **L'alvéolite allergique**

Certaines particules, une fois inhalées, peuvent pénétrer profondément dans les poumons et stimuler la production d'anticorps précipitant, à l'origine de réactions locales d'hypersensibilité, analogues à la réaction d'Arthus. Ces réactions touchent plus particulièrement l'alvéole et les bronchioles sans entraîner cependant d'obstruction des voies aériennes telle qu'on l'observe dans l'asthme (Chatenoud et Bach, 2012).

B. Maladies dues aux complexes circulants (réaction systémique)

- **La maladie sérique**

Est un autre exemple. Dans cette pathologie, de l'urticaire, des arthralgies et une glomérulonéphrite apparaissent environ 10 jours après l'exposition initiale à l'antigène. A ce moment, les anticorps de classe IgG, produits en réponse à la stimulation antigénique réagissent avec l'antigène restant et forment ainsi des complexes immuns circulants solubles. La maladie se poursuit tant que l'antigène persiste, mais avec la formation des complexes, la concentration de l'antigène s'abaisse rapidement et le syndrome se résout généralement de manière spontanée. La glomérulonéphrite, le lupus érythémateux disséminé et l'alvéolite allergique extrinsèque en sont des exemples. La maladie sérique succède au contact avec un

allergène qui induit la formation d'anticorps, généralement d'isotype IgM et IgG qui se combinent avec l'antigène pour former des complexes immuns (Weill et Batteux, 2003).

Ces substances sont indiqués dans le tableau 3 (Tableau 3) pour exercer des effets délétères, ces complexes doivent remplir certaines conditions : la taille ; les facteurs hémodynamiques ; l'activation du complément (Rosen et Geha, 2010).

Tableau 3 : Exemple de substances responsables de la maladie sérique (Weill et Batteux, 2003).

Sérums hétérologues	Médicaments
Antitétanique	Bétalactamines (pénicillines)
Antidiphthérique	
Antivenimeux	Sulfamides

- **La Glomérulonéphrite à complexe immun**

Les dépôts de complexes est un processus dynamique et une maladie de longue durée n'est observée que lorsque l'antigène persiste comme dans les infections chroniques et les maladies auto-immunes. Expérimentalement, Dixon a produit des lésions glomérulaires chroniques par l'administration répétée de protéines étrangères à des lapins. Certains animaux ne développaient pas de lésion, et peut-être uniquement ceux qui étaient génétiquement prédisposés à la production d'anticorps de faible affinité ou des anticorps dirigés contre un nombre limité de déterminants formaient des complexes solubles de la taille requise. Les complexes les plus petits atteignent le côté épithélial, mais progressivement les plus grands complexes sont retenus dans, ou sur, la membrane basale du côté de l'endothélium glomérulaire (Figure 11) (Delves *et al.*, 2008).

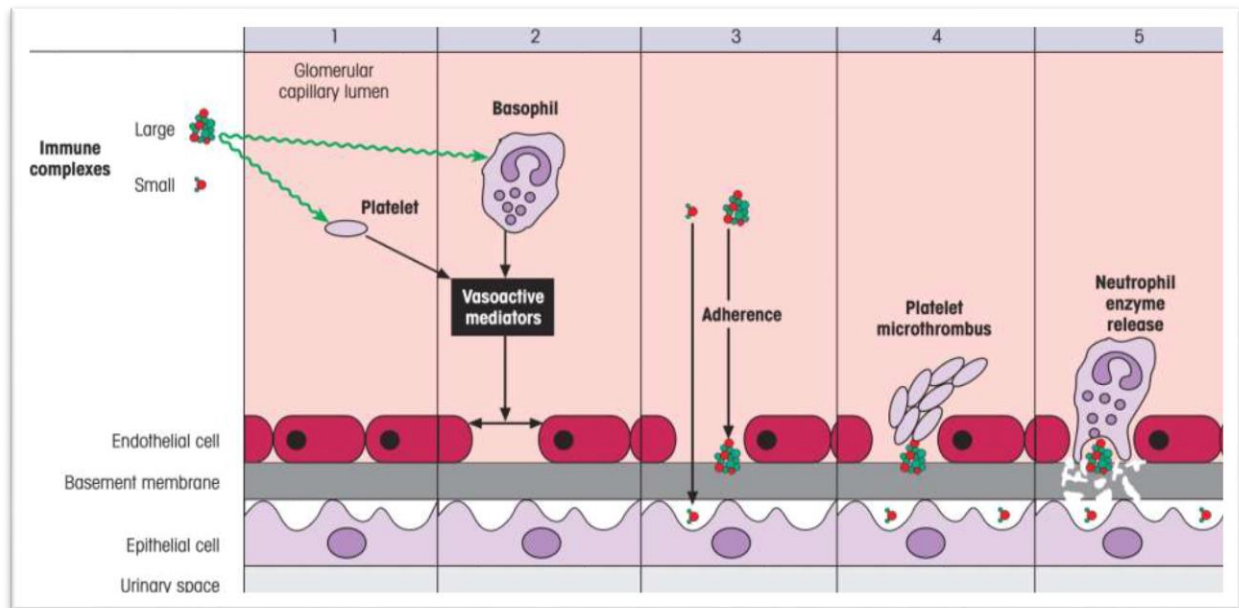


Figure 11 : Dépôts de complexes immuns dans les glomérules rénaux (Delves *et al.*, 2008).

3.2.4. L'hypersensibilité de type IV (retardée)

Sous le nom de réaction allergique de type retard, dit de type IV, on entend généralement une réaction débutant macroscopiquement 6 à 12 h après l'administration d'Ag, atteignant son maximum après 24 à 48 h. Les exemples classiques d'hypersensibilité retardée sont les réactions tuberculiques consécutives à l'injection intradermique de mycobactéries. Les lymphocytes sensibilisés T paraissent être les éléments immunologiques spécifiques directement responsables de la sensibilisation et de la production d'un infiltrat inflammatoire lors d'un nouveau contact avec l'Ag conduit au déroulement de la réaction inflammatoire caractéristique (**Tableau 4**) (Garson, 1988).

3.2.4.1. Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV

A. Phase de sensibilisation

Comme dans l'hypersensibilité immédiate, la réaction DTH (appelée DTH, delayed-type hypersensitivity) commence par une phase de sensibilisation (1 à 2 semaines) après le premier contact avec l'allergène. Ce premier contact va entraîner la présentation de l'antigène par différentes cellules présentatrices d'antigène, principalement les cellules de Langerhans et les macrophages, ce qui va entraîner une activation et une expansion clonale des lymphocytes Th. Généralement, la phase de sensibilisation active des lymphocytes T CD4⁺ de type Th1 mais, dans de rares cas, des réactions DTH provoquées par des lymphocytes CD8⁺ sont décrites (Rémi, 2015).

B. Phase effectrice

Une exposition ultérieure à l'antigène d'éclanche cette phase, les Th1 sécrètent des cytokines qui recrutent et activent des macrophages ainsi d'autres cellules non spécifiques, donc cette étape apparaît environ 24 h après le second contact avec l'antigène. Les cytokines produites par les cellules Th1 induisent l'adhésion des monocytes sanguins aux cellules endothéliales et leur migration du sang vers les tissus. Durant cette phase les monocytes se différencient en macrophages activées (Kindt *et al.*, 2008).

Tableau 4 : Exemples des réactions fréquentes d'hypersensibilité type IV (Ghaffar et Hudrisier, 2014).

Les réactions d'hypersensibilité de type 4 dépendent des cellules T effectrices spécifiques de l'antigène		
Syndrome	Antigène	Conséquence
Réaction d'hypersensibilité de type retardé	Protéines venin d'insecte Protéines mycobactériennes (tuberculine, lépromine)	Œdème cutané : Erythème Induration Infiltrat cellulaire dermatite
Hypersensibilité de contact	Haptènes : Pentadécacatéchol (sumac vénéneux) Lons métalliques : Nickel Chromate	Réaction épidermique locale : Erythème Infiltrat cellulaire dermatite de contact
Entéropathie par sensibilité au gluten (maladie cœliaque)	Gliadine	Atrophie des villosités de l'intestine grêle malabsorption

3.2.4.2. Quelques exemples de l'hypersensibilité IV

On distingue trois formes d'hypersensibilité IV :

- **Hypersensibilité de contact**

Cette forme d'hypersensibilité, définie Cliniquement par une réaction eczémateuse au site de contact avec l'allergène, est extrêmement répandue dans la population. Elle est due le plus souvent à des haptènes tels que des métaux lourds (nickel, chromel et de très nombreuses substances chimiques naturelles (caout-chouc) ou de synthèse (Revillard, 2001). L'haptène se conjugue à une protéine et ingéré par les cellules de Langerhans épidermique qui les

présentent aux cellules T dans les ganglions régionaux. Après une seconde rencontre avec l'antigène, les cellules T sensibilisées migrent vers le site cutané produisant une réaction caractérisée par une infiltration de cellules mononuclées associée à un œdème et la formation de microvésicules dans l'épiderme qui est habituellement infiltré par un nombre croissant de leucocytes (Male, 2005).

✓ **Ex : La dermatite de contact**

Dermatite de contact au sumac, un individu est exposé une première fois à l'allergène, essentiellement le *3-n-pentadécyl-catéchol* présent dans l'*uroshiol* de la sève résineuse des feuilles, des fruits, des tiges et de l'écorce de la plante. Les molécules de catéchol, agissant comme des haptènes. Se combinent avec des protéines cutanées de masse moléculaire élevée. Après 7 à 10 jours, des cellules T sensibilisées sont produites et deviennent des cellules T à mémoire. Lors d'un second contact, les catéchols se fixent aux mêmes protéines de la peau et les cellules T à mémoire sont activées en 1 à 2 jours seulement. En provoquant une réaction inflammatoire (Figure 12) (Sherwood *et al.*, 2018).



Figure 12 : Dermatose allergique de contact au Nickel (le nickel entre dans la composition des bijoux tels: Bagues, colliers et boucles d'Oreilles...)

(Messatfa, 2016).

• **Hypersensibilité de type tuberculine**

Le test de la tuberculine donne un exemple du test cutané retardé typique. Il n'y a pas de réaction immédiate après l'injection intra-cutanée de tuberculo-protéine. Après quelques heures apparaissent des rougeurs de l'œdème et de l'induration qui tendent à augmenter pendant 24-48 heures. Si la réaction est marquée, il peut se produire un blanchissement central, de l'hémorragie et de la nécrose. Les rougeurs et l'œdème disparaissent rapidement, mais l'induration de la réaction cutanée peut se ressentir pendant des jours ou des semaines. Histologiquement, la lésion du test cutané se caractérise par une vasodilatation - initiale, de

l'œdème et de l'infiltration cellulaire polymorphonucléaire. Rapidement après suit une accumulation focale marquée et persistante et une infiltration diffuse de cellules lymphoïdes et mononucléaires. L'intensité de la réaction cutanée à la tuberculine chez l'individu hypersensible ne comporte pas de relation d'affinité avec le taux d'anticorps qui peut se démontrer par la fixation de complément ou d'autres tests (**Figure 13**) (*Jawtez et al., 1973*).

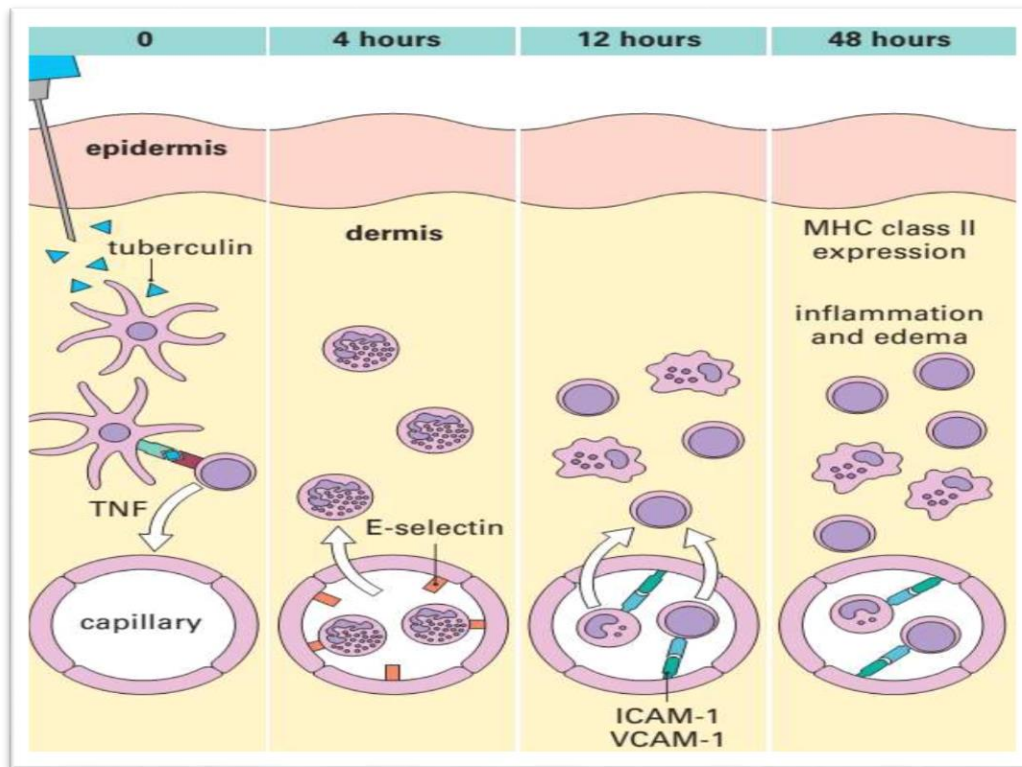


Figure 13 : Hypersensibilité de type tuberculinique
(*Male et al., 2007*).

- **Hypersensibilité Granulomateuse**

Elle est considérée cliniquement comme la forme la plus importante DTH. Elle résulte de la présence persistante d'Ag dans les macrophages, souvent des microorganismes que ces derniers sont incapables de détruire (résistance à la bactériodie), la conséquence est une stimulation chronique des cellules T et la libération de cytokines. Le processus résulte à la formation de granulome à cellules épithélioïdes (**Figure 14**) (*Messatfa, 2016*).

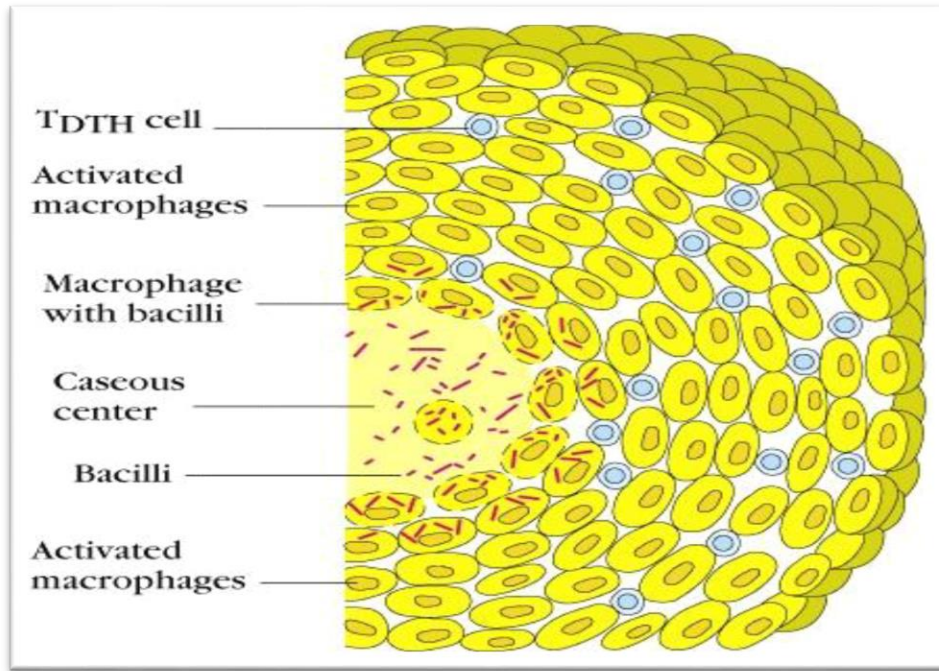


Figure 14 : Mycobacterium tuberculosis et formation du granulome (Messatfa, 2016).

4. Les facteurs de risque

4.1. L'atopie

L'atopie est une tendance individuelle ou familiale à produire des IgE spécifiques, en réponse à de petites doses d'antigènes habituellement protéiques et à développer des symptômes typiques tels que l'asthme, la rhino-conjonctivite ou le syndrome eczéma dermatite (Blanchard, 2016).

Les maladies atopiques se caractérisent par une propension anormale, du système immunitaire à synthétiser des IgE spécifiques en réponse à une exposition à des allergènes naturels pénétrant par les voies naturelles (Morisset, 2008). La réunion d'un trait clinique atopique et de la preuve immunologique (dosage des Immunoglobulines, prick test) est indispensable pour faire le diagnostic de maladie atopique. Ces traits cliniques varient en fonction de l'âge et se succèdent dans le temps, définissant la marche atopique qui est propre à chaque individu (Dureté, 2013).

Près de 40% de la population occidentale ont tendance à développer des réponses IgE contre une grande diversité d'allergènes de l'environnement. Cet état, appelé atopie, à forte prédisposition familiale, semble être sous l'influence de plusieurs locus génétiques. Les individus atopiques ont des taux d'IgE circulante et un nombre d'éosinophiles supérieurs à ceux des individus normaux. Ils font plus de maladies allergiques comme le rhume des foins ou l'asthme. L'environnement et la diversité génétique compteraient chacun pour environ

50% du risque de maladies allergiques comme l'asthme. Des examens génomiques étendus ont mis en évidence plusieurs gènes distincts prédisposant à des maladies allergiques comme la dermatite atopique et l'asthme, mais il y a chevauchement entre les deux, ce qui suggère que la prédisposition génétique est quelque peu différente (Janeway *et al.*, 2009).

4.2. L'âge

La fréquence des manifestations allergiques et la nature des organes ciblés varient avec l'âge. L'apparition de sensibilisations allergéniques dans l'enfance sont prédictives de la survenue d'autre manifestations clinique plus tard dans la vie, d'où la nécessité de considérer les pathologies allergiques, du moins celles qui sont en relation avec une augmentation de la production d'anticorps IgE contre les allergènes environnementaux comme un ensemble de manifestations diverses liées à un même terrain immunologiquement défini (Figure 15) (Bourdin *et al.*, 2006).

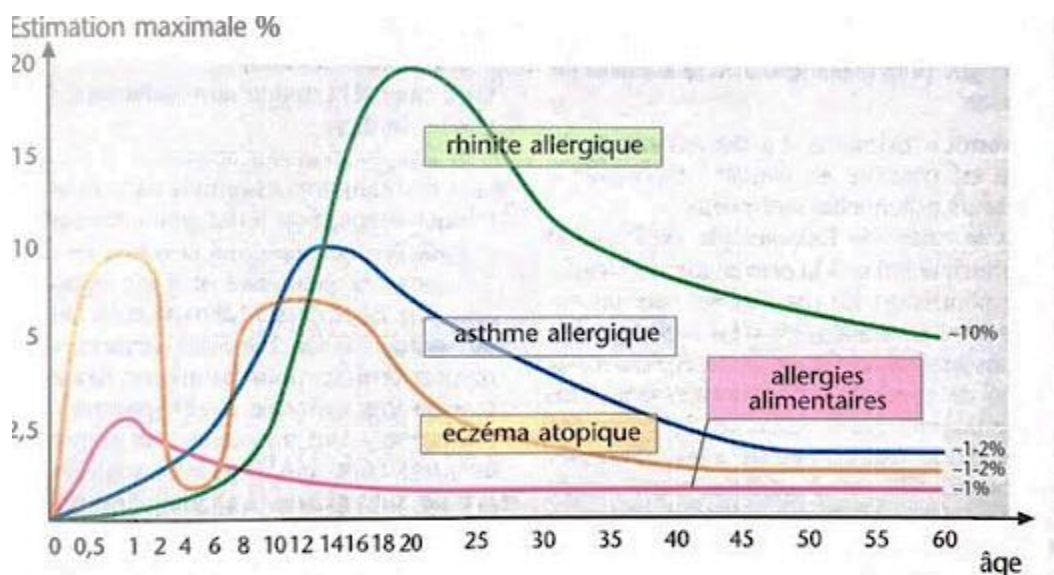


Figure 15 : Fréquence des différentes maladies allergiques en fonction de l'âge (Pinlet, 2019).

4.3. Le sexe

Il semble que les garçons montrent un risque d'atopie plus élevé envers les acariens, le pollen de graminées, l'allergène de l'épithélium du chat, ainsi que pour le développement de l'asthme (De Swert, 1999).

Le sexe masculin est un facteur de risque d'asthme à l'âge scolaire, indépendamment de l'existence ou non d'une dermatite atopique. Plus particulièrement en ce qui concerne la dermatite atopique, Lowe et al ont mis en évidence, dans la cohorte MACS-Melbourne Atopic

Cohort Study (cohorte néonatale de 620 enfants avec antécédent parental d'atopie), une marche atopique uniquement chez les garçons. D'après les auteurs, ceci s'expliquerait en partie par une sévérité plus importante de la dermatite atopique chez les garçons par rapport aux filles. D'autres auteurs avaient antérieurement montré que les garçons avaient plus volontiers une dermatite atopique associée à des sensibilisations allergéniques que les filles (Flore, 2017).

4.4. L'environnement

Les facteurs environnementaux contribuent également au développement d'allergie spécifique. Une étude réalisée dans les pays scandinaves a montré que les allergies au pollen de bouleau, très abondant au printemps, sont beaucoup plus fréquentes chez les bébés nés à la fin de l'hiver ou au début de printemps que chez ceux nés à un autre moment de l'année, ce qui suggère l'existence d'une période critique après la naissance pendant laquelle la sensibilisation est la plus susceptible de conduire à une allergie à ce pollen (De Franco *et al.*, 2009).

4.5. Les infections

Un certain nombre de données épidémiologiques démontrent que certaines infections sont capables de prévenir l'apparition de sensibilisation aux pneumallergènes, la rhinite et l'asthme (Demoly, 2005). Par exemple, une infection par un organisme qui induit une réponse Th1 au cours de l'enfance pourrait réduire la probabilité de développer des réponses Th2 plus tard et vice-versa. En revanche, il semble que les enfants qui ont souffert de bronchiolite associée à une infection par le virus syncytial respiratoire (RSV) sont prédisposés au développement de l'asthme. Les enfants hospitalisés avec cette maladie présentent un ratio de cytokines inadapté avec prédominance de L'IL-4 par rapport à l'INF- γ , ce qui favorise les réponses Th2. (Janeway *et al.*, 2003).

4.6. Le tabagisme

Est un facteur aggravant le phénomène allergique. Ils agissent comme des adjuvants de la réponse allergique. Le tabagisme passif quant à lui augmente la prévalence d'une respiration asthmatique chez l'enfant et conduit à une augmentation des concentrations d'IgE totales chez l'adulte (Halken *et al.*, 1992).

Chapitre II

Hypersensibilité :

Asthme et Auto

immunité

L'asthme est très souvent d'origine allergique. Lors du premier contact avec l'allergène, la réponse primaire consiste en la production d'anticorps spécifiques (IgE). Ces anticorps se fixent sur les cellules cibles, mastocytes et basophiles. Les manifestations cliniques apparaissent lors de contacts ultérieurs avec l'allergène sensibilisant (**Puddu et al., 2003**).

1. L'asthme

1.1. Définition et symptômes

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'asthme comme « une maladie chronique dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre et qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante (**Clouet, 2017**).

Selon l'EAACI, l'asthme est un syndrome inflammatoire chronique de la muqueuse bronchique, affectant les voies aériennes, dans lequel de nombreuses cellules jouent un rôle en particulier les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Chez certaines personnes, cette inflammation cause des épisodes répétés de sifflements, de dyspnée, de gêne thoracique et de toux, particulièrement la nuit et au petit matin. Ces symptômes sont habituellement associés à une large mais variable limitation des débits aériens. Cette inflammation cause également une augmentation de la réactivité bronchique à des stimuli variés (**Pinlet, 2019**).

Les symptômes les plus communs de l'asthme sont la respiration sifflante, la toux, l'essoufflement et l'oppression thoracique. La gravité et la fréquence des symptômes varient d'une personne à l'autre et dépendent notamment du degré de maîtrise de la maladie (**von-Mutius, 2007**). Les symptômes sont peu fréquents lorsque l'asthme est bien maîtrisé. Plusieurs études prospectives sur l'asthme ont montré qu'il existe différents phénotypes (**Stein et Martinez, 2004**).

Une exacerbation de l'asthme peut être associée à des signes allergiques (picotement des yeux ou du nez), une tachycardie, une transpiration abondante, une toux sèche, une dyspnée, une sensation de panique et d'oppression, une difficulté à parler et, enfin la sécrétion d'un crachat abondant clair, dit « perlé », à la fin de la crise, se résout spontanément en quelques heures. Elle est souvent bien gérée par le patient ou son entourage (dans le cas d'un enfant), mais peut parfois demander le recours aux traitements de secours (**Figure 16**) (**Simona, 2020**).

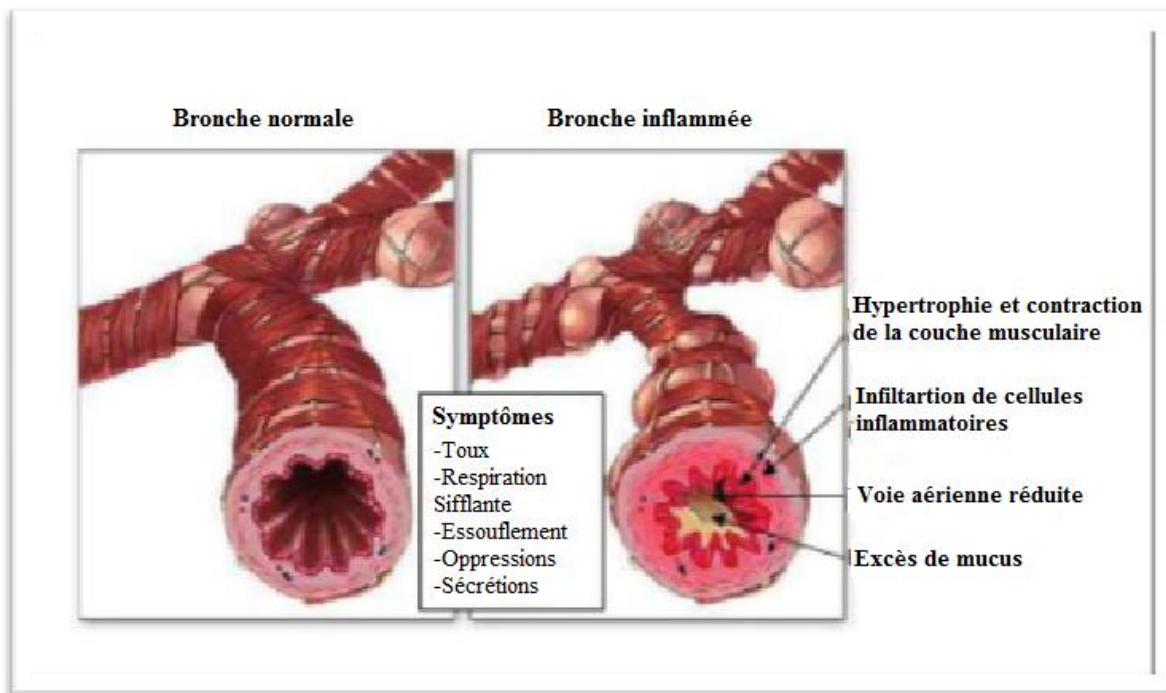


Figure 16 : Représentation de l'état des bronches et symptômes observés chez un sujet asthmatique [4].

1.2. Epidémiologie

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

Les patients asthmatiques ont plus de comorbidités, ce qui augmente leur risque vital. Les exacerbations sont toutes potentiellement graves, quelque soit le stade de sévérité de la maladie (Com-Ruelle, 2000).

La prévalence de l'asthme chez l'enfant varie de 0 à 30 o/o suivant les populations. L'étude ISAAC, débutée en 1991 (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) avait pour objet de comparer les données d'un pays à l'autre. Les données concernant 304 796

enfants âgés de 6-7 ans (42 pays) et 463 801 adolescents âgés de 13-14 ans (56 pays) ont été recueillies (**Dutau, 2002**).

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

1.3. Les facteurs de risques

L'asthme est une maladie multifactorielle qui résulte probablement d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux (**Tableau 5**) (**Touri, 2018**).

- **Facteurs liés à l'hôte**

Certains facteurs liés à l'hôte, peuvent prédisposer au développement de l'asthme. Cela n'implique pas une apparition systématique de l'asthme. Ces facteurs révèlent en fait, une vulnérabilité à celui-ci, vulnérabilité qui se traduira ou non par l'apparition de la maladie selon les individus et le contexte dans lequel ils évoluent (**Attab, 2018**).

Un second facteur de risque correspond à l'atopie familiale, qui est la présence de maladies allergiques chez la mère/le père (mais surtout la mère) ou les frères et sœurs (pas chez les autres membres de la famille ou autre lien de parenté) telles que : asthme, rhino-conjonctivite allergique/dermatite atopique (eczéma). L'asthme bronchique débute souvent chez le nourrisson 1^{ère} année de vie. Le début d'un asthme après la 3^{ème} année de vie, est souvent lié à une genèse atopique (**Chateaux, 2005**).

- **Facteurs environnementaux**

L'environnement joue un rôle important dans le développement de l'asthme. L'exposition précoce ou marquée aux allergènes communs tels les acariens de la poussière, les animaux domestiques, les pollens et les moisissures ou certaines substances industrielles constituent un facteur important dans le développement de l'expression de l'asthme. De plus, les infections respiratoires virales en bas âge constituent un facteur prédisposant au développement de l'asthme (**Ouhna, 2001**).

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
- Génétique	- Allergènes
- Gènes prédisposés à l'atopie	- L'exposition aux allergènes extérieurs et surtout intérieurs
- Gènes prédisposés à une hyperréactivité bronchique	- Infections (principalement virales)
- Obésité	- Sensibilisants professionnels
- Sexe	- Fumée de tabac
	- Pollution de l'air extérieur/intérieur

1.4. Les phénotypes d'asthme

- **L'asthme extrinsèque (allergique)**

L'asthme est le plus souvent d'origine allergique. L'allergie respiratoire est un état de sensibilité particulière pour des substances (ou allergènes) qui, le plus souvent, sont tolérées par la majorité des individus. L'organisme se défend de manière exagérée, en produisant des IgE spécialement dirigées contre l'allergène. La gêne respiratoire intense et la sensation d'étouffement au cours de la crise d'asthme s'expliquent par plusieurs mécanismes additionnés. Dix à quinze minutes après que l'on ait respiré l'allergène, la crise d'asthme survient. Les médiateurs chimiques une fois libérés (histamine, prostaglandines, leucotriènes...) produisent leurs effets : l'hyperréactivité bronchique, le bronchospasme, l'œdème, la sécrétion de mucus dans les bronches... (Puddu *et al.*, 2003).

- **L'asthme intrinsèque (non allergique)**

L'asthme intrinsèque déclenché par des facteurs plus difficiles à déterminer, pouvant être des émotions fortes, le stress, des agents irritants. L'asthme d'effort en fait partie (Paasch, 2014). L'asthme intrinsèque ou non atopique est défini par l'absence de test cutané positif et d'IgE sérique spécifique pour des aéro-allergènes. Il représente environ un tiers des asthmes de la population adulte. Sa survenue est généralement plus tardive et son évolution plus grave que celles de l'asthme atopique. Une de ses caractéristiques, souvent méconnue, est sa fréquente association avec une sinusite chronique et une polyposse nasale. Du point de vue cellulaire et moléculaire, l'asthme non atopique est très semblable à l'asthme atopique et

on ne comprend pas actuellement ce qui est à l'origine de la différence clinique entre ces deux entités (Figure 17) (Rochat, 2005).

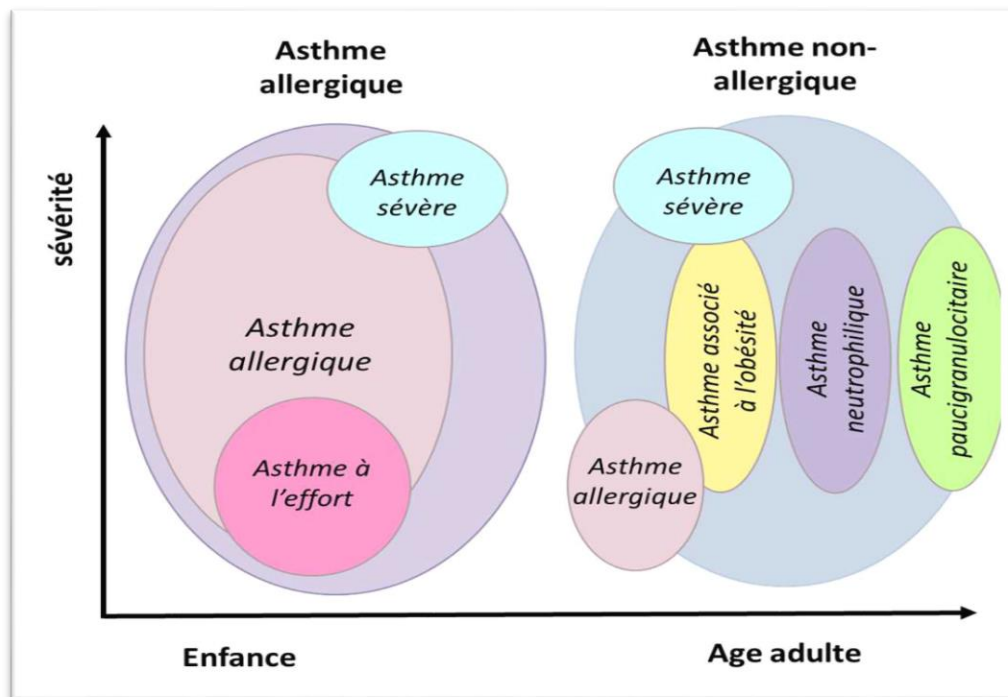


Figure 17 : Les différents phénotypes d'asthme (Castan, 2017).

1.5. Crise d'asthme

Il s'agit de l'apparition aiguë des symptômes d'asthme et d'une dégradation du flux expiratoire de durée brève. Elle est de l'ordre de plusieurs minutes, cédant en général en moins de 20 minutes, mais peut durer plusieurs heures. Ces symptômes peuvent disparaître spontanément ou en réponse au traitement d'urgence: ils sont dits réversibles. Ils évoluent selon un mode paroxystique et récidivant et sont souvent déclenchés par des facteurs tels que l'exposition à des allergènes ou à des agents irritants, des médicaments, des infections virales respiratoires ou encore par l'exercice physique et le froid (Déborah, 2021).

1.6. Physiopathologie de l'asthme

Trois phénomènes s'intriquent : le bronchospasme, la réaction inflammatoire de la muqueuse bronchique avec recrutement in situ de cellules inflammatoires (éosinophiles activés, monocytes-macrophages) et de cellules régulatrices représentées par le pool des lymphocytes T CD4+ de profil Th2 et un troisième élément moins étudié qui est l'hypersécrétion des glandes à mucus. Ces trois facteurs concourent à l'obstruction des voies aériennes et sont similaires aussi bien dans l'asthme du sujet jeune que celui du sujet âgé.

Woodruff démontre l'existence d'une éosinophilie accrue dans l'expectoration du sujet asthmatique indépendamment de l'âge mais plus le sujet est âgé, plus le taux de polynucléaires neutrophiles également présents est élevé .Par contre des variations indiscutables existent qui ont trait à l'importance de la composante allergique **(Radenne et al., 2003)**.

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 **(Figure 18) (Chakir et al., 2003)**.

L'hyperréactivité bronchique c'est une broncho-constriction due à des stimuli naturels tels que l'exercice, hyperventilation, le rire, le froid ou des agents agonistes (acétylcholine, histamine, prostaglandines, bradykinines) **(Jeunang, 2016)**.

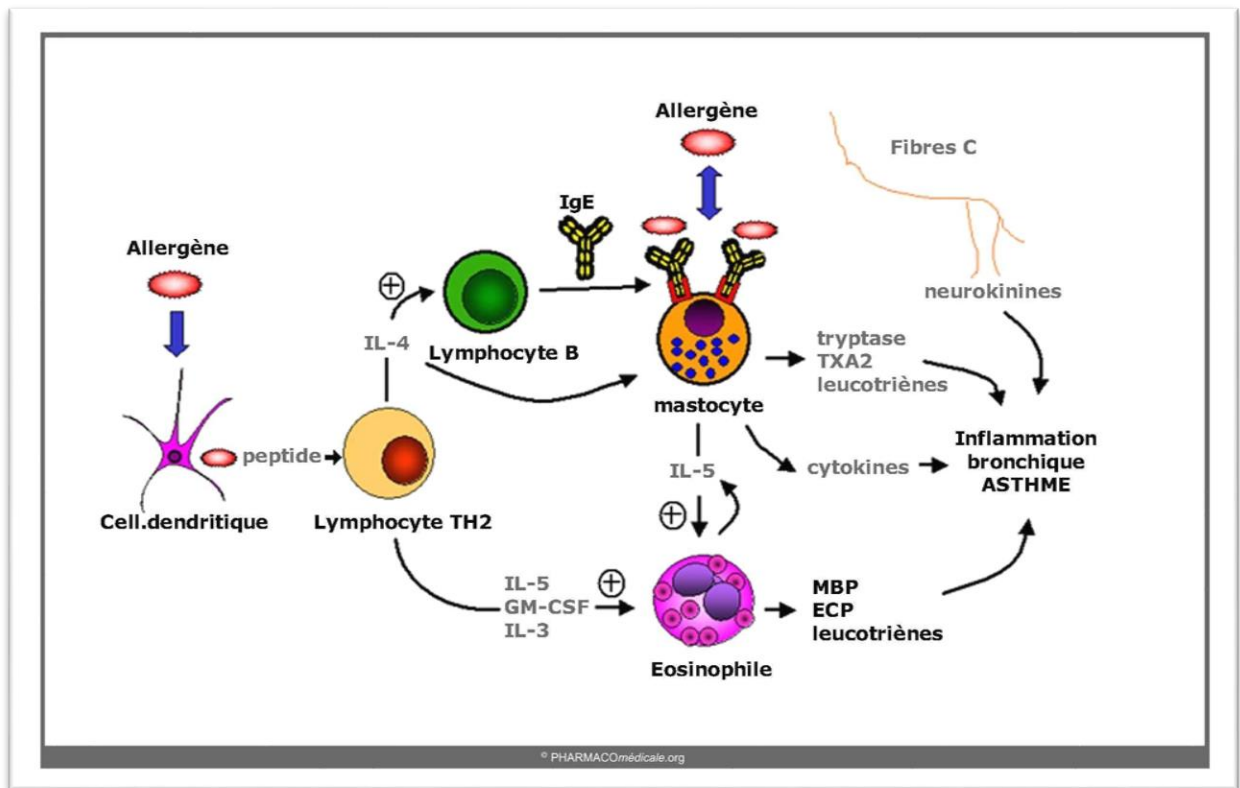


Figure 18 : Mécanisme de l'inflammation dans l'asthme [5].

1.7. Aspects cliniques

Si l'incidence automno-hivernale est très fréquente, un certain nombre de malades présentent des manifestations cliniques à caractère per-annuel du fait de leur grande sensibilité aux allergènes et de la densité élevée en poussière de l'habitat (**Wakit, 2008**).

1.7.1. L'asthme du nourrisson

L'asthme de l'enfant de moins de 36 mois est défini selon la Haute Autorité de Santé (HAS) comme « tout épisode dyspnéique avec râles sibilants (bronchiolite), qui s'est produit au moins trois fois depuis la naissance et cela quelque soient l'âge de début, la cause déclenchant et l'existence ou non d'une atopie». Une bronchiolite est une infection virale respiratoire atteignant les bronchioles. Elle est due à un virus, le plus souvent au Virus respiratoire Syncytial (VRS). Le virus provoque une inflammation des parois des bronchioles et une augmentation des sécrétions responsables d'un phénomène d'obstruction. Il se transmet par la salive, les éternuements, le toux, le matériel souillé et par les mains (**Clouet, 2017**).

1.7.2. L'asthme du jeune enfant et de l'adolescent

L'asthme de l'enfant et de l'adolescent est plus caractéristique que celui du nourrisson, et se rapproche de celui de l'adulte, c'est une maladie inflammatoire chronique des bronches ou de nombreuses cellules jouent un rôle chez les sujets génétiquement prédisposés, cette inflammation entraîne des crises récidivantes d'obstruction bronchique avec essoufflement, toux et sifflement dans la poitrine surtout la nuit et au petite matin l'obstruction bronchique est réversible spontanément ou sous traitement bronchodilatateur associé aux corticoïdes par voie générale (**Charier-Bessonnet, 2006**).

1.7.3. L'asthme chez les adultes

Il s'agit de la forme clinique typique, la plus fréquente et qui survient chez l'adulte jeune le plus souvent. Rapidement, il s'agit d'une dyspnée paroxystique expiratoire, à recrudescence nocturne, complètement réversible, soit spontanément, soit sous traitement broncho-dilatateur. Elle peut être précédée par un cortège de symptômes annonciateurs, qui sont pour les principaux : une toux quinteuse, un prurit conjonctival, nasal, des éternuements, des céphalées (**Devourassaux, 2003**).

1.7.4. Chez le sujet âgé au-delà de 50-60 ans

L'asthme allergique pur est plus rare. Il s'agit généralement d'un asthme intriqué avec hypersécrétion bronchique provoquée par des épisodes infectieux répétés (Yassine, 2002).

2. L'auto immunité et l'hypersensibilité

L'auto-immunité est la réponse immunitaire résultant d'un bris de tolérance aux antigènes du soi. Tous les individus possèdent le potentiel de développer une maladie auto-immune dans la mesure où chaque individu possède des gènes codant pour des récepteurs de lymphocytes qui peuvent reconnaître des antigènes du soi. Dans certaines maladies auto-immunes, des lymphocytes peuvent répondre de façon excessive à certains antigènes ou stimuli, phénomène nommé hypersensibilité (Dieudé, 2003).

Il y a trois types de composantes impliquées dans la reconnaissance du soi: les Igs, les récepteurs cellulaires (TCR) et les complexes majeurs d'histocompatibilités (CMH). Les Igs et le TCR sont exprimés sur les cellules B et T respectivement et les molécules du CMH sont présentés sur toutes les cellules nucléées. Certains produits chimiques, drogues et métaux, sont reconnus pour induire des maladies auto-immunes chez des personnes génétiquement prédisposées. Les mécanismes impliqués dans le développement de maladies auto-immunes sont encore imprécis et diffèrent selon la nature du xénobiotique (Stephan, 2008).

1.1. L'auto-immunité physiologique

- La tolérance

La tolérance est l'absence de réponse du système immunitaire à une molécule qu'il reconnaît. Les animaux tolèrent généralement leurs propres tissus, sans quoi ils développeraient des maladies auto-immunes. On pense que la tolérance du soi est principalement due à la sélection clonale ayant lieu durant la période néonatale. Cependant comme de nouveaux clones de lymphocytes continue to se développer tout au long de la vie, le système immunitaire dispose de toute une série de processus lui permet tant de supprimer ou au moins d'inactiver les lymphocytes auto-réactives (Figure 19) (Male, 2021).

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe trois types de tolérance :

- ✓ **La tolérance centrale** qui correspond à la maturation au niveau thymique des lymphocytes T et à la maturation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire et permet d’effectuer une sélection, négative ou positive, visant à éliminer les clones auto-réactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de Co-stimulation).
- ✓ **La tolérance périphérique** qui, elle, correspond à la maturation des lymphocytes tout au long de la vie de l’individu. Des clones auto-agressifs vont ainsi être soit détruits (apoptose) soit inactivés (anergie clonale liée à l’absence de signaux de co-stimulation), Des mécanismes d’immun régulation complémentaires avec la production de cytokines anti-inflammatoires (**Denizot, 2013**).

Le système immunitaire joue à la fois un rôle dans la destruction et dans la tolérance des cellules. Ainsi, notre système immunitaire tolère propres cellules. Pour qu’une maladie auto-immune apparaisse, il faut aussi une rupture de tolérance immunitaire. Cette tolérance repose sur un mécanisme :

- Central au niveau du thymus (LT) et de la moelle osseuse (LB).
- Périphériques (dans la circulation générale ou dans les organes lymphoïdes secondaires) : Ignorance, Anergie, Délétion-clonale, Régulation, Suppression (**Tableau 6**) (**Bonnotte. 2010**).

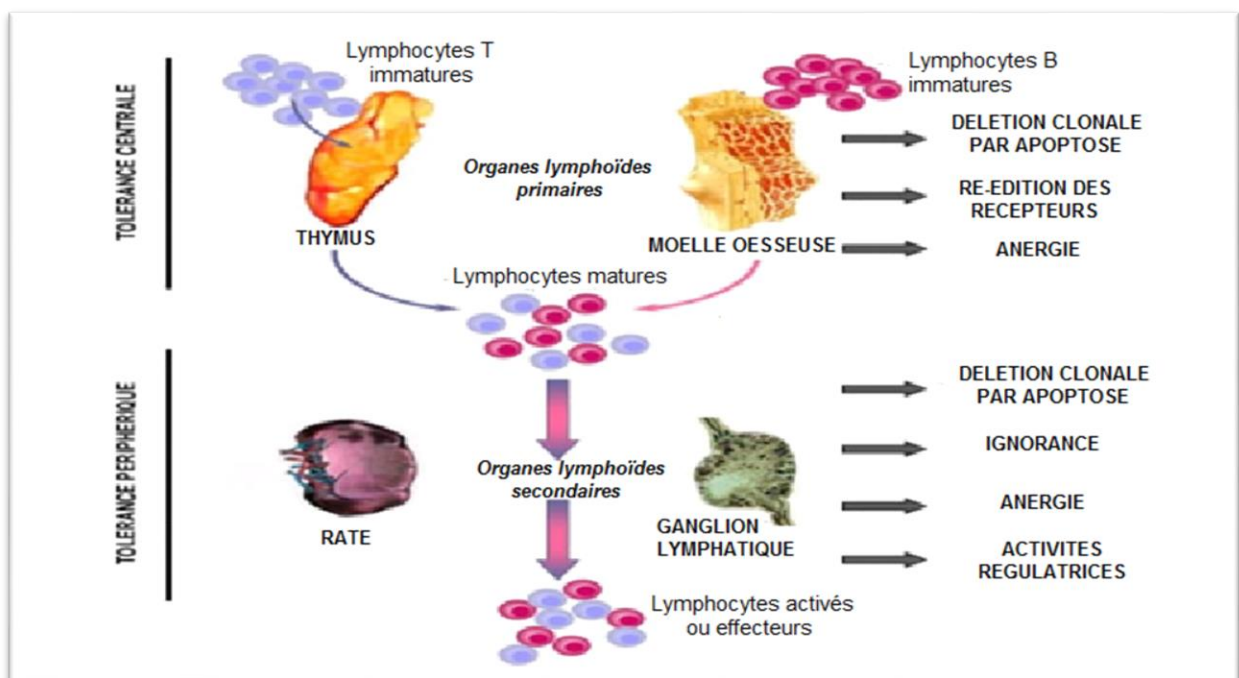


Figure 19 : Mécanismes de tolérance des lymphocytes T et B (Hugo, 2006).

Tableau 6: L'auto-tolérance dépend de l'action concertée de divers mécanismes qui opèrent à différents sites et stades de développement (**Janeway *et al.*, 2018**).

Strates de tolérance du soi		
Type de tolérance	Mécanisme	Site d'action
Tolérance centrale	Délétion révision	Thymus (cellules T) Moelle osseuse (cellule B)
Ségrégation de l'antigène	Barrière physique barrant L'accès de l'auto antigène Au système lymphoïde	Organes périphérique Par ex. thyroïde, pancréas)
Anergie périphérique	Inactivation cellulaire par une signalisation faible sans Co- stimulation	Tissu lymphoïde secondaire
Cellule T régulatrices	Suppression par des cytokines et des signaux intercellulaires	Tissu lymphoïde secondaire Et sites d'inflammation : Tissu multiples en état stable
Déviations Fonctionnelle	Différenciation de cellule T régulatrices qui limitent la sécrétion de cytokines inflammatoires	Tissu lymphoïde secondaire et sites d'inflammation
Mort cellulaire induite par activation	Apoptose	Tissu lymphoïde secondaire et sites d'inflammation

- **L'immuno-régulation**

Elle fait intervenir des cellules T immuns régulatrices qui viennent s'opposer à la différenciation des LT. La nature précise des cellules T régulatrices, habituellement CD4+, et surtout leur mode d'action, restent incertains. Les cytokines produites par ces cellules pourraient jouer un rôle majeur, notamment les cytokines Th1 vis-à-vis des réactions cellulaires et les cytokines Th2 vis-à-vis de la production des anticorps. Mais la réalité de l'intervention des cytokines en général, et de ces cytokines Th1 et Th2 en particulier, reste hypothétique dans beaucoup de modèles (**Attal, 2012**).

1.2. L'auto-immunité pathologique

Elle correspond à la perte de la tolérance du soi. Le système de régulation de l'auto-immunité physiologique peut être défaillant. Par conséquent, il peut entraîner une immunodéficience (favorisant des cancers et des infections), ou une hyperactivité (favorisant des maladies auto-immunes et allergies). Il peut ainsi apparaître une auto-immunité pathologique, auto-agressive. Cela peut donc être le point de départ d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto agressifs de forte affinité Il en découle des mécanismes lésionnels multiples :

- Les LT 8 cytotoxiques peuvent induire des lésions cellulaires (exocytose de molécules cytotoxiques, induction d'apoptose de cellules cibles...).
- Les auto-anticorps peuvent être à l'origine de lyse cellulaire, de dépôts de complexes immuns. Ils peuvent également interférer avec des récepteurs cellulaires et différentes structures cellulaires (**Attal, 2012**).

Les maladies auto-immunes représentent l'expression pathologique du phénomène d'auto-immunité. Il est légitime de penser que des défaillances au niveau des différents mécanismes d'induction de tolérance centrale et/ou périphérique conduisent à l'émergence de lymphocytes T et B auto-réactifs et donc, à la possibilité de développer des manifestations auto-immunes. Cette rupture de la tolérance est par exemple parfaitement illustrée par le syndrome APECED (Autoimmune PolyEndocrinopathy) chez l'homme et chez la souris invalidée pour le gène AIRE (Auto-immune regulator). Dans ce cas, un défaut constitutionnel unique dans l'expression thymique des autos Ag et donc, dans le processus de sélection négative des clones T auto-réactifs aboutit à l'induction d'un syndrome « multi-auto-immun ». Toutefois, la plupart des MAI sont des maladies multifactorielles qui résultent non pas d'un seul facteur génétique mais de l'action conjointe de facteurs génétiques et environnementaux. Leur survenue n'est donc pas souvent la conséquence d'un mécanisme univoque (**Hugo, 2006**).

1.3. Aspects épidémiologiques

- **Facteurs génétiques**

Les phénomènes auto-immuns spécifiques à un antigène sont fréquents dans certaines familles. Des gènes HLA particuliers sont associés à certaines maladies auto-immunes et des

haplo types HLA particuliers peuvent prédire le risque relatif de développement d'une maladie auto-immune particulière (Lydyard *et al.*, 2002).

- **Facteurs environnementaux**

Les scientifiques estiment que les facteurs environnementaux et de style de vie tels que le tabagisme, l'alimentation, l'air pollué et les produits chimiques peuvent également jouer un rôle important dans la genèse et la progression des maladies auto-immunes. Toutefois, il est nécessaire de poursuivre les recherches afin d'obtenir une meilleure compréhension (Reinhart, 2021).

Certaines personnes sont génétiquement plus susceptibles de développer une maladie auto-immune. Chez ces personnes, la maladie peut être provoquée par un élément déclencheur, par exemple une infection virale ou une lésion tissulaire (Reinhart, 2021).

2.4. Mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns

- **Les auto-anticorps des facteurs lésionnels majeurs**

La preuve la plus éloquente du caractère pathogène des auto Ac est la capacité de transférer la maladie par le sérum des malades atteints d'une MAI. Cette démonstration peut être faite, soit chez l'animal par le transfert passif du sérum à des animaux normaux, soit chez l'homme, par transfert transplacentaire des auto Ac de classe G de la mère atteinte au fœtus. Ainsi, la myasthénie, l'hyperthyroïdie, le pemphigus peuvent-ils être induit chez la souris par le transfert d'IgG isolées à partir du sérum de malades. Le transfert d'auto Ac de la mère à son fœtus est par exemple responsable de myasthénie néonatale d'hyper-hyperthyroïdie ou de pemphigus vulgaire (Figure 20) (Hugo, 2006).

Au cours des MAI mécanismes de destruction sont variées et souvent associés. Des Ac pathogènes peuvent conduire à la lyse d'une cible (globules rouges, plaquettes, membrane basale) par activation de la cascade du complément (hypersensibilité de type II. de la classification de Gell et Coombs). Les auto-anticorps peuvent également activer les cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, macrophages) par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques des immunoglobulines (hypersensibilité de type II) et conduire à la libération de métabolites toxique pour l'environnement cellulaire (au cours des vascularités par exemple). Les auto Ac peuvent aussi conduire à l'agression d'un organe comme le rein ou les articulations par dépôts d'immuns complexes, selon des mécanismes proches de ceux décrits

dans les maladies sériques chroniques (hypersensibilité de type III) (Hachulla et Hatron, 2000).

Les auto Ac peuvent former des complexes immuns altérants, Les complexes immuns circulants composés d'antigènes étrangers ou autologues peuvent conduire à une altération du tissu par l'activation du complément et par le déclenchement de la libération des médiateurs en provenance des cellules portant le récepteur Fc (hypersensibilité de type III) (Lydyard *et al.*, 2002). Les auto-anticorps peuvent perturber directement le fonctionnement d'un récepteur membranaire ou d'une molécule intra cytoplasmique. Dans les MAI spécifiques d'organes, c'est l'exemple de la myasthénie, pathologie au cours de laquelle les auto-anticorps bloquent les récepteurs pour l'acétylcholine et perturbent la transmission de l'influx nerve Dans les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe (lupus, connectivites mixtes...) (Hachuila et Hatron, 2000). Bien que les auto Ac soient intimement liés à la maladie auto-immune, il est clair que l'immunité médiée par la cellule joue un rôle important dans la pathogénie de certains, si ce n'est de toute la trouble auto immune. Les infiltrats de la cellule T inflammatoire sont une marque de maladies spécifiques à un organe telles que le diabète ou la sclérose en plaque. Leur importance est démontrée par les études montrant que les cellules T peuvent transférer des maladies auto-immune particulières (Lydyard *et al.*, 2002).

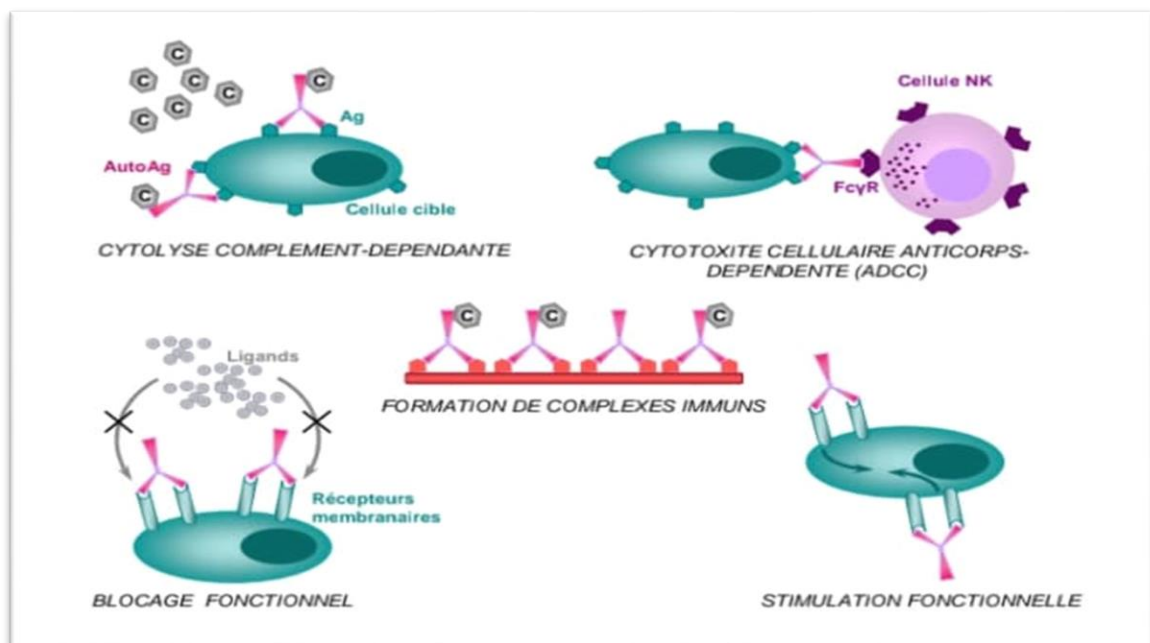


Figure 20 : Exemples de mécanismes lésionnels auto anticorps dépendants (Hugo, 2006).

Des réactions d'hypersensibilité sont impliquées dans le développement des lésions au cours des maladies auto-immunes : on distingue trois types d'hypersensibilités : HSII, HSIII et HSIV (Tableau 7) (Aliouat *et al.*, 2019).

Tableau 7: Réactions d'hypersensibilité intervenant dans le développement des maladies auto-immunes (Aliouat *et al.*, 2019).

Réaction d'hypersensibilité	Auto-antigène	Mécanisme lésionnel	Maladie auto-immune associée
HSII Hypersensibilité cytotoxique	Antigène cellulaire	Production d'IgG (et IgM) par les LB, qui se lient à ces Ag cellulaires entraînant la destruction des cellules par activation du système du complément et/ou par opsonisation des cellules phagocytaires cytotoxiques (monocytes et macrophages, lymphocytes tueuses naturelles NK) (Weill et Bateaux, 2003).	-Anémie auto-immune Hémolytique -purpura thrombopénique auto-immun -Myasthénie gravidis -Syndrome de goodpasture
HSIII hypersensibilité semi-retardée	Antigène soluble	Formation et dépôt de complexes immuns(CI) à Ac de type IgM ou IgG. Ces CI entraînant la destruction des cellules par activation du système du complément.	-Lupus érythémateux Systémique -cryoglobulinémie mixte essentielle
HSIV hypersensibilité retardée	Antigène cellulaire ou soluble	Cytotoxicité résultant du recrutement et de l'activation de cellules effectrices (monocytes, macrophages, lymphocytes T etc) sous l'effet cytokines secrétées par les lymphocytes T activés par l'antigène.	-Polyarthrite rhumatoïde -Diabète Insulinodépendant -Sclérose multiple

2.5. Critères et classification des maladies auto-immunes

Les MAI sont fréquentes puisqu'elles affectent 5 à 7 % de la population. On en connaît plus de 40 et quasiment tous les organes peuvent être touchés. Quatre critères majeurs permettent d'affirmer l'origine d'une maladie auto-immune (**Hugo, 2006**).

- la mise en évidence d'une réaction auto-immune (humorale ou cellulaire) dirigée contre l'organe à l'origine des manifestations cliniques
- la démonstration du pouvoir pathogène des effecteurs auto-immuns in vitro par des tests fonctionnels ou in vivo par des expériences de transfert
- l'induction d'une maladie expérimentale par immunisation avec l'auto Ag cible
- la prévention ou la suppression de la maladie par l'administration d'un traitement immunosuppresseur. Peu de MAI réunissent l'ensemble de ces critères et dans de nombreux cas, seuls deux ou trois de ces critères sont réunis (**Matsumoto, 1999**).

Les MAI sont classées en deux grandes catégories : les maladies spécifiques d'organes qui ont une action directe sur l'organe atteint (un seul organe cible) et les maladies non spécifiques d'organes qui ont une expression multifocale liée à l'atteinte simultanée de plusieurs organes (**Tableau 8**) (**Heim, 2018**).

Tableau 8 :_Classification des maladies auto-immunes en fonction des organes atteints (**Heim, 2018**).

Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	
	Maladie	Organe cible
Polyarthrite rhumatoïde	Anémie de Biermer	Estomac
Lupus	Maladie coéliquae	Intestin
Maladie de Gougerot-	Hépatite auto-immune	Foie
Sjögren Sclérodernie	Cirrhose biliaire primitive	Foie
systémique Dermatomyosite	Maladie de Basedow	Thyroïde
Syndrome de Sharp	Thyroïdite d'Hashimoto	Thyroïde
Syndrome des anti-phospholipides	Maladie d'Addison	Srrénale
Vascularités	Diabète de type 1	Pancréas
	Pemphigus	Peau
	Myasthénie	Muscle
	Sclérose en plaque	Système nerveux central

2.6. La différence entre l'hypersensibilité et l'auto-immunité

Une réponse immunitaire exagérée et inappropriée à un stimulus antigénique est définie comme une réaction d'hypersensibilité. Contrairement aux réactions auto-immunes déclenchées uniquement par les antigènes endogènes, les réactions d'hypersensibilité sont déclenchées à la fois par des antigènes endogènes et exogènes. C'est la principale différence entre hypersensibilité et auto-immunité. L'auto-immunité est une réponse immunitaire adaptative montée contre les auto-antigènes. L'hypersensibilité est une réponse immunitaire exagérée et inappropriée à un stimulus antigénique. (kumar *et al.*, 2010).

Tableau 9 : La différence entre l'hypersensibilité et l'auto-immunité
(kumar *et al.*, 2010).

Hypersensibilité	auto-immunité
Une réponse immunitaire exagérée et inappropriée à un stimulus antigénique est définie comme une réaction d'hypersensibilité.	L'auto-immunité est une réponse immunitaire adaptative montée contre les auto-antigènes.
Les antigènes	
Ceci est déclenché par les antigènes endogènes et exogènes.	Ceci est uniquement déclenché par des antigènes endogènes.
Cela peut avoir des manifestations aiguës et chroniques.	Cela n'a que des manifestations chroniques.

Conclusion

On appelle hypersensibilité une réponse immunitaire exagérée ou inappropriée à un antigène donné, responsable de lésions tissulaires qui se manifeste lors d'une deuxième exposition à cet antigène. Gell et Coombs, en 1963 ont classé les réactions d'hypersensibilité en 4 types différents selon la nature des effecteurs.

De plus, L'allergie respiratoire est une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse respiratoire, qui favorise les symptômes d'asthme. Les maladies allergiques sont des maladies hétérogènes résultant d'interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux. Comme l'asthme, en tant qu'une expression physiopathologique des processus allergiques se caractérise quand à elle par une obstruction des voies aériennes conduisant à une difficulté dans la respiration. L'inflammation est responsable de divers phénomènes au niveau des voies respiratoires (œdème, contraction des muscles bronchiques, sécrétion de mucus) qui provoquent une obstruction bronchique. L'asthme est caractérisé par la survenue de crises qui sont des épisodes de gêne respiratoire (dyspnée) sifflante (sibilants). Dans certains cas, la toux peut être le seul symptôme. Lors de la production des cellules immunitaires, les globules blancs défectueux capables de s'attaquer à l'organisme ou de produire des anticorps dirigés contre lui sont détruits dans la moelle épinière et le thymus (organe situé devant la trachée) et n'atteignent donc pas la circulation sanguine. Mais chez les personnes souffrant d'une maladie auto-immune, ces mécanismes de régulation sont imparfaits voire absents et le système immunitaire attaque alors l'organisme sans retenue. Dans les maladies auto-immunes, le système immunitaire produit des anticorps contre un Ag endogène (auto-antigène). Les réactions d'hypersensibilité suivantes peuvent être concernées: Type II: les cellules recouvertes d'anticorps, comme toute particule étrangère, activent le système du complément, entraînant une lésion tissulaire. Type III: le mécanisme de la lésion est lié au dépôt de complexes anticorps-antigène. Type IV: la lésion est médiée par les lymphocytes T.

Une réponse immunitaire exagérée et inappropriée à un stimulus antigénique est définie comme une réaction d'hypersensibilité. Contrairement aux réactions auto-immunes déclenchées uniquement par les antigènes endogènes, les réactions d'hypersensibilité sont déclenchées à la fois par des antigènes endogènes et exogènes.

Référence bibliographie :

Abass AK., Lichtman AH. Et Pillai S. (2009) : Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique : hypersensibilités. Université Alioune Diop. Paris, 5^{ème} édition ; 221p.

Acevedo BP., Aron EN., Aron A., Sangster MD., Collins N. Et Brown LL. (2014) :The highly sensitive brain: an fMRI study of sensory processing sensitivity and response to others' Emotions ; 4(4):580-94.

Alcocer MJC., Ares SC. Et López-Calleja I: (2016): Recent advances in food allergy. Marcos Alcocer, University of Nottingham, School of Biosciences, United Kingdom ; 9p.

Aliouat H., Iddir S., MerabtineN. Et Hassane Souméya. (2019) : Exploration immunologique des connectivites au sein du centre hospitalo-universitaire NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou : profil en auto-anticorps antinucléaires et corrélation clinique. Mémoire de fin d'étude. Université Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou. 159p.

Attab k. (2018) : Etude d'association entre des polymorphismes des gènes des cytokines et l'asthme dans une population de l'ouest algérien (région d'Oran). Thèse de doctorat. Université d'Oran-Ahmed Ben Bela. 238p.

Attal J. (2012) : approche diagnostique des maladies auto-immune en soins primaires. Atahèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, université de limoges, France ; 107p

Averty E. (2017). Allergies alimentaires chez l'enfant : fiches conseils destinées au pharmacien d'officine. Thèse doctorat, Université de Nantes, France ;13-116.

Benbezza D. (2016) : Immunologie générale. Université Ferhat Abbes ; 96p.

Béné MC., Lelièvre JD. Et Sibilis J. (2015) : Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française, Club Rhumatismes et inflammation, Collège français des enseignants en rhumatologie. Immunopathologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson ; 309 p.

Bernard D. (2002) : L'évaluation du risque allergènes ; 10-5.

Blanchard A. (2016) : Allergie alimentaire IgE médiée chez l'enfant. Elaboration et évaluation d'un outil informatique d'aide à la démarche diagnostique en médecine générale PEDIAA. Thèse de doctorat, l'Université Claude Bernard Lyon 1, France ;10-13.

Bollini C. (2020) : Les allergies de contact au cabinet dentaire : l'allergie. Thèse de doctorat. Académie de Nancy-Metz. Université de Lorraine ; 139p.

Bonnotte B. (2010) : Physiopathologie des maladies auto-immunes. J. Elsevier Masson ; 14 :292–295

Bouchetara A. (2018) : L'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson : épidémiologie clinique et prise en charge. Eude du recrutement de l'ouest Algérien. Thèse de doctorat, Université d'Oran ; 31-40.

Bourdin A., Chanez P., Chiron R., Bousquet J., Demoly P. Et Godard P. (2006) : Asthme bronchique, France ; 6-039-A 20.

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

Castan L. (2017) : De l'allergie alimentaire à l'asthme : rôle de CCR9. Thèse de doctorat. L'Université de Nantes sous le sceau de l'Université Bretagne Loire; 192p.

Chakir J., Shannon J., Molet S., Fukakusa M., Elias J., Laviolette M. Et al. (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(6): 1293-1298.

Chapel H., Haeney M., Misbah S. Et Snowden N. (2004) : Immunologie clinique : De la théorie à la pratique, avec cas clinique, Paris, Bruxelles. 4^{ème} Edition de Boeck ; 29 : 358.

Charier-Bessonnet C. (2006) : pris en charge odontologique de l'enfant asthmatique. Manifestation clinique de la crise asthmatique. Thèse de doctorat. Université de Mantes.115p.

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

Chatenoud L. Et Bach J. (2012) : immunologie : immunité et Immunopathologie. paris.6^{ème} édition Brigitte peyrot ; 470p.

Clouet M. (2017) : Asthme de l'enfant : Prise en charge et éducation thérapeutique. Thèse de doctorat. Université de Picardie Jules Verne ; 142p.

Com-Ruelle L. (2000) : L'asthme en France selon les stades de sévérité. Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé.

Déborah F. (2021) : caractéristiques et parcours de soins des patients admis au service d'accueil des urgences adultes du centre hospitalier universitaire de Strasbourg pour exacerbation d'asthme en 2018, université de Strasbourg, France ;130p

De Franco A.L., Robertson M. et Locksley RM. 2009. Immunité: la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Ed. De Boeck. Bruxelles. 400p.

Delves PJ., martin SJ., burton., DR. Et Roitt IM. (2008): Fondements de l'immunologie : les hypersensibilités. Paris, bruxelles.7^{ème} édition de boeck ; 496p.

Demloy P. Et Chiriac AM. (2013) : Allergie respiratoire. Elsevier Masson SAS. France ; 10p.

Denizot J. (2013) : La vaccination des patients adultes ayant une maladie auto-immune systémique en médecine générale.thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, université de limoges, France ; 78p

Desvignes V., Martin-Lebrun E. (2019) : Pédiatrie ambulatoire : Vaccin en pratique pédiatrique ambulatoire, paris. 2^{ème} Edition; 115-669.

De Swert LF. (1999): Risk factors for allergy. Eur J Pediatr. 159(2): 89-94.

Devourassaux G. (2003) : Asthme de l'adulte (226a) .Tableaux clinique. Article. Faculté de médecine de Grenoble.10p.

Didier A., Mazereeuw-Hautien J. Et Rancé F avec collaboration de Labadie FG. (2005) : Allergie et hypersensibilité Broché. Elsevier Masson édition. Paris ; 7-14 ; 72p.

Dieudé M. (2003) : Étude des mécanismes thrombotiques chez les patients atteints du lupus érythémateux disséminé Implications des auto-anticorps antilamine Bi et anticellules endothéliales. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Ph. D en Sciences Biomédicales, université de Montréal, canada ; 285p

Dragin N., Rozen NP. Et Berih-Akin S. (2017): Predisposition aux pathologies auto-immunes. Médecine sciences ; 33 : 169–175

Durerté N. (2013) :L'étude de symptômes –oreilles rouge- comme signe clinique précoce d'une réaction allergique alimentaire sévère lors de réalisation de tests de provocation oral. Thèse de doctorat, l'Université de droit et de la santé-Lille2, France ; 6-23.

Dutau, G. (2002) : Guide pratique de l'asthme de l'enfant. MMI Editions, Paris.

Elmghari M., Zaghba N., Benjelloun H. Et Yassine N. (2017) : Asthme aux acariens. Espérance Médicale ; 261-264.

Estelle B. (2021) : L'hypersensibilité, un fonctionnement psychique et une pratique psychothérapique à définir. Thèse en préparation à l'université de lorraine.

Fehrenbach H., Wagner C. Et Wegmann M. (2017): Airway remodeling in asthma: what really matters; 551-569.

Flore A. (2017) : Bio marqueurs systémiques associés à l'asthme persistant ou sévère de l'enfant. Thèse de Doctorat. Université Pierre et Marie Curie, Paris ; 189-59.

Galli SJ., Tsai M. Et Piliponsky AM. (2008): The development of allergic inflammation. *Nature* ; 454(7203):445-54.

Garson J. (1988) : Les allergies alimentaires. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Grenoble Alpes. France ; 188p.

Ghaffar A. Et Hudrisier D. (2014) : Immunologie - Chapitre dix-sept réaction d'hypersensibilité. Université de Toulouse.

Godard P., Bousquet J., Pujol JL., Chanez P., Demoly P., Michel FB. (2000) : Asthmatologie, Masson, Paris. 2^{ème} Edition ; 66 :308.

Grini C. Et Saddek N. (2008) : L'asthme Allergique: Etude bibliographique. Université 08 Mai 45. Guelma ; 44p.

Hachulla E. ET Hatron PY. (2000) : détecter les maladies systémiques auto-immunes :concept d'auto-immunité d'un état physiologique aux situations pathologiques. Paris.2édition Elsevier Masson ; 242p.

Halen C., Mansel H., Siraj M .Et Neil S. (2004): immunologie clinique : anaphylaxie et allergie .paris, bruxelles . 4édition de boeck ; 358p.

Halken S., Hostl A., Hansen LG., Et Osterballe O. (1992) : Effect of allergy prevention on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "highrisk" infants. *allergy*, 47(5) 545. 553.

Heim X. (2018) : intérêt de l'exploration de CD146 membranaire soluble comme biomarqueur des pathologies auto-immune. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université d'Aix-Marseille, France ; 92p

Hugo M. (2006) : le rôle de l'auto-antigène dans les maladie auto-immune : étude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus, université de rouen, France ; 283p

Illi S., Von ME., Lau S. Et Nickel R. (2004) : Food allergy, dermatologic diseases, and anaphylaxis. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* ;113: 925–31.

Jaffuel D., Demoly P. Et Bousquet J. (2000) : les allergies alimentaires . *Rev Fr Allergol Immunol Clin* ; 41 : 169-86.

Janeway CA., Traves P., Walport M. Et Shlomchik M. (2003) : Immunobiologie: le système immunitaire fondamental et pathologique. Ed. De Boeck. Paris. 782p.

Janeway CA., Murphy K., Travers P. Et Walport M. (2009) : Immunobiologie : Allergie et hypersensibilité. France. Editions de Boeck supérieur; 922p.

Janeway C A., Murphy K. Et Weaver. (2018) : Immunobiologie de Janeway : fonctionnement normal et pathologique du système immunitaire. Paris, Bruxelles. 4^{ème} édition de Boeck ; 861p.

Jawetz E., Melnick J.L. Et Adelberg E.A. (1973) : Microbiologie médicale. Université Laval, Paris ; Maloine ; 629p.

Jeunang A. (2016) : Intérêts et bénéfices de la mise en place de l'éducation thérapeutique dans le contrôle de l'asthme chez l'enfant. Expérience du CH de Dreux. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine, Université de Tours, France ; 77p.

Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C., Dreborg S., Judith A.O., et al. (2013): immunologie : allergie hypersensibilité et inflammation chronique. New York. 7th édition W.H. Freeman and Company; 800p.

Kindt T.J., Richard A., Goldsby R.A., Barbara A. Et Osborne. (2008) : L'hypersensibilité : immunologie. Le cours de Janis Kuby avec questions de révision. 6^{ème} éd. Dunod Paris, 316-319.

Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Et Stanly L.R. (2010) : Robbins et Cotran base pathologique de la maladie. 9^{ème} édition Elsevier Saunders.

Korganow, A. S., Pasquali, J.L., Martin, T. (2002) : Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Nat Rev Immunol* ; **23** : 53-84.

Lakhab F.Z. (2017): Progression des maladies allergiques : impact du mode de vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du pharmacien. Thèse de doctorat, l'Université de Bordeaux, France ; 22p.

Louis F.P. (1998) : Allergologie pratique, 3^{ème} édition éditions Masson ; 260p.

Lydyard P.M., Whelan A., Franger M.W (2002) : Immunologie : Hypersensibilité par hyperréactivité du système immunitaire, Paris. Berti Edition ; 309-310 ; 377p.

Lydyard P., Franger M. Et Whelan A. (2002): L'essentiel en immunologie. Berti édition Paris. 381 pages

Male D. (1999): Immunologie: aide-mémoire illustré. De Boeck. Belin Bruxelles ; 104-112.

Male D. (2005) : Immunologie Aide-mémoire illustré. De Boeck université. 4ème édition ; 114-124.

Male D., Brostoff J., Roth DB., Roitt I. Et Masson PL. (2007) : Immunologie : Broché. Elsevier Masson ; 700: 467-539.

Male D. (2019) : immunologie aide-mémoire illustré : la réponse immunitaire .paris, bruxelle.4édition de Boeck ; 109p

Matsumoto I., Staub A., Benoist C. Et Mathis D. (1999): Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. *Science* 286, 1732-1735

Messatfa M. (2016) : Cours d'immunopathologie. Faculté de médecine, Mostganem ; 25 p.

Miller EK., Avila PC., Khan YW., Word CR., Pelz BJ., Papadopoulos NG., et al. (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.*

Mondoulet L. (2005) : Diversité de la réponse IgE dans l'allergie à l'arachide. Caractérisation des allergènes et devenir de leur potentiel allergénique lors des traitements thermiques et des processus digestifs. Thèse pour obtenir le grade de docteur en Microbiologie et biocatalyse industrielles. INSA de Toulouse ; 249p.

Morisset M. (2008) : Evaluation de l'allergénicité dans aliments : application au diagnostic de l'allergie alimentaire. Thèse de doctorat, Université de Nancy Hancy Poincare, France ; 8-16.

Montoyo A. (2017) : L'immunothérapie allergénique Vers de nouvelles approches thérapeutiques. Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, France ; 13-29.

Ouhna K. (2001) : Analyse généalogique de familles apparentées à un ou plusieurs asthmatiques dans la population du Saguenay. Revue de la littérature et présentation de l'étude. Université Laval ; 105p.

Paash N. (2014) : L'asthme induit par l'exercice chez le sportif amateur ou professionnel : facteurs de risque, diagnostic, physiopathologie, traitement, rôle du pharmacien et prévention

du dopage. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Bordeaux, France ; 144p

Parham P. (2003) : Le système immunitaire. De Boeck ; 407p.

Pinlet N. (2019) : L'asthme allergique : rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge. Thèse d'exercice. Université de Limoges. 176p.

Puddu M., Bayingana K. Et Tafforeau J. (2003) : L'Asthme et la Pollution de l'air : Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Institut Scientifique de la Santé Publique. Section d'Epidémiologie. Bruxelles, Belgique ; 179p.

Radene F., Verkindre C. Et Tonnel AB. (2003) : L'asthme du sujet âgé. Revue des maladies respiratoires ; 21(5), 117-125.

Rasoamampianina EL. (2012) : Les allergies alimentaires chez les adolescents. Dans la ville d'antananarivo. Thèse de doctorat. Docteurs de médecine diplôme d' Etats. Université d'antananarivo ; 111p.

Reinhart B. (2021) : Maladies auto-immunes – Causes et prévention. Magazine MSD santé suisse.

Rémi C. (2015) : Les dermatoses immuno-allergiques fréquemment rencontrées en officine, exemple de l'urticaire, de la dermatite atopique et de l'eczéma de contact : origines, physiopathologies, traitements, éducation thérapeutique et conseils à l'officine.thèse doctorat,université de limoges ,France ;141p.

Renaudin JM. (2010) : Allergie aux insectes piqueurs et maladie professionnelle . Rev. Fr. Allergol ; 137-140.

Revillard JP . (2001): Immunologie : mise en jeu du système immunitaire immunité et immunopathologie. Lyon,bruxelle. 4édition de boeck ; 595p.

Robet M., Yves L., Didier B. Et Odile S. (2010) : dictionnaire pratique de thérapeutique chein, chat et nac : allergie cutanée. Italie. 7édition elsevier masson SAS ; 1008p.

Rochat T. (2005) : L'asthme intrinsèque ou non atopique est-il une entité à part. Revue médicale suisse ; 41p.

Roitt I., Brostoff J. Et Male D. (1997) : Immunologie. 4ème édition. Paris. De Boeck Université. 405p.

Roulou M. (2013) : Les allergies : données générales et protocoles diagnostiques. Thèse doctorat. Université Mohammed-Souissi. Rabat. 134p.

Rosen FS. Et Geha RS. (2010) : Cas cliniques en immunologie: A clinical companion. 5^{ème} édition. De Boeck. Pierre L Masson. 216p.

Roumier AS. Et Marin V. (2002) : Exploration biologique de l'hypersensibilité immédiate. Revue français des laboratoires ; 73-83.

Sherwood LM., Willey JM. Et Prescott ML. (2018): Microbiologie ; 765p.

Simona A. (2020) : Comment relancer les entretiens asthme à l'officine. Etude pilote en région Occitanie. L'Asthme. Thèse doctorat. Université Toulouse III Paul Sabatier.

Siwei D. (2012) : Réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie. thèse doctorat, université de lorraine , France ; 171p.

Stein RT. Et Martinez FD. (2004): Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Pediatric Respiratory Reviews. P: 155-61.

Stephan CH. (2008) : Spéciation chimique et immun toxicologie du béryllium Effets thérapeutiques des agents complexants NTA, NTP et tirons. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Ph. D en Chimie analytique option environnementale, université de Montréal, canada ; 236p

Touri SN. (2018) : Les Phénotypes de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant de moins de cinq ans. Thèse de doctorat. Université Saad Dahleb de Blida 1. Faculté de médecine. 181p.

Von-Mutius E. (2007): Allergies, infections and the hygiene hypothesis – The epidemiological evidence. Immunobiology ; 433 : 9.

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

Way J. (1998) : Immunologie. 2ème édition Be boeck, Bruxelles ; 446p.

Weill B. Et Batteux F. (2003) : Immunopathologie et réactions inflammatoires. Université René Descartes, Paris. 1^{ère} édition ; 310p.

Yassine N. (2002) : L'asthme aux acariens. Espérance Médicale ; (9) N°83 261-264.

Yesudian PD. Et King CM. (2001) : Occupational allergic contact dermatitis from meropenem. Contact Dermat ; 45:53.

Zappa M. (2016). Le traitement de l'allergie par immunothérapie spécifique. Thèse de doctorat, Université de Limoges, France ; 12-42.

Sites Web :

[1]. L'hypersensibilité de type I. Disponible sur :

<https://slideplayer.fr/slide/1298061/>

(Consulté par : Dr. Bouali Youcef depuis plus de 8 années).

[2]. Allergies alimentaires : «Les gens pensent toujours qu'on exagère». Disponible sur :

<https://www.leparisien.fr/societe/allergies-alimentaires-les-gens-pensent-toujours-qu-on-exagere-18-02-2019-8014506.php>

(Consulté le 18/02/2019).

[3]. Hypersensibilité type III : Disponible sur :

http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/khanfri_yacine/files/hypersenesibilite-type-iii.pdf

[4]. Antagonistes du récepteur CRTH2 et asthme allergique. Disponible sur :

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732606>

(Consulté 02/07/2020).

[5]. Antiasthmatiques : Les points essentiels. Disponible sur :

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiasthmatiques-les-points-essentiels>

(Consulté 26/01/ 2017).

Résumé

L'hypersensibilité est un état de réaction de l'organisme à travers le système immunitaire par une réponse immunitaire exagérée due à une particule étrangère, car le corps réagit de manière excessive à tout corps étranger, entraînant la destruction du corps hôte. En 1963, Gell et Coombs vont classer les réactions d'hypersensibilités en quatre types, en fonction de leurs mécanismes : type I, type II, type III et type IV. Parmi les manifestations allergique on trouve l'asthme, Le problème est une hypersensibilité des poumons et des voies respiratoires, qui régissent de manière excessive à certains « déclencheurs » et deviennent enflammés et obstrués. Cependant l'auto-immunité ou maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme. Dans ce cas, les mécanismes de tolérance sont défaillants et des anticorps vont attaquer aux propres constituants des cellules de l'organisme on les appelle des auto-anticorps qui vont conduire au déclenchement d'une maladie auto-immune.

Mots clés : Hypersensibilité ; asthme ; auto-immunité.

Abstract

Hypersensitivity is a state of reaction of the body through the immune system by an exaggerated immune response due to a foreign particle, because the body overreacts to any foreign body, resulting in the destruction of the host body. In 1963, Gell and Coombs classified hypersensitivity reactions into four types, depending on their mechanisms: type I, type II, type III and type IV. Among the allergic manifestations is asthma. The problem is an oversensitivity of the lungs and airways, which overreact to certain “triggers” and become inflamed and clogged. However, autoimmunity or autoimmune diseases result from a dysfunction of the immune system which attacks the normal constituents of the body. In this case, the tolerance mechanisms are faulty and antibodies will attack the body's own cell constituents, they are called auto-antibodies, which will lead to the onset of an autoimmune disease.

Keywords: Hypersensitivity; asthma; autoimmunity.

ملخص

فرط الحساسية هي حالة رد فعل للجسم من خلال جهاز المناعة عن طريق استجابة مناعية مبالغ فيها بسبب جسيم غريب ، لأن الجسم يبالغ في رد فعله تجاه أي جسم غريب ، مما يؤدي إلى تدمير الجسم المضيف. في عام 1963 ، صنف جيل وكومبس تفاعلات فرط الحساسية إلى أربعة أنواع ، اعتمادًا على آلياتها: النوع الأول والنوع الثاني والنوع الثالث والنوع الرابع. من بين مظاهر الحساسية الربو ، والمشكلة هي فرط الحساسية للرتئين والمسالك الهوائية ، والتي تبالغ في رد الفعل تجاه بعض "المحفزات" وتصبح ملتهبة وانسداد. ومع ذلك ، فإن المناعة الذاتية أو أمراض المناعة الذاتية تنجم عن خلل في جهاز المناعة الذي يهاجم المكونات الطبيعية للجسم. في هذه الحالة ، تكون آليات التحمل معيبة وستقوم الأجسام المضادة بمهاجمة مكونات خلايا الجسم ، وتسمى الأجسام المضادة الذاتية ، والتي ستؤدي إلى ظهور مرض المناعة الذاتية.

الكلمات المفتاحية: فرط الحساسية ، الربو ، المناعة الذاتية.