

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPEBLIQUE ALGERIENNE, DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES ET DE L'INGENIERIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



MEMOIRE DE MASTER
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire
Option : Immunologie Approfondie

THÈME

**Contribution à la Détermination des Paramètres Immunologiques
des Allergies : Cas des Allergies aux Acariens et Alimentaire**

Présenté par :

**Djahmi Dalel
Mouass Zoulikha
Tabani Halima**

Membres de jury :

**Président : Dr Bendjadou D (M .C)
Examineur : Mme Dhrif F (M .A)
Encadreur : Dr Souiki L (M .C)**

Jui 2010

Remerciements

Remerciant tout d'abord le bon dieu tout puissant de nous avoir donné la force de réaliser ce travail. Ainsi qu'à nos parents qui méritent de grands remerciements, de leur encouragement et leur sacrifices.

Nous tenons à remercier :

Profondément notre encadreur Dr **SOUKRI Lynda** pour le privilège et la confiance qu'elle nous accordé durant l'études pratiques, et de nous avoir accepté de diriger ce travail avec compétence, pour sa disponibilité, son aide, sa patience, ainsi que pour ses précieux conseils.

Egalement, Dr **BENDJADOU Dalila** maître de conférence au département de biologie à l'université de Guelma de nous avoir l'honneur de présider le jury.

Mme **DARTI Fafima** maître assistant au département de biologie à l'université de Guelma de bien vouloir examiner et juger ce mémoire.

Et tout ceux qui nous ont aidé du près ou de loin.

Sommaire

- Liste des figures.....	I
- Liste des tableaux.....	II
- Introduction	01
I – Généralités	03
1-L'allergie	03
2-Les allergènes	03
2-1-La classification des allergènes	03
2-1-1-Les pneumallergènes	04
2-1-2-Les trophallergènes.....	04
2-1-3-Les allergènes de contact	04
2-1-4-Les allergènes professionnels	05
2-1-5-Les allergènes médicamenteux	05
3-Les types d'allergie	05
3-1-L'allergie respiratoire	05
3-2-L'allergie cutanée	06
3-3-L'allergie aux médicaments	06
3-3-1-L'immunogénicité des médicaments	06
3-3-2-Les réactions médicamenteuses anaphylactiques	07
3-4-L'allergie alimentaire	08
3-4-1-Le franchissement de la barrière mucoale	08
3-4-2-L'intolérance alimentaire	10
3-4-2-1-L'intolérance au gluten	10
3-4-2-2-L'intolérance au lait de vache	10
3-4-3-Les principaux allergènes protéiques	11

3-4-3-1-Les protéines de blé	11
3-4-3-1-1-Les gliadines	11
3-4-3-1-2-Les gluténines	11
3-4-3-2-Les protéines de l'orge	12
3-4-3-2-1-Les hordéines	12
3-4-3-3-Les protéines de lait de vache	12
3-4-3-3-1-Les caséines	13
3-4-3-3-2-Les protéines du lactosérum	13
4-Les acteurs de l'allergie	15
4-1-Les IgE et les récepteurs aux IgE	15
4-1-1-Les IgE	15
4-1-2-Le récepteur de haute affinité pour les IgE (FcεRI).....	16
4-1-3-La liaison de l'IgE au FcεRI	18
4-1-4-La régulation de l'expression du FcεRI	19
4-1-5-Le récepteur de faible affinité pour les IgE (FcεRII ou CD 23).....	20
4-2-Les cellules effectrices de l'allergie	20
4-2-1-les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)	20
4-2-2-Les lymphocytes T auxiliaires et T régulateurs	21
4-2-3-Les lymphocytes B	24
4-2-4-Les granulocytes	24
4-2-4-1-Les basophiles	24
4-2-4-2-Les mastocytes	25
4-2-4-3-Les éosinophiles	26
5-les réactions allergiques	27
5-1-L'hypersensibilité de type I	27

5-1-1-La phase de sensibilisation	27
5-1-2-La phase de déclenchement	29
5-2- L'hypersensibilité de type II	31
5-3-L'hypersensibilité de type III	31
5-3-1-La réaction d'Arthus (réaction locale)	32
5-3-2-La réaction systémique	33
5-4-L'hypersensibilité retardée (type IV)	34
6-Les tests allergologiques	35
6-1-Les tests cutanés	35
6-2-Le patch test	35
6-3-La technique RAST	36
7-L'allergie aux acariens	37
7-1-La présentation des acariens	37
7-2-La durée de vie	38
7-3-l'habitat	38
7-4-La nourriture	38
7-5-Les espèces allergisantes	39
7-6-Les allergènes des acariens	40
7-7-L'hypersensibilité aux acariens	40
7-7-1-La capture de l'allergène	41
7-7-2-La présentation de l'allergène	42
8-L'immunothérapie spécifique	42
9-Les mesures d'éviction	44
10-L'objectif de travail	44

II-Matériel et Méthodes	45
1-Détermination des paramètres immunologiques	46
1-1-Matériel	46
1-2-Réactifs	46
1-3-Méthode d'analyse	46
1-3-1-Prélèvement	46
1-3-2-Frottis sanguin	47
1-3-3-Comptage des globules rouges	47
2-Extraction des protéines des allergènes	48
2-1-Matière première	48
2-2-Appareillage	48
2-3-Réactifs	48
2-4-Méthodes d'analyse	49
2-4-1-Extraction des protéines d'origine végétale	49
2-4-1-1-Extraction des protéines de blé	49
2-4-1-1-1-Les gliadines	49
2-4-1-1-2-Extraction de protéines de l'orge	49
2-4-1-2-1-Les hordéines	49
2-4-2-Extraction des protéines d'origine animale	49
2-4-2-1-Extraction des protéines de lait de vache	49
2-4-2-1-1-La β -lactoglobuline	49
III-Résultat et Discussion	50
-Conclusion	61
-Résumés.....	62
-Références bibliographiques.....	65

I. Liste des figures

Figures	Titres	Pages
01	Prise en charge des antigènes alimentaires dans la lumière intestinale	09
02	Représentation schématique d'une immunoglobuline E	16
03	Représentation schématique de FCεRI	17
04	Structure du complexe entre la partie FCε3-4 de l'IgE et les domaines extracellulaires de la chaîne ε du FCεRI	19
05	Induction et régulation des cellules Th1/Th2/Th17 régulatrices	22
06	Micrographie du mastocyte : d Microscopie électronique à transmission. c Coloration May-Grünwald-Giemsa	25
07	Les éosinophiles observés par Coloration May-Grünwald-Giemsa a . Microscopie électronique à transmission b .	26
08	Mécanisme de l'allergie immédiate IgE-dépendante	28
09	Signalisations intracellulaires via le FCεRI aboutissant à la dégranulation des mastocytes et basophiles	29
10	La morphologie des acariens	37
11	Les gliadines de blé	54
12	Les variations des pH et pHi des trois essais des gliadines de blé	55
13	Les variations de la quantité des trois essais des gliadines de blé	55
14	Les hordéines de l'orge	56
15	Les variations des pH et pHi des trois essais des hordéines de l'orge	57
16	Les variations de la quantité des trois essais des hordéines de l'orge	57
17	La β-lactoglobuline	58
18	Les variations des pH et pHi des trois essais de la β-lactoglobuline du lait de vache	58
19	Les variations de la quantité des trois essais de la β-lactoglobuline du lait de vache	59
20	Les variations du volume des trois essais de lactosérum du lait de vache	59

II. Liste des tableaux

Tableaux	Titres	Pages
01	Les analyses hématologiques du premier cas	51
02	Les analyses hématologiques du deuxième cas	51

Produced with Scantopdf

Introduction

Les fonctions protectrices du système immunitaire dépendent des mécanismes de reconnaissance qui différencient les composants moléculaires des agents infectieux de ceux du corps. A part les agents infectieux, l'organisme humain entre aussi en contact permanent avec de nombreuses autres molécules qui sont également étrangères, mais qui ne menacent pas la santé. Beaucoup de ces molécules dérivent de plantes ou d'animaux que nous consommons ou qui sont présents dans notre environnement. Chez la plupart des individus, le contact avec ces molécules ne déclenche ni réaction inflammatoire ni réponse immunitaire. Cependant, chez certains individus, ces molécules inoffensives déclenchent une réponse de l'immunité adaptative et le développement de mémoire immunologique conduisant à des dégradations tissulaires ou à des conséquences néfastes sur une ou plusieurs fonctions biologiques : il s'agit de réaction d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité sont groupées de manière conventionnelle en quatre types suivant les mécanismes effecteurs qui les produisent. Les anticorps sont les molécules effectrices qui déclenchent les réactions d'hypersensibilité de type I, II et III. Par contre, les réactions d'hypersensibilité de type IV sont causées par des produits des cellules T effectrices spécifiques de l'antigène. Les acariens sont des animaux microscopiques de la classe des arthropodes qui se plaisent dans les milieux chauds, humides. On en trouve des millions dans nos habitations. Les acariens sont tout à fait inoffensifs. Par contre, leurs excréments (sous forme de poussière) peuvent être allergènes pour une personne prédisposée aux allergies. Les allergènes des acariens déclenche une hypersensibilité de type I caractérisée par la production des anticorps de type IgE. La détermination des paramètres immunologiques responsables de l'allergie joue un rôle important dans la compréhension des mécanismes immunitaires, le choix et le suivi thérapeutique. Dans le cas des allergies alimentaires, des protéines inoffensives (allergènes) sont identifiées par le système immunitaire comme étant dommageable et sont combattues en conséquence. Les allergènes alimentaires sont définis par leurs poids moléculaires, leurs susceptibilités de se lier aux IgE spécifiques et leurs pH-isoélectriques. Grâce à la connaissance des allergènes, il est possible d'extraire sélectivement ces protéines d'un aliment donné et de le rendre ainsi hypoallergénique. Pour ces raisons, nous nous sommes fixé pour objectif l'analyse comparative des pH-isoélectriques des allergènes de blé, de l'orge et du lait de vache.

I. GENERALITE

Produced by www.scantopdf.com

1. L'allergie

Le terme allergie est composé de deux mots d'origine grecque "allos" pour "autre" et "ergon" pour "réaction". Il définit une "autre façon de réagir" et correspond à toutes les modifications de l'organisme provoquées par le contact avec une substance capable de se comporter comme un antigène (Epepe, 2006).

L'allergie correspond à un état anormal de sensibilisation de l'organisme vis-à-vis de substances biologiques ou chimiques étrangères, généralement bien tolérées. Cet état apparaît sur un terrain prédisposé après l'introduction, prolongée ou répétée dans l'organisme, ou sur la peau et les muqueuses, surtout respiratoires d'une substance appelée **allergène** [1].

2. Les allergènes

Un allergène est une substance biologique ou chimique (de nature protéique le plus souvent) capable de sensibiliser un sujet et de provoquer chez lui des symptômes allergiques. Quand elles ont été purifiées, la plupart se sont avérées être de nature protéique avec des poids moléculaires allant de 10 000 à 40 000 Daltons. Ces protéines, qui sont toutes solubles dans l'eau, exercent beaucoup de fonctions biologiques différentes, entre autres des activités d'enzymes digestives, de protéines porteuses et de calycines (Roitt et *al.*, 2002). Quel que soit le type d'allergène, le premier contact chez un patient atopique peut provoquer une réaction qui est généralement reproductible à chaque contact ultérieur (Quevauvilliers et *al.*, 2009).

2.1 La classification des allergènes

Tout allergène peut être classé en fonction de son origine, de la voie d'exposition et de la nature de la protéine en cause. Les allergènes sont classés d'abord selon les voies qu'ils empruntent pour pénétrer dans l'organisme car ces derniers déterminent le mode de présentation de l'antigène au système immunitaire. On distingue :

2.1.1 Les pneumallergènes

Pollen, acarien, poussière de maison ou industrielles, les allergènes de chat et de chien. Tous ces pneumallergènes sont en suspension dans l'air ambiant, et peuvent entrer en contact avec le corps humain et provoquer une réaction allergique (Quevauvilliers et *al.*, 2009). La taille des pneumallergènes mesurée selon leur diamètre aérodynamique est très importante car les particules se déposent au niveau des fosses nasales (grosses particules de plus de 10 à 20 μm), de l'arbre trachéo-bronchique ou des alvéoles (très petites particules de 1 μm) en fonction de leur taille. Les pneumallergènes sont très souvent impliqués dans la genèse des rhinites, conjonctivites, et asthmes (Demoly et Bousquet, 2002).

2.1.2 Les trophallergènes

Sont contenus dans les aliments ou les boissons comme le lait de vache, l'œuf, l'arachide, le poisson, les crustacés, les fruits à coques (noix, noisette, cajou, amande...), le blé et le soja [2]. Les allergènes alimentaires sont en général des glycoprotéines de masse moléculaire de 10 à 70 KD, à point isoélectrique acide (Moneret-vautrin et *al.*, 2006). Au contraire des pneumallergènes, les trophallergènes sont consommés en grandes quantités (jusqu'à 10 - 100g/jour), mais seule une fraction mineure est absorbée. Par contre, de petits peptides peuvent être résorbés librement, et être reconnus par les cellules T et même, chez une minorité d'individus, par les anticorps IgE. Néanmoins, la plupart des réponses allergiques et anaphylactiques à la nourriture seraient liées, pense-t-on, à des protéines alimentaires qui n'ont pas été digérées et qui déclencheraient la dégranulation des mastocytes locaux ou parviendraient dans la circulation (Roitt et *al.*, 2002).

2.1.3 Les allergènes de contact

Provoquent une réaction quand ils sont en contact avec la peau : parfum, cosmétique, métaux des bijoux (cobalt, zinc, cuivre), latex, certains produits chimiques (colle, vernis) [2].

2.1.4 Les allergènes professionnels

L'exposition est liée à la profession : farine de blé (boulangier), latex (laborantin), isocyanates (peintres), colophane (soudeur), persulfates (coiffeuses), poussière de bois (menuiserie) [2].

2.1.5 Les allergènes médicamenteux

Sont contenus dans les médicaments, utilisés en application locale, absorbés par la bouche (certains antibiotiques) ou injectés (iode) [2].

3. Les types d'allergie

3.1 L'allergie respiratoire

La plupart des allergènes sont de petites protéines solubles qui sont présentes dans des particules desséchées d'origine végétale et animale, par exemple les grains du pollen, les particules formées du mélange séché de squames cutanées et de salive de chat ou les excréments secs de l'acarien présent dans la poussière de maison. Ces particules sèches et légères passent facilement en suspension dans l'air et sont inhalées au cours de la respiration. Une fois inhalées, elles sont captées par le mucus des voies respiratoires et des poumons. Elles se réhydratent et libèrent des antigènes protéiques, qui sont transportées jusqu'aux cellules présentatrices d'antigène professionnelles de la muqueuse et soumis ensuite à l'apprêtement et à la présentation aux cellules T CD4, ce qui stimule la réponse Th2 entraînant la production d'IgE et sa fixation aux mastocytes. Les allergènes de petite taille et solubles se détachent des particules et pénètrent dans la muqueuse plus facilement (Parham, 2003).

3.2 L'allergie cutanée

On parle d'allergie cutanée pour définir les manifestations cutanées d'origine allergique qui sont liées à l'application sur le tégument d'un allergène. Deux pathologies entrent dans ce cadre : les eczémas de contact et les rares urticaires de contact (Dutau, 2005). Elle correspond très fréquemment à un eczéma de contact. Elle se caractérise par une réaction cutanée qui s'étend sur une zone plus large que la zone de contact initial (Laverdet et Martin, 2008).

3.3 L'allergie aux médicaments

L'allergie la plus fréquente concerne quelques antibiotiques et notamment la pénicilline qui peut provoquer une réaction allergique quelque soit le mode d'administration. D'autres médicaments dont la liste et non exhaustive peuvent provoquer une réaction allergique modérée, voire grave (Quevauvilliers et *al.*, 2009).

3.3.1 L'immunogénicité des médicaments

Il s'agit en général d'haptènes, de poids moléculaires insuffisant pour être immunogéniques sans être couplés à un porteur. Certains produits ne se lient pas eux-mêmes directement aux protéines, mais seuls leurs produits de dégradation ont cette propriété. Ainsi, plusieurs produits de dégradation de la pénicilline G donnent lieu à des complexes haptène-protéines distincts, notamment l'acide benzylpénicillénique, l'acide benzylpénicilloïque (BPO) et l'acide benzylpénamaldique. Chez l'homme, c'est le groupe BPO qui est le déterminant hapténique majeur. Certains médicaments se fixent sur des éléments figurés du sang en formant des conjugués haptènes porteurs immunogénique. Les anticorps formés contre ces conjugués peuvent être l'origine de thrombopénie, d'anémies ou de leucopénies selon le produit en cause (Bach et Chatenoud, 2002).

3.3.2 Les réactions médicamenteuses anaphylactiques

Les réactions médicamenteuses anaphylactiques surviennent dans les minutes, ou mêmes les secondes, qui suivent l'administration du médicament et se présentent comme une urticaire généralisée souvent associée à de l'asthme. Dans les cas les plus sévères, le tableau peut être celui d'un choc anaphylactique, parfois fatal. Les produits les plus souvent en cause sont les pénicillines (Bach et Chatenoud, 2002).

3.4 L'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire se caractérise par des réactions de défense exagérées qui se produisent à la suite de l'ingestion d'un aliment ou d'un additif alimentaire considéré nuisible par le corps. Ce sont des allergies qui agissent essentiellement au niveau de la muqueuse intestinale, mais parfois leur retentissement est général (Quevauvilliers et *al.*, 2009). Le contact de l'aliment avec des IgE spécifiques sur les mastocytes, dans le tractus gastro-intestinal, pourrait produire des réactions locales telles que de la diarrhée et des vomissements ou il pourrait permettre à l'allergène de pénétrer dans le corps en déterminant une modification de la perméabilité intestinale par l'intermédiaire d'une libération de médiateurs, cette pénétration entraînant des réactions systémiques, dont une éruption cutanée (urticair), un bronchospasme, un choc anaphylactique (Roitt et *al.*, 2002).

3.2.1 Le Franchissement de la barrière mucosale

Il existe différentes voies de sensibilisation à des allergènes alimentaires. Les travaux réalisés sur des modèles animaux suggèrent que la sensibilisation vis-à-vis des allergènes alimentaires peut résulter d'une exposition cutanée corroborant les observations cliniques chez des patients allergiques à l'arachide ou à l'amande. Le système digestif, avec ses 400 m² de surface, fournit une importante surface d'échange. La digestion et l'absorption des nutriments nécessaires à l'organisme est la fonction majeure de cette surface d'échange. Le système immunitaire associé à cette muqueuse, le GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) permet la protection face aux parasites et aux bactéries pathogènes tandis qu'une tolérance est établie face aux protéines alimentaires nécessaires à l'organisme. Les antigènes alimentaires ont 3 voies d'entrée pour traverser la barrière intestinale et rencontrer le système immunitaire (figure 1).

- Au niveau des plaques de Peyer (PP), disséminées tout le long de la partie distale de l'intestin grêle. Les PP sont constituées de follicules lymphoïdes recouverts par un épithélium contenant des cellules particulières, les cellules M (pour « microfold ») dépourvues de villosités.

Ces cellules captent les macromolécules présentes dans la lumière intestinale et les transmettent sans dégradation aux cellules dendritiques sous-jacentes qui les présentent à leur tour aux cellules T de la zone T des PP. Ce transport par les cellules M serait une étape clef dans l'induction d'une réponse locale et systémique spécifique.

- ◆ Par échantillonnage direct par les cellules dendritiques de la lamina propria, via des dendrites s'étendant dans la lumière intestinale: Ces cellules migrent ensuite dans les ganglions mésentériques où elles présentent les antigènes captés aux cellules T, initiant la réponse immunitaire spécifique.

- ◆ Par endocytose des antigènes par les cellules épithéliales; puis présentation aux cellules T sous-jacentes, ou via libération d'exosomes portant les peptides antigéniques associés aux molécules du CMH II (Blanc, 2008).

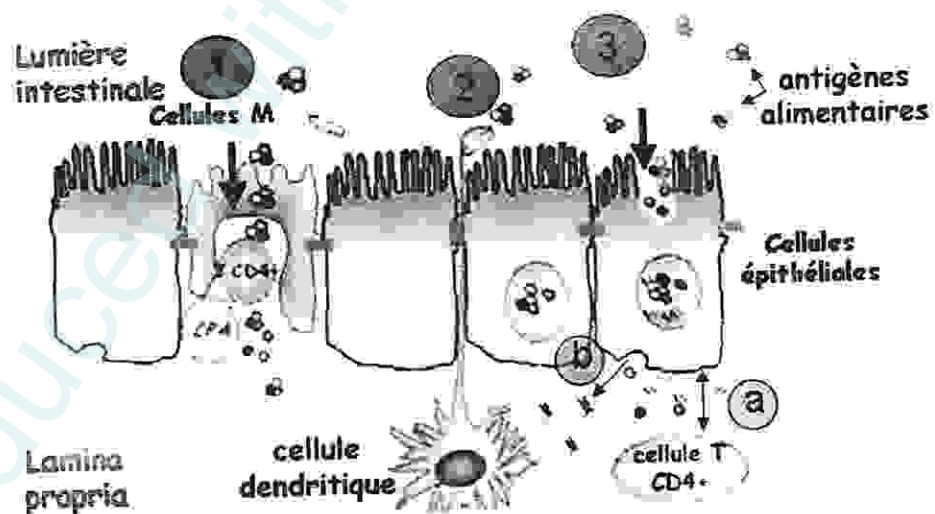


Figure 1 : Prise en charge des antigènes alimentaires présents dans la lumière intestinale et leur présentation au système immunitaire associé à la muqueuse intestinale (Blanc, 2008).

3.4.2 L'intolérance alimentaire

L'intolérance alimentaire est un problème relativement fréquent dans l'enfance, surtout pendant la première année de vie. Des trois quarts des cas, elle se manifeste par des symptômes gastro-intestinaux immédiats (Chapel et *al.*, 2004). La réaction d'intolérance est déclenchée par un aliment tout à fait courant et consommé fréquemment. Alors qu'il suffit d'une infime quantité de nourriture pour déclencher une allergie, généralement il en faut une portion normale pour que se manifestent les symptômes de l'intolérance alimentaire (Branger et *al.*, 2007).

3.4.2.1 L'intolérance au gluten

L'intolérance au gluten est une maladie de l'intestin qui se manifeste lorsque l'organisme ne tolère plus le gluten. Cette maladie, appelée maladie coéliqua ou entéropathie, due à l'intolérance au gluten, a été longtemps sous-estimée. A l'heure actuelle on estime qu'une personne sur 400 est atteinte de cette maladie (Branger et *al.*, 2007).

3.4.2.2 L'intolérance au lait de vache

L'intolérance aux protéines du lait de vache est une maladie allergique transitoire de la petite enfance. Elle débute au cours des six premiers mois et disparaît vers l'âge de 24 mois. La persistance au-delà de trois ans restant exceptionnelle. Elle provoque des lésions de la muqueuse intestinale mettant en cause différents types de réactions immunitaires. Cette maladie serait liée à une sensibilisation allergique de la muqueuse intestinale à une ou plusieurs fractions protéiques du lait de vache. Le mécanisme physiopathologique exact reste mal connu (Hervé et Lorioi, 2008).

3.4.3 Les principaux allergènes protéiques

3.4.3.1 Les protéines de blé

Le grain de blé possède un complexe unique de protéines de réserve viscoélastiques et insolubles dans l'eau connues sous le nom du gluten (Brink et Belay, 2006). Le gluten est constitué de protéines (80 %), de lipides (8 %) et de sels minéraux et de glucides. Les protéines du gluten sont un mélange en proportions variables de deux types de protéines : les gliadines (40 à 45 %) et les gluténines (55 à 60 %) (Boudreau et Ménard, 1992).

3.4.3.1.1 Les gliadines

Les gliadines présentent une structure repliée et sont formées d'unités moléculaires variant de 35 000 à 44 000 daltons. La stabilité de chaque unité est assurée par des liaisons disulfures intramoléculaires. L'hydratation de la gliadine à l'état natif donne une masse visqueuse, extensible et de faible élasticité (Boudreau et Ménard, 1992). Le fractionnement par électrophorèse des gliadines sur gel à pH acide en fonction de leur charge permet de les classer en 4 groupes : α , β , γ et ω (Gallais et Bannerot, 1992). Ces protéines sont très riches en glutamine et en proline, mais pauvres en acides aminés basiques. Toutefois, la composition en acides aminés des quatre groupes de gliadines diffère. Ainsi, les ω -gliadines présentent une richesse encore plus élevée en glutamine et en proline que les trois autres groupes. De surcroît, la plupart d'entre elles se distinguent des autres gliadines par l'absence d'acides aminés soufrés. Par ailleurs, la teneur en acides aminés basiques va en décroissant des α - vers les ω -gliadines. Toutes ces variations ont des répercussions au niveau des propriétés (Alais *et al.*, 1997).

3.4.3.1.2 Les gluténines

Les gluténines sont formées d'unités moléculaires (16 000 à 149 000 daltons) assemblées par des liaisons disulfures. Leur poids moléculaire s'établit entre 1 et 3 millions de daltons, et l'ensemble présente une structure plus ou moins allongée. La gluténine hydratée est cohésive, plus tenace et plus élastique que la gliadine (Boudreau et Ménard, 1992).

Les interactions hydrophobes jouent un grand rôle dans la formation des agrégats de gluténines. À la structure secondaire et tertiaire des sous-unités vient se superposer une structure en agrégats. Il est établi que les grosses sous-unités sont liées par des liaisons covalentes dont principalement des ponts disulfures et les petites sous-unités par des liaisons non covalentes (Alais et *al.*, 1997).

3.4.3.2 Les hordéines de l'orge

3.4.3.2.1 Les hordéines

Leur polymorphisme est très étudié en raison de leur importance pour la Malterie-Brasserie. Elles ont été identifiées en zone D (100-110 KD), C (55-85 KD) et B (28-50 KD). Leur pH isoélectrique est acide, solubles dans l'éthanol à 70 % et pauvre en leucine. Les déterminants antigéniques des hordéines responsables des manifestations allergiques sont mal connus (Bouchair et *al.*, 2007).

3.4.3.3 les protéines de lait de vache

Les protéines du lait se décomposent en plusieurs fractions, les fractions potentiellement allergènes étant les protéines du petit-lait (p.ex. la α -lactalbumine, la β -lactoglobuline, l'albumine sérique) et les caséines.

Il est rare qu'une personne soit allergique à toutes en même temps [3]. Le pH du lait de vache est compris entre 6,6 et 6,8. Cette faible acidité est due à la caséine par ses groupements phosphoriques, aux substances minérales (phosphates...) et aux acides organiques (citrates...) (Vierling, 2008).

3.4.3.3.1. Les caséines

Les caséines sont les protéines majeures du lait de vache ; 26 g/l. Ce sont des protéines acides riches en diacides aminés (pH = 4,65). Elles sont relativement hydrophobes. Les caséines sont insolubles dans l'eau, l'éthanol, l'éther, les acides. Elles sont solubles dans l'ammoniaque et les carbonates alcalins. Les caséines forment un mélange complexe, révélé, par exemple, par analyse électrophorétique. Quatre bandes α , β , κ , γ sont visibles (Frénot et Vierling, 2002).

3.4.3.3.2 Les protéines du lactosérum

Elles sont beaucoup moins abondantes que les caséines ; elles demeurent le plus souvent isolées et elles ne participent pas à la coagulation enzymatique. Mais elles ont une meilleure valeur nutritionnelle que les caséines, surtout liée à leur teneur en acides aminés soufrés et en lysine (Alais et *al.*, 1997).

- La β -lactoglobuline

La β -lactoglobuline représente 40% des protéines du lactosérum soit de l'ordre de 2 à 4 g par litre de lait. C'est une protéine qui se trouve sous la forme de 2 variants qui diffèrent l'un de l'autre par 2 résidus d'acides aminés (variant A : en position 64 un résidu d'aspartique et en 118 présence d'une valine ; variant B en position 65 un glycofolle et en 118 une alanine). La β -lactoglobuline renferme 162 résidus d'acides aminés pour une masse moléculaire de 18 kD. On dénombre deux ponts disulfures et une fonction thiol libre. On retrouvera toujours un pont disulfure placé entre les cystéines 66 et 160, le deuxième pont s'exprime soit entre la cystéine 106 avec la cystéine 119 ou la cystéine 121.

La cystéine 121 possède très souvent sa fonction thiol libre. La structure secondaire de la β -lactoglobuline met en évidence de 10 à 15% de structure en hélice alpha et de 20 à 50% de feuillets bêta et 30% de pelote statistique. La β -lactoglobuline est fortement immunogène et possède le pouvoir allergénique le plus puissant des protéines du lactosérum.

La β -lactoglobuline est dénaturée thermiquement soit en milieu acide si elle est seule en solution soit en milieu neutre si elle est accompagnée d'autres protéines comme dans le cas du lait [4].

- L' α -lactalbumine

L' α -lactalbumine est une métalloprotéine (elle contient un atome de calcium par mole) de 123 résidus d'acides aminés (dont 6 % de résidus de tryptophane) (Alais et al., 1997).

L' α -lactalbumine représente 2 à 3 % des protéines du lactosérum soit de l'ordre de 0,6 à 1,7g par litre de lait. La molécule renferme 4 ponts disulfures situés entre les cystéines 6 et 120, cystéine 28 et 111, cystéine 61 et 77, cystéine 73 et 91. Elle présente 50% d'homologie avec le lysozyme et possède une activité de lyse des parois vis-à-vis des bactéries à Gram+. La protéine native est dénaturée vers 65°C mais si le milieu est refroidi, il y a renaturation de 80 à 90% de la protéine. A une température plus élevée (100°C) il y a oligomérisation bien qu'on puisse caractériser encore de nombreuses formes monomériques d' α -lactalbumine avec une augmentation des charges négatives dues à la désamination de la glutamine et de l'asparagine. La dénaturation est accentuée en milieu acide. La dissociation du calcium est dépendante du pH du milieu. A pH = 4 il y a dissociation du calcium de son site et entraîne une modification de conformation de l' α -lactalbumine qui devient moins stable à la température et qui a tendance à donner des agrégats. L'ion calcium interviendrait dans la stabilisation de la molécule en milieu réducteur et il favoriserait le retour de la molécule à 3 ponts disulfure stables [4].

4. Les acteurs de l'allergie

4.1 Les IgE et les récepteurs aux IgE

4.1.1 Les IgE

Les IgE ont été découvertes à la fin des années soixante et identifiées comme cinquième isotype d'immunoglobuline. L'IgE est la moins abondante des Ig : chez l'adulte normal, son taux physiologique moyen est très faible (100 ng/mL, soit environ 40 UI/mL), ce qui représente 100000 fois moins que la concentration des IgG. Chez les individus atopiques, la concentration en IgE sériques augmente et elle est globalement plus importante chez les individus allergiques. Cependant, les concentrations en IgE totales sériques sont sujettes à d'importantes variations physiologiques intra- et inter-individuelles. Alors que la demi-vie sérique des IgE est faible (environ 2,5 jours), les IgE fixées à la surface des mastocytes et des basophiles peuvent persister jusqu'à 12 semaines. A la différence des autres isotypes d'Ig, les IgE sont thermolabiles : elles sont fonctionnellement détruites par un chauffage à 56°C pendant 30 minutes. L'IgE est une glycoprotéine composée de deux chaînes légères identiques, comportant un domaine constant (C_L) et un domaine variable (V_L), et de deux chaînes lourdes identiques comportant 4 domaines constants de type C_ε (C_ε1-4) et un domaine variable (V_H) (figure 2). Elle se distingue donc des IgG humaines par la présence d'un domaine constant supplémentaire. De masse relative de 188 kDa, elle comporte 12% de résidus glucidiques. Les parties N-terminales des chaînes légères et lourdes sont très variables et forment le site de liaison à l'antigène. Les parties C-terminales constantes des chaînes lourdes forment la région Fc et contiennent le site de liaison aux récepteurs pour les IgE (FcεR). Deux types de récepteurs pour les IgE ont été identifiés : le récepteur de haute affinité (FcεRI) et le récepteur de faible affinité (FcεRII ou CD23). (Blanc, 2008)

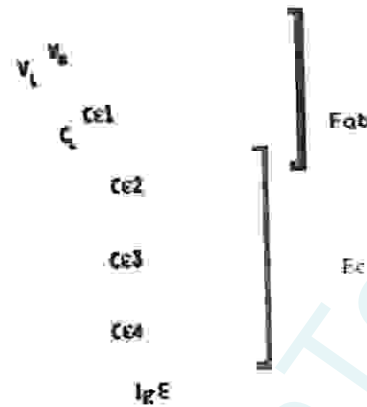


Figure 2 : Représentation schématique d'une immunoglobuline E (Blanc et, 2008)

4.1.2 Le récepteur de haute affinité pour les IgE (FcεRI)

Le FcεRI est abondamment exprimé à la surface des mastocytes et des basophiles. Malgré une concentration sérique peu élevée des IgE (100 ng/mL), elles occupent en permanence une proportion appréciable de ce récepteur du fait de la haute affinité de cette liaison. Le FcεRI est un complexe membranaire tétramérique composé d'une chaîne β, d'une chaîne α et d'un dimère de chaînes γ (figure 3). La chaîne α constitue le module de liaison du ligand IgE. Il s'agit d'une protéine transmembranaire formée d'une partie extracellulaire (Eα) constituée de deux domaines de type immunoglobulinique (D1 et D2), d'un segment transmembranaire et d'un court segment cytoplasmique. Outre le fait que le site de liaison à l'IgE est situé sur la partie Eα, cette sous-unité a également un rôle dans le processus de signalisation intracellulaire et dans l'expression du récepteur à la surface de la cellule. Les chaînes β et γ n'ont pas de rôle dans la liaison de l'IgE, mais elles représentent le module de signalisation du récepteur. La chaîne β est une protéine très hydrophobe, traversant quatre fois la membrane, dont les extrémités N- et C-terminales sont cytoplasmiques. Les chaînes γ sont des protéines transmembranaires dotées d'un court domaine extracellulaire et d'une région cytoplasmique relativement longue. Les parties cytoplasmiques C-terminales de la chaîne β et des chaînes γ contiennent des motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) nécessaires à l'activation cellulaire.

La partie cytoplasmique de la chaîne γ est essentielle à la transduction de ce signal tandis que la chaîne β a un rôle amplificateur de la signalisation via le Fc ϵ RI. Il a en effet été montré *in vitro*, dans des cellules transfectées par tout ou partie du récepteur, que la capacité du tétramère ($\alpha\beta\gamma_2$) à transmettre le signal d'activation est 3 à 5 fois plus importante que celle du trimère ($\alpha\gamma_2$). Ces résultats ont été confirmés à l'aide de souris dont le gène de la chaîne β a été désactivé. Une autre fonction de la chaîne β a également été décrite : l'introduction de la chaîne β dans des cellules exprimant le trimère $\alpha\gamma_2$ entraîne une augmentation significative des niveaux d'expression du Fc ϵ RI à la surface des cellules.

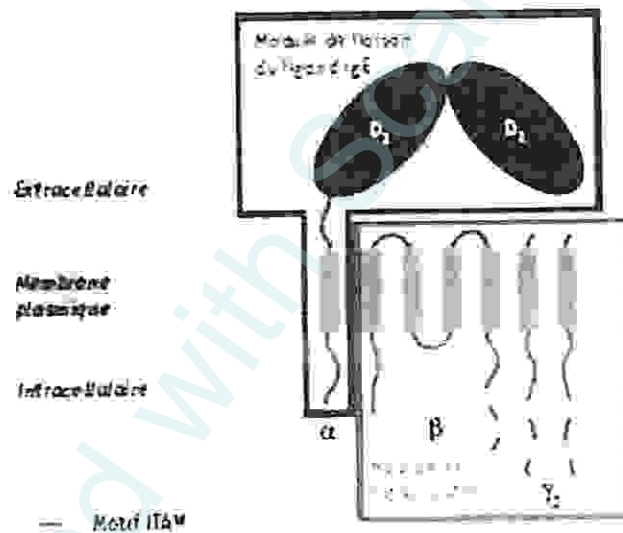


Figure 3: Représentation schématique du Fc ϵ RI (Blanc, 2008).

Alors que chez la souris le Fc ϵ RI n'est exprimé qu'à la surface des mastocytes et des basophiles, chez l'homme, il est distribué plus largement. De plus, le récepteur humain existe également sous la forme d'un trimère $\alpha\gamma_2$ sans chaîne β . Les mastocytes et les basophiles expriment le Fc ϵ RI sous ses deux formes tandis que la forme trimérique du Fc ϵ RI est exprimée par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans) ainsi que par les éosinophiles.

Le rôle de la chaîne β dans l'expression du Fc ϵ RI permet d'expliquer les différences de densité d'expression de surface du Fc ϵ RI *in vivo* entre les cellules qui n'ont pas cette chaîne β (monocytes et cellules dendritiques) et les cellules qui l'expriment (mastocytes et basophiles). L'expression du Fc ϵ RI a été également observée sur les plaquettes et sur les neutrophiles, sans qu'il ait été déterminé si le récepteur est exprimé à la surface de ces cellules sous sa forme trimérique ou tétramérique (Blanc, 2008).

4.1.3 La liaison de l'IgE au Fc ϵ RI

Le site de liaison du Fc ϵ RI à l'IgE est situé dans la partie extracellulaire de la chaîne α . Des études de mutagenèse dirigées sur l'IgE ont permis de localiser les sites de liaison de l'IgE au Fc ϵ RI dans le domaine C ϵ 3 et à la jonction C ϵ 2-C ϵ 3. La résolution de la structure du complexe Fc ϵ RI-IgE a ensuite permis de montrer que cette liaison implique deux sites distincts. Le premier site est situé dans le domaine de type immunoglobuline D2 et interagit avec l'un des deux domaines C ϵ 3 et l'une des jonctions C ϵ 2- C ϵ 3 de l'IgE. Le deuxième site se trouve au niveau de D2 et la jonction D1-D2, et interagit avec l'autre domaine C ϵ 3 de l'IgE. Les deux sites de liaison des IgE sont impliqués simultanément dans la liaison au Fc ϵ RI, chacun se liant sur un site distinct, ce qui rend impossible l'interaction avec un deuxième récepteur Fc ϵ RI. Ainsi, malgré la présence de deux sites de liaison au Fc ϵ RI présents sur les chaînes lourdes des IgE, la liaison IgE-Fc ϵ RI est monovalente. La forte affinité de la liaison IgE-Fc ϵ RI s'explique par la présence de ce double site de liaison, conférant à la liaison IgE-Fc ϵ RI une faible vitesse de dissociation. Des études cristallographiques et de dichroïsme circulaire ont montré qu'il y a un important changement de conformation de l'IgE lorsqu'elle se lie au Fc ϵ RI (figure 4) (Blanc, 2008).

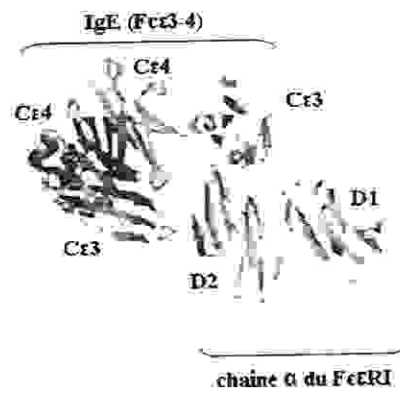


Figure 4 : Structure du complexe entre la partie Fcε3-4 de l'IgE et les domaines extracellulaires de la chaîne ε du FcεRI (Blanc, 2008).

4.1.4 La régulation de l'expression du FcεRI

Chez l'homme, l'IL-4, cytokine de type Th2, peut induire l'expression de la sous unité ε du FcεRI par les mastocytes et les CPA. L'expression du FcεRI à la surface des mastocytes, des basophiles, des monocytes, des éosinophiles et des cellules dendritiques est plus importante chez des sujets atopiques que chez des sujets normaux. Une corrélation entre le taux d'IgE sériques et l'expression du FcεRI à la surface des basophiles et des monocytes a par ailleurs été observée. En effet, les IgE agissent sur l'expression du FcεRI à la surface des mastocytes, basophiles, monocytes et cellules dendritiques. Cette régulation positive de l'expression du FcεRI, médiée par les IgE, entraîne une augmentation des fonctions effectrices des cellules telles que la dégranulation de médiateurs par les mastocytes ou la présentation IgE-dépendante des antigènes par les cellules dendritiques. Cette régulation est le résultat de la stabilisation par le ligand des récepteurs à la surface de la cellule, qui stoppe la dégradation des récepteurs exprimés à la surface tout en maintenant la synthèse basale. Il en résulte une accumulation progressive des récepteurs à la surface de la cellule (Blanc, 2008).

4.1.5 Le récepteur de faible affinité pour les IgE (FcεRII ou CD23)

Le CD23 est le second récepteur capable de lier des IgE avec toutefois une affinité plus faible que celle du FcεRI. C'est un homotrimère membranaire qui existe sous deux formes: CD23a et CD23b. La forme CD23a est constitutivement exprimée par les lymphocytes B. L'autre forme, CD23b, est induite par l'IL-4 sur les cellules T, les cellules de Langerhans, les monocytes, les macrophages et les éosinophiles. Le CD23 a une forte affinité pour le complexe immun IgE-antigène, mais une très faible affinité lorsque l'IgE n'est pas liée à son antigène. Il joue un rôle dans la production des IgE en participant à la présentation des antigènes et à la stimulation des lymphocytes T. Il joue également un rôle dans la génération de médiateurs de l'inflammation, notamment par les éosinophiles (Blanc, 2008).

4.2 Les cellules effectrices de l'allergie

4.2.1 Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Les CPA sont les cellules qui prennent en charge les antigènes et qui, après dégradation intracellulaire, les présentent à leur surface cellulaire sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Les CPA peuvent être des cellules dendritiques, des macrophages activés ou des lymphocytes B activés. Elles expriment les molécules de co-stimulation nécessaires à l'activation des cellules T auxiliaires. Les cellules dendritiques sont les seules capables d'initier une réponse immunitaire adaptative aux antigènes qu'elles présentent. Les cellules dendritiques appartiennent à trois populations différentes : les cellules de Langerhans (peau et épithéliums muqueux), les cellules dendritiques myéloïdes (tissus interstitiels, notamment le derme) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (organes lymphoïdes et sang) (Blanc, 2008).

4.2.2 Les lymphocytes T auxiliaires et T régulateurs

Les lymphocytes T, également appelés thymocytes ou cellules T, sont une catégorie de lymphocytes nécessaires au développement de la réponse immunitaire adaptative, spécifique de l'antigène. « T » est l'abréviation de thymus, l'organe dans lequel leur « éducation » s'achève. Les lymphocytes T auxiliaires (T helper ou Th) portent à leur surface un marqueur spécifique, le CD4. En 1986, Mosmann et coll. ont mis en évidence, chez la souris, deux sous populations de lymphocytes Th, dits Th1 et Th2. La différence entre ces sous populations repose sur la nature des cytokines sécrétées et le type de réponse générée. Les lymphocytes Th1 sont caractérisés par la sécrétion d'IL-2 et d'IFN- γ (interféron- γ) et sont impliqués dans la lutte contre les pathogènes intracellulaires, bactéries ou virus notamment. La notion de lymphocyte Th1-Th2 a par la suite été étendue à l'homme et les profils cytokiniques Th1 et Th2 ont depuis été affinés. La dichotomie Th1/Th2 n'est cependant pas aussi clairement établie chez l'homme. Certaines cytokines sont communes aux deux types de lymphocytes, comme l'IL-3 et le TNF- α (tumor necrosis factor α). Les lymphocytes Th1 sont caractérisés par la sécrétion d'IL-2, IFN- β et de TNF- α , sans IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 alors que les lymphocytes Th2 le sont par la sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et d'IL-13, sans IFN- γ et TNF- β . La dualité fonctionnelle des lymphocytes Th1 et Th2 est un concept qui a été largement utilisé pour expliquer la physiopathologie de certaines maladies comme les maladies allergiques attribuées à une réponse Th2 exacerbée, mais aussi les affections auto-immunes associées à une stimulation anormale de la réponse Th1. Les deux sous populations Th1 et Th2 dérivent d'un même précurseur, le lymphocyte T naïf (Th0), capable de sécréter toutes les cytokines de type 1 et 2. Lors d'un premier contact avec un antigène, de nombreux paramètres vont permettre l'orientation de la réponse immunitaire vers un phénotype particulier: nature et dose de l'antigène, site de la stimulation, nature des cellules présentatrices, fond génétique, environnement cytokinique, environnement bactérien/viral et type de réponse innée initiée. La densité d'antigènes présentés par la cellule présentatrice au lymphocyte T est également un facteur qui oriente la polarisation des lymphocytes Th0.

Une concentration élevée d'antigène à la surface de la cellule présentatrice induira plutôt une réponse de type Th1, alors qu'une concentration faible favorisera la réponse Th2. L'IL-12, via l'activation de STAT-4 (Signal Transducer and Activator of Transcription), est la cytokine de différenciation des lymphocytes Th1. L'IL-4, via l'activation de STAT-6, est la cytokine de différenciation des lymphocytes Th2. Il existe également une régulation réciproque négative entre les cellules Th1 et Th2 (figure 5). L'IFN- γ inhibe la prolifération des cellules Th2. A l'inverse, l'IL-4 et l'IL-10 produites par les lymphocytes Th2 inhibent la synthèse des cytokines par les cellules Th1 (Blanc, 2008)

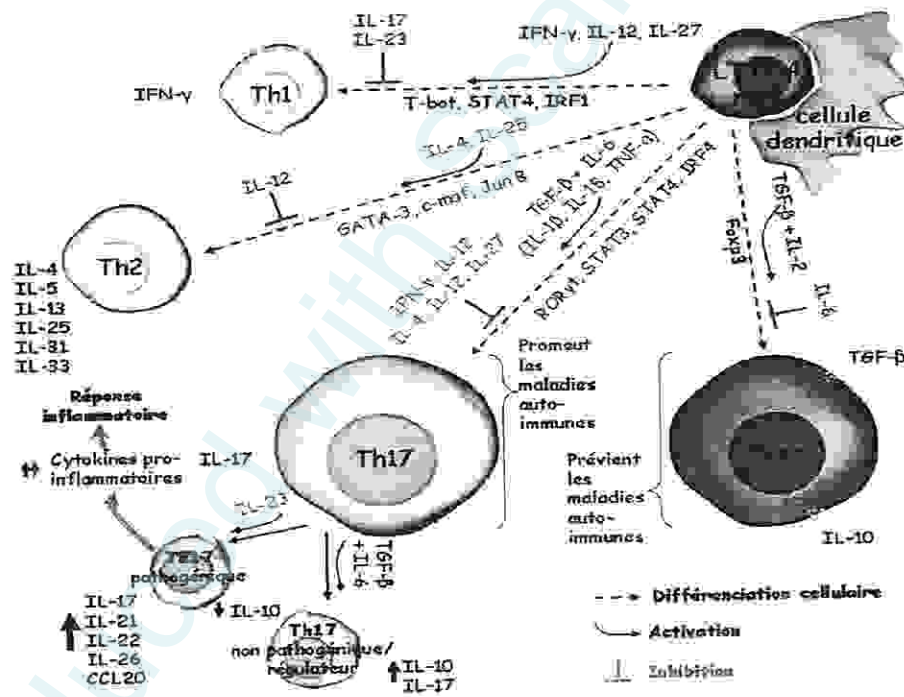


Figure 5 : Induction et régulation des cellules Th1/Th2/Th17 et T régulatrices (Blanc, 2008).

Des expériences plus récentes ont mis en évidence des mécanismes nouveaux qui perturbent le schéma du paradigme Th1/Th2. Des cellules T se différenciant en présence d'IL-6 et de TGF- β et sécrétant de l'IL-17, appelées Th17, ont récemment été mises en évidence. Elles joueraient un rôle dans de nombreuses pathologies auto-immunes mais également allergiques. Par ailleurs, le maintien de l'homéostasie de l'organisme nécessite la fine régulation des réponses immunitaires induites. Ce rôle incombe aux cellules dites régulatrices. Il s'agit de plusieurs types de cellules exprimant le CD4 : les cellules Th3, Tr1 et Treg. Les cellules Th3 sont notamment induites suite à l'administration orale d'antigène et exercent leur activité suppressive via la production de TGF- β . Les Tr1 sont induites en présence d'IL-10 et exercent leur activité suppressive via la production d'IL-10. Cette activité suppressive n'est pas dépendante du CMH et n'est pas spécifique de l'antigène. Un autre type de cellule exprimant le récepteur de l'IL-2 (CD25+) à leur membrane et le facteur intracellulaire de transcription Foxp3 ont également un effet régulateur. Ces cellules T régulatrices dites naturelles, ou Treg, se différencient sous l'effet du TGF- β et de l'IL-2. Elles agissent par contact direct avec d'autres cellules via le TGF- β lié à leurs membranes. Les cellules Treg naturelles expriment également les molécules CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) et GITR (Glucocorticoid Induced TNF Receptor) qui sont impliquées dans l'action immunosuppressive des Treg. *In fine*, les cellules régulatrices inhibent *in vitro* et *in vivo* la prolifération de tous les types de lymphocytes T CD4+ CD25-. Un défaut en cellules régulatrices serait donc à l'origine, du moins en partie, des pathologies liées aux cellules Th1 (autoimmunité) et Th2 (allergie) (Blanc, 2008).

4.2.3 Les lymphocytes B

Le récepteur d'antigène du lymphocyte B (BCR pour B cell receptor) reconnaît directement les antigènes natifs, en solution ou à la surface des CPA. Cette reconnaissance est le support de la spécificité de la réponse humorale. Un lymphocyte B donné synthétise des molécules d'immunoglobulines qui portent toutes le même paratope (site de liaison à l'épitope antigénique), mais l'affinité des anticorps produits augmente au cours de la réponse immunitaire (Blanc, 2008).

4.2.4 Les granulocytes

4.2.4.1 Les basophiles

Les basophiles sont des leucocytes (cellules sanguines de la lignée blanche) dont le noyau est en général formé de deux lobes. Ce sont les plus rares des granulocytes (0,5%). Se différenciant sous l'influence de l'IL-3, leur localisation est principalement sanguine. Leurs inclusions cytoplasmiques contiennent de nombreuses molécules chimiques, et en particulier histamine, sérotonine et héparine. Ils expriment fortement le FcεRI (30000 FcεRI / cellule) (Blanc, 2008).

4.2.4.2 Les mastocytes

Les mastocytes proviennent de la moelle osseuse à partir de précurseurs dépourvus de granulations cytoplasmiques. Lorsque les précurseurs des mastocytes migrent dans le tissu conjonctif ou le chorion des muqueuses, ils prolifèrent et des granules s'accumulent dans leur cytoplasme. Le mastocyte est la source de médiateurs vaso-actifs contenus dans ses granules cytoplasmiques. Ces granules contiennent de l'histamine, de l'héparine et des facteurs chimiotactiques pour attirer des monocytes, les neutrophiles et les éosinophiles circulant dans le sang vers le site d'activation mastocytaire. Les leucotriènes sont des substances vasoactives produites par les mastocytes. Les leucotriènes n'existent pas sous forme de granulations ; ils sont en fait libérés à partir de la membrane cellulaire des mastocytes comme métabolites de l'acide arachidonique. Il existe deux populations de mastocytes : des mastocytes des muqueuses (retrouvés essentiellement au niveau de l'intestin et des poumons) et des mastocytes du tissu conjonctif. (Figure 6)

Les mastocytes du tissu conjonctif diffèrent des mastocytes des muqueuses par le nombre et la taille de leurs granulations cytoplasmiques qui tendent à être plus abondantes dans les mastocytes conjonctifs. Bien que ces deux populations cellulaires aient le même précurseur, les caractéristiques structurales et fonctionnelles définitives des mastocytes dépendent de leur site de différenciation (muqueuse ou tissu conjonctif) (Kierszenbaum, 2006).

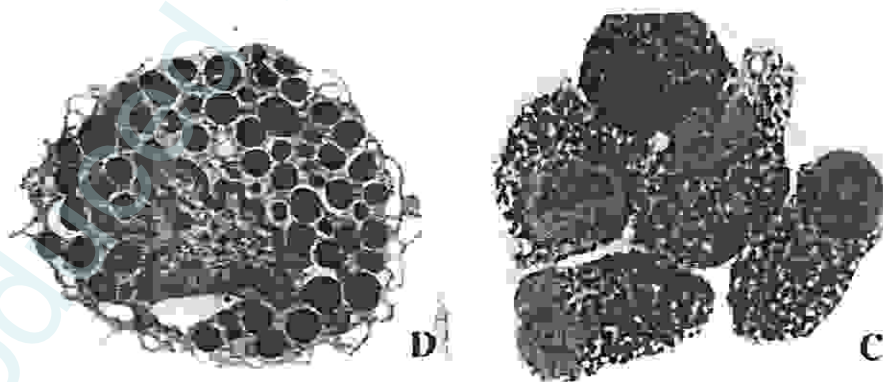


Figure 6 : Morphologie du mastocyte : d Microscopie électronique à transmission. c Coloration May-Grünwald-Giemsa. [1]

4.2.4.3 Les éosinophiles

Les éosinophiles sont des granulocytes dont les granules contiennent des protéines basiques, riches en arginine. Dans les coupes histologiques, ces protéines se colorent abondamment par l'éosine (figure 7). Normalement, une minorité d'éosinophiles circulent dans le sang. La plupart résident dans les tissus, plus particulièrement le tissu conjonctif situé immédiatement sous le revêtement épithélial des tractus respiratoire, gastro-intestinal et urogénital (Kierszenbaum, 2006).

L'éosinophile est produit dans la moelle osseuse hématopoïétique sous l'influence de diverses cytokines (IL-3, IL-4, IL-5 et GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor)). L'IL-5 et l'éotaxine apparaissent spécifiques de la lignée éosinophile dont elles stimulent la migration et la différenciation. En plus de la libération des médiateurs de l'inflammation, suite à l'activation par le complexe allergène-IgE se fixant sur des récepteurs de faible affinité FcεRII, les éosinophiles sont également source de cytokines, pouvant amplifier localement la réponse de type Th2 (Blanc, 2008).

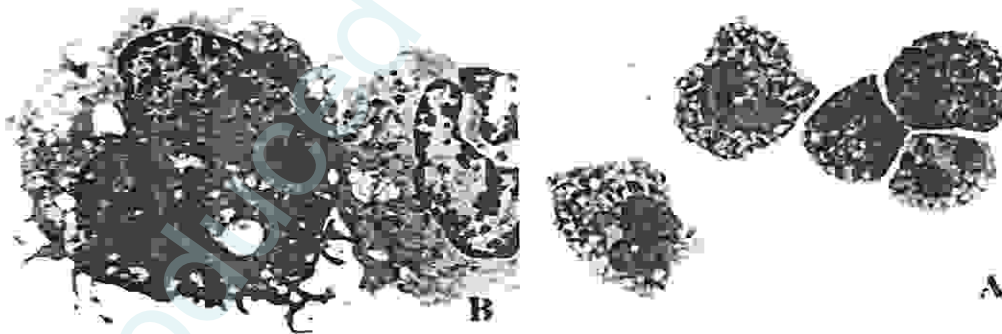


Figure 7 : les éosinophiles observés par Coloration May-Grünwald-Giemsa a. Microscopie électronique à transmission b.[1]

5. Les réactions allergiques

Ces réactions sont classées en quatre types, les types I, II et III dépendent des anticorps, seuls ou avec le complément, et parce qu'ils sont évidents en quelques minutes, sont appelés hypersensibilité immédiate. Le type IV est médié par les cellules T et par les cytokines qu'elles produisent lorsqu'elles sont activées. Comme cette réponse prend au moins un jour pour se développer, elle est appelée hypersensibilité retardée.

5.1 L'hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité immédiate est caractérisé par la production d'anticorps IgE contre des protéines étrangères qui sont répandues dans l'environnement, par exemple les pollens, les poils d'animaux ou les acariens de la poussière de maison. (Roitt et *al.*, 2002). Les réactions induites par les anticorps IgE ont deux caractéristiques essentielles : elles sont très rapides (immédiate) et très sensibles, pouvant être déclenchées par de très petites quantités d'allergène (Bach et Chatenoud, 2002). La forme la plus grave d'hypersensibilité immédiate est l'anaphylaxie, une réaction systémique qui est caractérisée par un œdème généralisé dans de nombreux tissus, notamment dans le larynx, et qui est accompagnée d'une chute artérielle (Abbas et Lichtman, 2009). On distingue plusieurs étapes dans le processus allergique : une phase de sensibilisation et une phase effectrice comprenant une réaction immédiate et parfois une réaction tardive (cas typique de l'asthme allergique) (Espinosa et Chillet, 2006).

5.1.1 La phase de sensibilisation

La phase de sensibilisation consiste en une réponse humorale adaptative contre des allergènes. La pénétration de l'allergène au niveau de la muqueuse est suivie de sa capture par des cellules dendritiques des muqueuses. Ces cellules migrent au niveau des organes lymphoïdes secondaires pour présenter l'antigène aux lymphocytes TCD4. L'activation des lymphocytes TCD4 conduit à la mise en place d'une réponse Th2, avec forte sécrétion d'IL-4 par les lymphocytes Th2.

Les lymphocytes Th2 activent des lymphocytes B spécifiques de l'allergène. La différenciation de lymphocytes B dans le centre germinatif se fait avec une commutation de classe vers les IgE. Cette réponse immunitaire contre l'allergène a généré, 7 à 15 jours après le contact, des IgE anti-allergène qui diffusent dans tout l'organisme des plasmocytes mémoire à IgE et des lymphocytes Th2 et B mémoire spécifiques de l'allergène.

Les IgE se fixent sur les récepteurs Fc aux IgE de forte affinité (RFcε1) des mastocytes, des granulocytes éosinophiles et basophiles. Cette fixation n'active pas les cellules, mais elles sont alors sensibilisées. Il faut noter que les IgE ainsi fixées sont stables pendant plusieurs mois alors que leur demi-vie dans le sang n'excède pas les 2 à 3 jours (Espinosa et Chillet, 2006)(figure8).

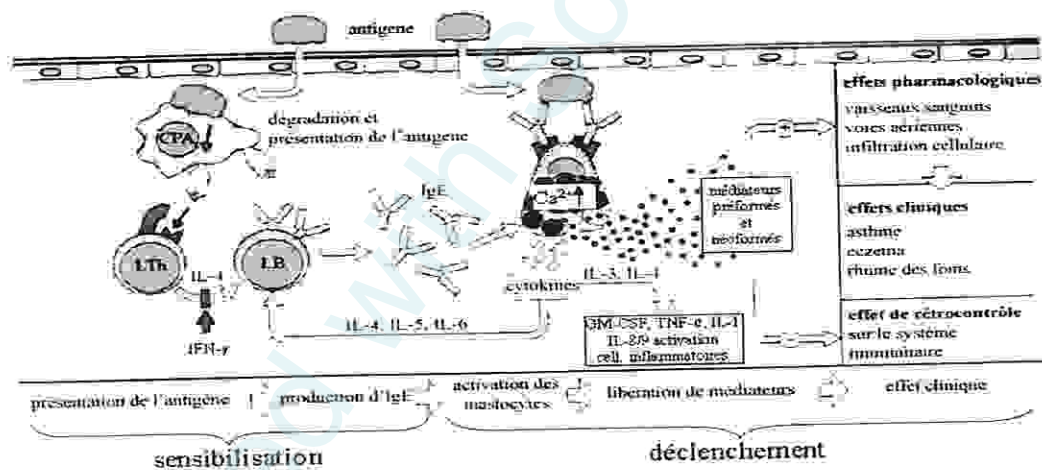


Figure 8 : Mécanisme de l'allergie immédiate IgE-dépendante (Blanc, 2008)

5.1.2 La phase de déclenchement

- le pontage des IgE et dégranulation des cellules effectrices

Suite à la seconde introduction de l'allergène dans l'organisme, il est reconnu par les IgE spécifiques liées aux cellules effectrices par le FcεRI. Le pontage des IgE par l'allergène multivalent, c'est-à-dire impliquant plusieurs épitopes différents, entraîne l'agrégation des FcεRI et provoque la phosphorylation des résidus tyrosines présents dans les motifs ITAM du récepteur. Il en résulte le recrutement d'autres effecteurs intracellulaires et la mise en place de multiples cascades de signalisation aboutissant finalement à la « dégranulation », c'est-à-dire la libération rapide du contenu des granules et à la synthèse et à la sécrétion de médiateurs lipidiques et de cytokines (figure, 9). Lors du déclenchement de la réaction allergique, on distingue deux phases. L'une est très rapide, spasmogène, et est principalement due aux effets immédiats de l'histamine libérée dont le mode d'action se situe au niveau des récepteurs H1 des vaisseaux et des bronches. L'autre phase est plus tardive et dépend des médiateurs lipidiques, des facteurs chimiotactiques et des cytokines produits par le mastocyte/basophile activé (Blanc, 2008).

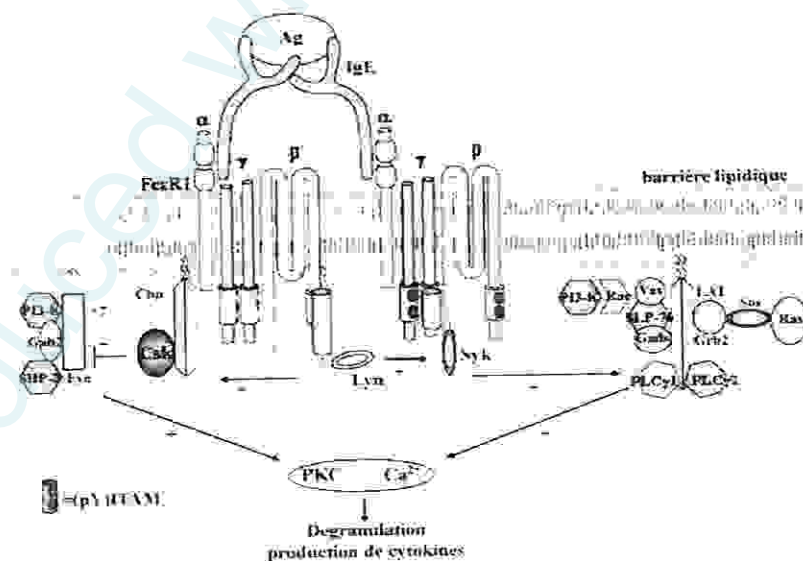


Figure 9 : Signalisation intracellulaire via le FcεRI aboutissant à la dégranulation des mastocytes et basophiles. (Blanc, 2008).

- La phase précoce

L'histamine, libérée dans les secondes qui suivent l'activation des mastocytes et/ou des basophiles, provoque la dilatation des petits vaisseaux sanguins, augmente la perméabilité vasculaire, et stimule la contraction transitoire des muscles lisses. Les protéases qui sont également libérées peuvent provoquer des lésions des tissus locaux. Des médiateurs néoformés suite à l'activation cellulaire sont également rapidement libérés. Ce sont essentiellement les métabolites de l'acide arachidonique qui comprennent la prostaglandine D2 (PGD2) et le leucotriène C4 (LTC4), et les produits issus de sa lyse (LTD4 et LTE4). Ces médiateurs stimulent la contraction prolongée des muscles lisses et augmentent la perméabilité vasculaire. Ils jouent également un rôle chimiotactique pour les cellules inflammatoires comme les éosinophiles (Blanc, 2008).

- la phase tardive

Les principaux leucocytes participant à cette réaction sont les éosinophiles, les neutrophiles, et lymphocytes Th2. Le TNF (*tumor necrosis factor*) et l'IL4 produits par les mastocytes favorisent une inflammation riche en neutrophiles et en éosinophiles. Les chimiokines produites par les mastocytes et les cellules épithéliales des tissus contribuent également au recrutement des leucocytes. Les éosinophiles et les neutrophiles libèrent des protéases, qui endommagent les tissus, tandis que les lymphocytes Th2 peuvent exacerber la réaction en produisant davantage de cytokines. Les éosinophiles sont des composants importants de nombreuses réactions allergiques et constituent une cause majeure des lésions tissulaires observées dans ce type de réactions. Ces cellules sont activées par une cytokine, l'IL-5, qui est produite par les lymphocytes Th2 et les mastocytes. Les cytokines exercent d'autres effets que le recrutement des leucocytes au cours des poussées allergiques. Par exemple, l'IL-13 agit sur les cellules épithéliales des voies respiratoires et stimule la sécrétion de mucus (Abbas et Lichtman, 2009). Cette réaction tardive ressemble à une réaction d'hypersensibilité retardée en raison de l'infiltration par des cellules T et des effets des cytokines. Cependant, la présence d'éosinophiles et de cellules Th2 à la phase tardive de la réponse allergique, leur absence dans les réactions d'hypersensibilité retardée, sont des caractéristiques distinctives (Roitt et al., 2002).

5.2 L'hypersensibilité de type II

L'hypersensibilité de type II se manifeste lorsque des anticorps IgM et surtout IgG se fixent sur des antigènes à la surface des cellules. Deux cas se présentent :

- sécrétion d'auto-anticorps contre des antigènes cellulaires
- sécrétion d'anticorps contre des cellules de non-soi greffées ou transfusées (allo-immunisation)

Les anticorps fixés à la surface des cellules déclenchent différents mécanismes :

1. les cellules NK qui fixent les anticorps à la surface des cellules par leur récepteur de faible affinité pour les IgG, RFcγIII (CD16), s'activent et lysent la cellule.
2. l'activation du complément par la voie classique (IgG et IgM) conduit à la lyse de la cellule par formation à sa surface du complexe d'attaque membranaire.
3. les macrophages ou les granulocytes neutrophiles phagocytent les cellules opsonisées par le complément ou par les IgG.
4. les granulocytes (notamment neutrophiles) activés par leurs RFcγI (CD64) qui fixent les IgG, libèrent leurs granules au contact de la cellule cible. Leur contenu, notamment enzymatique, conduit à la dégradation de la cellule cible et de la matrice extracellulaire. (Espinosa et Chillet, 2006).

5.3 L'hypersensibilité de type III

Des complexes immuns se forment chaque fois qu'un anticorps rencontre son antigène et sont en général éliminés par les cellules du système phagocytaire mononucléaire.

Parfois, les complexes peuvent persister et finir par se déposer dans différents tissus et organes. Ces dépôts entraînent des lésions dues à l'activation du complément et la mise en jeu de cellules effectrices. Ces lésions sont appelées réactions d'hypersensibilité de type III ou maladies à complexes immuns. Les sites de dépôt des complexes immuns sont en partie déterminés par la localisation de l'antigène dans les tissus et en partie par le mode de dépôt des complexes circulants (Male et al., 2007).

5.3.1 La réaction d'Arthus (réaction locale)

La réaction d'Arthus se manifeste lorsque nous sommes en contact avec un antigène contre lequel nous sommes immunisés (présence d'anticorps spécifiques dans le sang et de plasmocytes mémoire). La réaction se déroule en plusieurs étapes :

1. la pénétration de l'antigène au niveau de la peau ou d'une muqueuse induit la formation des complexes immuns localement.

2. ces complexes immuns formés par des IgG ou des IgM activent le complément par la voie classique : les complexes immuns se recouvrent de C3b et il y a production d'anaphylatoxines C3a et C5a.

3. les anaphylatoxines agissent sur les vaisseaux en favorisant le recrutement des granulocytes neutrophiles et des monocytes.

4. les granulocytes neutrophiles recrutés et les monocytes différenciés en macrophages s'activent au contact des complexes immuns (via les récepteurs au complément CR3, les récepteurs à C3a et C5a et les récepteurs RFc γ). Ils tentent de phagocyter tous les complexes immuns opsonisés, produisent des dérivés toxiques de l'oxygène, libèrent le contenu de leurs granules (enzymes lytiques qui provoquent des dommages tissulaires), puis produisent des cytokines inflammatoires. L'incapacité de phagocyter tous les complexes immuns conduit à une suractivation des phagocytes qui libèrent alors des quantités très importantes d'enzymes lytiques.

5. les anaphylatoxines recrutent les mastocytes tissulaires. Ces derniers sont activés par la fixation des complexes immuns sur leurs RFc γ III, libèrent le contenu de leurs granules et produisent des dérivés de l'acide arachidonique puis des cytokines.

Les symptômes de l'inflammation apparaissent localement au niveau du tissu 3 à 6 heures après la pénétration de l'antigène. Cette réaction d'Arthus se manifeste après des piqûres d'insectes chez des individus immunisés ou suite à l'inhalation de substances immunogènes (Espinosa et Chillet, 2006)

5.3.2 La réaction systémique

Lorsque les complexes immuns sont formés dans le sang, suite par exemple à l'injection de sérums lors de sérothérapie, des dépôts de complexes immuns se forment au contact des cellules endothéliales. Plusieurs phénomènes provoquent des lésions vasculaires :

1. les complexes immuns activent le complément, ils sont recouverts de C3b et activent les cellules endothéliales (via les récepteurs au complément et les récepteurs RFcγ).

2. Ces dernières expriment alors de molécules d'adhérence (P-selectine, ICAM-1) pour les leucocytes (notamment pour les granulocytes neutrophiles) et les plaquettes qui subissent margination. Les cellules endothéliales se contractent et laissent la lame basale et le conjonctif sous-jacent au contact du sang.

3. l'exposition du sous-endothélium conduit à l'activation des plaquettes et à leur agrégation. Il se produit une coagulation locale de sang, un thrombus (caillot sanguin) se forme.

4. les granulocytes neutrophiles infiltrent en masse le sous-endothélium et s'activent. Ils produisent des dérivés toxiques de l'oxygène et sécrètent le contenu de leurs granules qui endommagent le tissu (intima et média). Si la réaction est importante, le vaisseau peut être obstrué, il y a alors nécrose des tissus irrigués (Espínosa et Chillet, 2006).

5.4 L'hypersensibilité retardée (type IV)

L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée désigne un ensemble de réactions qui prennent plus de 12 h pour se développer et qui mettent en jeu des réactions à médiation cellulaire plutôt que des anticorps.

L'hypersensibilité de type retardé est une réponse inflammatoire dépendant des cellules T au cours de laquelle la stimulation des cellules T effectrices spécifiques d'un antigène mène à l'activation des macrophages et à une inflammation localisée et à un œdème tissulaire.

La réponse des cellules T peut être dirigée contre des agents exogènes, comme des antigènes microbiens, des substances chimiques sensibilisantes ou auto-antigènes.

Typiquement les cellules T sont sensibilisées à l'antigène étranger au cours de l'infection par le pathogène ou par absorption d'un agent sensibilisant lors d'un contact cutané.

Lorsqu'un individu sensibilisé est exposé ultérieurement à l'antigène exogène, injecté dans le derme ou appliqué sur l'épiderme, celui-ci induit le recrutement des cellules T spécifiques dans le site et le développement d'une réaction inflammatoire locale dans les 24-72 heures.

Si l'antigène étranger persiste dans les tissus, l'activation chronique des cellules T et des macrophages peut mener à la formation de granulomes et à des lésions tissulaires.

Si l'antigène appartient à un organe de l'individu lui-même, les cellules T autoréactives peuvent déclencher une inflammation cellulaire locale et une maladie auto-immune, comme le diabète de type I (Espinosa et Chillet, 2006).

6. Les tests allergologiques

6.1 Les tests cutanés

Le principal procédé diagnostique de l'allergie est le test cutané, la réponse étant une papule érythémateuse. La papule se forme suite à l'extravasation du sérum à partir des capillaires cutanés, ce qui est un effet direct de l'histamine. Elle s'accompagne également de prurit (autre effet direct de l'histamine) et d'une large plaque d'érythème, due à un réflexe axonal. Cette réponse cutanée se développe en 5-15 minutes et peut persister pendant 30 minutes ou plus. Dans le "prick test", on introduit 0.1 µl de l'extrait dans le derme au moyen d'une aiguille de calibre 25 ou une lancette. On peut aussi recourir à l'injection intradermique de 0.02-0.03 ml, mais vu le risque d'anaphylaxie, elle doit toujours être précédée d'un prick test, qui introduit ~200 fois moins d'extrait.

Les résultats des tests cutanés sont évalués par la dimension de la papule en comparaison d'un contrôle positif (histamine) et d'un contrôle négatif (solution saline). En général, une papule de 3x3 mm chez les enfants et de 4x4 mm chez les adultes est considérée comme une réponse positive au prick test. Un test cutané positif indique que le patient a des anticorps IgE spécifiques fixés à ses mastocytes cutanés. Ceci implique que la stimulation bronchique ou nasale sera également positive si l'on administre suffisamment d'antigène. Dans la plupart des cas (≈80 %) de test cutané positif, les anticorps IgE sont décelables dans le sérum. Cependant, les tests sanguins pour les anticorps IgE sont en général moins sensibles que les tests cutanés (Roitt et al., 2002).

6.2 Le patch test

L'infiltration cellulaire cutanée qui survient dans les 24 heures après application de l'allergène peut être étudiée de diverses manières : par injection intradermique locale ; par application sur la peau pendant 2 jours d'un tampon de gaze imprégné d'allergène ; ou par l'application d'une chambre contenant l'allergène sur une partie dénudée de la peau. La chambre cutanée permet un échantillonnage répété, alors que les deux autres techniques acquièrent des biopsies cutanées.

Dans le patch test, 10µg d'allergène sont appliqués sur un morceau de gaze de 2.5 cm², et la biopsie est effectuée après 24 ou 48 heures. Une réponse positive se manifeste par un eczéma, c'est-à-dire un aspect spongieux de l'épiderme (réaction eczémateuse typique) et un infiltrat cellulaire dans le derme. L'infiltrat cellulaire comprend des éosinophiles, de basophiles et des lymphocytes. Suite à la persistance locale de l'allergène (6jours), les éosinophiles locaux dégranulent.

La biopsie du site du patch test a montré également que des cellules T spécifiques d'allergène, par exemple des acariens, étaient présentes dans la peau après la stimulation antigénique. Certains groupes ont réussi à cloner les cellules T spécifiques de l'allergène à partir de la peau des patients eczémateux. Ce qui n'est jamais possible chez des individus normaux ou chez des patients allergique sans eczéma.

Les biopsies dans les sites de patch test ont aussi montré que les cellules de langerhans dans la peau des patients avec eczéma expriment le FcεL. Ainsi, ces cellules présentatrices d'antigène utilisant les anticorps IgE pour capter les allergènes et augmenter l'efficacité de la présentation antigénique (Roitt *et al.*, 2002).

6.3 La technique RAST

La technique RAST est une méthode radio-immunologique qui permet de dépister les IgE spécifiques d'un allergène donné. Elle consiste à mettre en contact un échantillon de sérum avec divers allergènes radiomarqués. Si des anticorps sont présents, ils se combineront avec les allergènes. Après centrifugation, on décèle par essai radio-immunologique les IgE combinés. On compare ensuite les résultats obtenus avec les valeurs témoins. Outre qu'elle permet de dépister les allergènes, la technique RAST indique quelle est la quantité d'allergène nécessaire pour provoquer une réaction allergique. On note les résultats sur une échelle de 0 à 5. Tout résultat égal ou supérieur à 2 est considéré comme significatif. Par rapport aux autres épreuves, la technique RAST offre surtout les avantages suivants : réduction de risque de réaction généralisée, stabilité des antigènes et absence d'interaction médicamenteuse.

Elle comporte toute fois des inconvénients ; le choix des allergènes est limité, sa sensibilité est moins grande que celle des tests cutanés intradermiques, les résultats ne sont pas connus immédiatement et le technique est coûteuse (Smeltzer et Bare, 2006).

7. l'allergie aux acariens

7.1 La présentation des acariens

Les acariens, comme les araignées ou les scorpions, font partie de l'embranchement des arthropodes appartenant à la classe des arachnides. Ils possèdent quatre paires de pattes, une paire de chélicères (crochets situés en avant de la bouche), ils sont dépourvus d'antennes et de mandibules, leurs corps est compact et fait apparaître le sillon central comme seule trace de segmentation (figure 10).

Leur taille varie de 200 à 300 microns de longueur (0.25 à 0.33 mm pour les acariens de la poussière). Leur corps est de couleur translucide et composé de 70 à 75% d'eau. L'acarien a besoin de maintenir ce taux pour se reproduire. Comme il ne boit pas d'eau, il absorbe de la vapeur d'eau, autrement dit de l'humidité (Thibault, 2003).

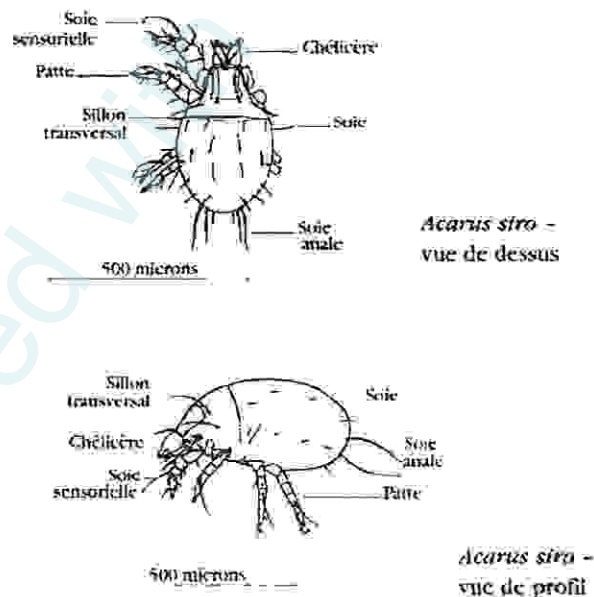


Figure 10 : la morphologie des acariens (Thibault, 2003)

7.2 La durée de vie

Dans la poussière de maison, les acariens vivent de 60 à 120 jours selon les conditions d'environnement, de 4 à 11 jours si l'humidité et la température sont respectivement inférieures à 50 % et à 25 °C. La forme larvaire dormante de l'acarien se loge dans la moindre cavité où elle peut survivre pendant des mois à une faible humidité. Elle se réactive pour devenir adulte dès que les conditions redeviennent optimales pour son évolution. Elle est de ce fait particulièrement difficile à éradiquer.

Leur capacité de reproduction est importante car, au cours de leur existence, les femelles libèrent de 20 à 40 œufs lors de chaque ponte qui a lieu toutes les trois semaines. Les acariens se reproduisent toute l'année (Thibault, 2003).

Le cycle reproductif des acariens atteint son maximum en fin d'été - début d'automne, en rapport avec les conditions de chaleur et d'humidité optimales (Dutau, 2002).

7.3 L'habitat

Les acariens présents dans la poussière de maison vivent en particulier dans les endroits où ils trouvent leur nourriture, c'est-à-dire des lieux de repos de l'homme. Leurs meilleurs repaires sont la chambre à coucher (pièces de literie, matelas, oreillers...), les moquettes, les rideaux, les peluches.

La literie est leur habitat de prédilection ; si le lit n'est pas aéré ni passé régulièrement à l'aspirateur, ils y trouvent les conditions optimales pour leur multiplication (température de 20 à 25 °C, humidité relative comprise entre 70 et 75 %, nourriture). A partir de 1500 m d'altitude, on ne trouve plus d'acariens de la poussière (Thibault, 2003).

7.4 La nourriture

Les acariens de la poussière de maison *Dermatophagoïdes Pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes Farinae* se nourrissent de squames humaines ou animales (peaux mortes), de cheveux, de poils, de plumes, de débris d'ongles, de débris alimentaires, de moisissures ...

Un être humain perd, en moyenne, 1,5 gramme de squames ce qui suffit à nourrir environ 100 000 acariens [5].

7.5 Les espèces allergisantes

Si un acarien est inoffensif pour l'homme et écologiquement utile, certaines particules (carapace, déjections, sécrétions, salives) qu'il produit, très volatiles, envahissent l'air ambiant et peuvent provoquer des réactions allergiques. Seules quelques espèces d'acariens sont allergisantes : *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Dermatophagoides microceras*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Euroglyphus maynei*. Et, particulièrement :

- *Dermatophagoides pteronyssinus*

Découverts en 1897, ils constituent l'espèce la plus répandue. La taille d'un adulte varie de 350 μm pour la femelle à 285 μm pour le mâle. Leur durée de vie moyenne est comprise entre 60 et 80 jours. Le développement du *Dermatophagoïde pteronyssinus* dure 30 jours ; la femelle pond jusqu'à 120 œufs au cours de sa vie [6].

- *Dermatophagoides farinae*

Découverts en 1961, ils représentent la seconde espèce par leur abondance. *Dermatophagoides farinae* affectionne les tapis et tentures. Le mâle adulte peut atteindre 260 μm à 360 μm et la femelle 360 à 400 μm . Leur cycle de développement s'étend sur 35 jours et leur durée de vie avoisine les 70 jours. Une femelle pond jusqu'à 80 œufs dans sa vie [6].

- *Blomia tropicalis*

Découvert en 1973, le *Blomia tropicalis* est répandu dans les régions tropicales et subtropicales où il profite de conditions climatiques favorables. La taille d'un adulte varie de 320 μm à 460 μm pour la femelle et 246 μm à 405 μm pour le mâle. Il devient adulte en une vingtaine de jours et sa durée de vie moyenne est de 58 jours, pendant lesquels la femelle pond jusqu'à 28 œufs.

Le *Blomia tropicalis* appartient au groupe des acariens non-pyroglyphides ou acariens de stockage. Si on a longtemps pensé que ces acariens de stockage se rencontraient d'abord en milieu agricole, ils sont aujourd'hui considérés comme l'un des principaux constituants de la poussière de maison.

Il est prouvé scientifiquement que la responsabilité de *Blomia tropicalis* dans la survenue de symptômes allergiques est croissante dans le monde. Il peut être la cause de rhinite et d'asthme, parfois sévère.

Blomia tropicalis présente des allergènes spécifiques d'espèce mais une faible réactivité croisée avec les autres acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*...) [6].

7.6 Les allergènes des acariens

Les allergènes des acariens appartiennent à 7 groupes numérotés de 1 à 7. Les éléments de nomenclature sont "Der" pour *Dermatophagoides*, "p" pour *pteronyssinus* et "f" pour *farinae* (Dutau, 2002).

Chez l'homme, on considère que les allergènes les plus puissants des *Dermatophagoides* sont contenus dans la membrane qui entoure leurs fèces. Les allergènes majeurs pour l'homme sont classés en quatre groupes. Les principaux sont ceux des groupes 1, Der p1, et Der f1, et 2, Der p2 et Der f2. Les allergènes de groupe 1, d'un poids environ 25 KD sont thermosensibles et excrétés dans les fèces des acariens. Ils possèdent une similitude structurale importante (85% de communauté antigénique). Les antigènes du groupe 2, d'un poids moléculaire inférieur 14 KD et thermostables sont des antigènes corporels (Prélaud, 2008).

7.7 L'hypersensibilité aux acariens

Dans le courant des années 60, une équipe de chercheurs dirigée par le professeur Voorhorst découvrit que, plus que les acariens eux-mêmes, ce sont les protéines qu'ils sécrètent dans leurs fèces qui sont à l'origine de la réaction allergique. Ce fait établi, il ne «restait plus qu'à» identifier ces protéines et à en déterminer les propriétés allergéniques.

Lorsque l'homme inspire, ces pneumallergènes pénètrent dans l'organisme par les voies respiratoires. S'ensuit alors la reconnaissance des corps étrangers par les lymphocytes, les principaux soldats de la défense immunitaire.

Si chez une personne non sensible aux acariens, l'élimination des corps étrangers se déroulera calmement et passera totalement inaperçue, chez les personnes allergiques, le système immunitaire surestime la nocivité de ces corps étrangers et déclenche une réaction d'hypersensibilité inappropriée avec la production d'anticorps IgE, connus pour leur participation dans ce type d'allergie. Ces immunoglobulines enclencheront ensuite, à chaque contact avec la (les) protéine(s) provenant de l'acarien, la production d'histamine, un médiateur chimique responsable des symptômes observés en cas d'allergie [7].

7.7.1 La capture de l'allergène

Au niveau des voies aériennes, les cellules dendritiques sont à un état de différenciation immature, caractérisé par une forte capacité d'internalisation des antigènes, mais une faible capacité de stimulation des lymphocytes T. La capture et l'internalisation des antigènes par les cellules dendritiques immatures peuvent emprunter trois voies principales

- la macropinocytose qui permet l'internalisation d'antigènes solubles,
- l'endocytose médiée par différents récepteurs tels que les récepteurs lectiniques de type C, les Fc α récepteurs, Fc γ récepteurs et les Toll-récepteurs ;
- La phagocytose qui permet l'internalisation d'antigènes particuliers.

Concernant les cellules dendritiques des voies aériennes, seuls les mécanismes d'endocytose médiée par le récepteur au mannose et la macropinocytose ont pu être clairement identifiés (Deslee et *al.*, 2004).

7.7.2 La présentation de l'allergène

Après internalisation par les cellules dendritiques, l'antigène est dégradé au sein des compartiments intracellulaires tels que les endosomes et les lysosomes. Les fragments peptidiques de l'antigène sont alors couplés avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMHII) et présentés à la surface des cellules dendritiques. L'internalisation de l'antigène par les cellules dendritiques entraîne également une maturation des cellules dendritiques qui acquièrent la capacité de migrer des tissus périphériques vers les ganglions lymphatiques, où elles vont pouvoir stimuler les lymphocytes T par interaction entre le fragment peptidique présenté par le CMH II et le récepteur T des lymphocytes T CD4+ spécifiques de l'antigène. Un second signal est transmis aux lymphocytes T par les molécules de costimulation exprimées par les cellules dendritiques (CD80, CD86, CD40, B7-RP1, OX40L) qui interagissent avec leurs ligands (CD28, CD154, ICOS et OX40, respectivement) exprimés à la surface des lymphocytes T. Ce second signal est fondamental pour entraîner une stimulation efficace des lymphocytes T (Deslee et *al.*, 2004).

8. L'immunothérapie spécifique

L'immunothérapie spécifique (ou désensibilisation) consiste à injecter à intervalles réguliers, progressivement plus longs, des doses croissantes d'un extrait allergénique jusqu'à accéder à une dose maximale, dite dose d'entretien, répétée mensuellement (en général) pendant une durée totale moyenne de 3 ans (5 ans pour les venins d'hyménoptères).

L'indication élective d'une désensibilisation est l'ensemble des allergies respiratoires IgE-dépendantes hormis les allergies alimentaires et, de façon plus générale, l'allergie médiée par des IgE spécifiques, vis-à-vis d'allergènes protéique, comme l'allergie aux hyménoptères (Moneret-vautrin, et *al.*, 1994).

Les patients reçoivent une série d'injection de l'allergène, la dose initiale, très faible, étant suivie d'une augmentation progressive. Ce schéma d'immunisation peut convertir graduellement la réponse des cellules Th2 produisant l'IgE en réponse Th1 qui arrête la synthèse d'IgE. Cependant, ces injections comportent un risque sérieux d'anaphylaxie.

En effet, le patient est systématiquement exposé à l'allergène vis-à-vis duquel il est sensibilisé. Pour cette raison, ce traitement doit être appliqué sous un contrôle strict qui doit permettre de détecter chez le patient tout signe précoce d'une anaphylaxie systémique et d'injecter, si nécessaire, l'épinéphrine.

Une forme plus récente de désensibilisation consiste à vacciner les patients avec des peptides dérivés de l'allergène et dont on sait qu'ils sont présentés par les molécules HLA de classe II aux cellules Th2 CD4. L'objectif de cette manipulation est d'induire un état d'anergie dans les cellules T spécifiques de l'allergène *in vivo* en diminuant l'expression du complexe CD3-TcR à la surface des cellules Th2. en principe, l'avantage de cette méthode par rapport à la méthode précédente est que l'anaphylaxie ne peut être déclenchée puisque seule la forme

native de la protéine allergénique et non le peptide vaccinal est en mesure d'interagir avec les anticorps IgE spécifiques. Ce qui complique l'application de ce type de traitement, c'est le polymorphisme des molécules HLA de classe II qui déterminent la nature du peptide pouvant

être présenté par chaque individu. Tout vaccin applicable à l'ensemble de la population humaine doit comporter des peptides différents en quantité suffisante pour que la réponse anergique qu'on cherche à obtenir soit obtenue quelle que soit la nature des molécules HLA de classe II. L'alternative de ce procédé serait de produire des vaccins sur mesure, en utilisant des peptides sélectionnés en fonction des molécules HLA de classe II des patients (Parham, 2003).

9. Les mesures d'éviction

Il est essentiel de localiser les foyers d'acariens afin d'éviter des dépenses inutiles et de remédier efficacement au problème (exemple : il est inutile de changer du matelas lorsqu'en fait, seul le fauteuil est contaminé).

Néanmoins, quelques mesures de base peuvent empêcher la colonisation de l'habitat par les acariens, ou diminuer le stock d'allergènes présents dans l'environnement :

- Réduire l'humidité, ne pas utiliser d'humidificateur, contrôler la température (20° C max) et surtout ventiler correctement le local en hiver. Les acariens ne survivent pas en dessous de 45% d'humidité relative.
- Limiter la présence de poussière en nettoyant le plus possible avec un chiffon légèrement humidifié ou avec un aspirateur afin de limiter la remise en suspension d'allergènes dans l'air.
- Éliminer le mobilier contaminé.
- Nettoyer les textiles pendant une heure à 60°.
- Nettoyer régulièrement la literie (aspirer, changer les draps, aérer)
- Utilisation éventuelle de housse anti-acariens
- Il est conseillé de placer les peluches dans un sac en plastique au congélateur pendant 24 ou 48 heures afin de tuer tous les acariens. Après avoir sorti le sac du congélateur, attendre un petit quart d'heure avant d'en sortir les peluches. Les peluches seront ensuite passées à l'aspirateur pour en extraire si possible les acariens morts. En effet, même les cadavres d'acariens sont allergènes.
- Éviter les tapis, les peluches, les bibliothèques non fermés. L'accumulation de bibelots, les canapés ou fauteuils en tissu ainsi que les revêtements muraux avec aspérités.
- Disposer de placards fermés pour ranger les vêtements (Roulet, 2004).

10. L'objectif de travail

1. Détermination des paramètres immunologiques chez les patients allergiques
2. Extraction des allergènes alimentaires et détermination de leur PH isoélectrique.

II . MATERIEL ET METHODES

Produced with Scantopdf

1. Détermination des paramètres immunologiques chez les patients allergiques

1.1 Matériel

Cellule de Malassez.

Lames et Lamelles.

Microscope optique (Zeiss Axiostar plus 1169-149).

Micropipette de 1000 µl et 50 µl.

Seringues.

Tubes citrates.

1.2 Réactifs

Giemsa liquide (dilué au 1 /10)..... (4ml)

Méthanol (70%).....(10ml)

Sérum salé (9%).....(100ml)

Huile de vaseline.

1.3 Méthode d'analyse

1.3.1 Prélèvement

Il se réalise par ponction veineuse franche, chez un sujet qui n'est pas à jeun.

Le prélèvement se réalise sur tube contenant un anticoagulant comme le citrate.

1.3.2 Frottis sanguin

Le comptage des éléments figurés du sang est réalisée par l'étalement d'une goutte du sang sur une lame de verre, fixation et puis coloration au Giemsa est réalisé comme suit :

1. **Fixation** : la lame est placée sur un support horizontal. On verse sur la lame des gouttes de méthanol de façon à recouvrir complètement le frottis. On laisse agir 5 minutes.
2. **Coloration** : on ajoute de Giemsa dilué (1/3), et on laisse agir pendant 8 minutes, puis on rince avec l'eau distillée.
3. **Séchage** : on laisse sécher la lame à l'air, puis ajoute l'huile de vaseline.
4. **Comptage au microscope**

1.3.3 Comptage des globules rouges

1 ml de sérum salé à 5 μ l de sang. On a met la cellule de malassez sous le microscope pour régler le quadrillage. Puis, on met une goutte de solution dans l'espace entre la cellule et la lamelle. On laisse les cellules sédimentent. Après, on fait le comptage des cellules.

2- Extraction des protéines des allergènes

2.1 Matière première

La matière première regroupe : le blé, l'orge qui ont été achetés des magasins d'alimentation générale, et le lait de vache qui a été ramené d'un agriculteur de la commune de Hammam Debagh (Ain Reghba, Nord Ouest de Guelma).

2.2 Appareillages

En plus de la verrerie ordinaire de laboratoire, nous avons utilisés l'appareillage suivant :

Agitateur.....	(ISO, 9002, certificate number : 36664)
Bain marie.....	(Mettler)
Balance de mesure.....	(EP 214)
Centrifugeuse.....	(Sigma, Max : 15000T/min)
pH mètre.....	(HANNA pH 209)

2.3 Réactifs

Les réactifs utilisés pour la réalisation des manipulations sont :

Eau distillée	
Acide chlorhydrique (0,5N).....	(5ml)
Ethanol (70%).....	(332ml)
Hydroxyde de sodium (NaOH, 0,1N).....	(45ml)
Sulfate de sodium (M = 142,04 g/mol).....	(150g)

2.4 Méthodes d'analyses

Les expériences ont été répétées 3 fois pour chaque échantillon.

2.4.1 Extraction des protéines d'origine végétale

2.4.1.1 Extraction des protéines de blé

2.4.1.1.1 Les gliadines

50 g de blé broyé sont ajoutés à 500 ml de NaCl 0,5N. La solution est agitée pendant 2 heures et centrifugé à 3000 Tours/minutes pendant une demi-heure, 250 ml de NaCl (0,5N) sont ajoutée au culot recueilli. La solution est agitée pendant 1 heure et centrifugé à 3000 Tours/minutes pendant 30 minutes. Au résidu contenant les gliadine est ajouté 150 ml d'éthanol 70%, agiter pendant 2 heures et centrifugé à 3000 Tours/minutes pendant 15 minutes, le solution doit contenir les gliadines solubles (Souiki, 2000).

2.4.1.2 Extraction des protéines de l'orge

2.4.1.2.1 Les hordéines

Nous avons utilisés le même procédé d'extraction que celui des gliadines.

2.4.2 Extraction des protéines d'origine animale

2.4.2.1 Extraction des protéines de lait de vache

2.4.2.1.1 La β -lactoglobuline

A 250 ml de lait de vache frais chauffé jusqu'à 40°C sont ajoutés 50g de Na_2SO_4 . Après dissolution du sel et lorsque la température descend à 25°C la solution est filtrée. Le filtrat contient des lactalbumines. A 150 ml du filtrat sont ajoutés 1,5ml de l'acide chlorhydrique concentré en agitant énergiquement. A pH au voisinage de 2 la β -lactoglobuline reste en solution. Le précipité et la β -lactoglobuline sont séparés par centrifugation à 2000 Tours/minutes pendant 15 minutes, peu de β -lactoglobuline est dissout dans 15ml de NaOH dilué le volume finale doit être 1/10 du filtrat. Le pH de la solution est ramené à 3,5 avec de l'acide chlorhydrique 0,1N. La β -lactoglobuline qui reste en solution est récupérée par centrifugation à 2000 Tours/minutes pendant 15 minutes.

III. RESULTATS ET DISCUSSION

1- Détermination des paramètres immunologiques chez les patients allergiques

Résultats

Le cas N° 1 : il s'agit d'une jeune fille âgée de 26 ans (taille 1,65 m et poids 54 Kg) qui souffre d'une allergie respiratoire (aux acariens et aux pollens).

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : les analyses hématologiques du premier cas

cellules	Basophiles	éosinophiles	Lymphocytes	Monocytes	Neutrophiles	Globules rouges
nombre	15 %	7 %	21 %	7 %	50 %	$2,92 \times 10^6/\text{mm}^3$

Le cas N° 2 : il s'agit d'une jeune fille de 25 ans (taille 1,60 m et poids 60 Kg) qui souffrir d'une allergie respiratoire (aux acariens). Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : les analyses hématologiques du deuxième cas

Cellules	Basophiles	éosinophiles	Lymphocytes	Monocytes	Neutrophiles	Globules rouges
nombre	21 %	8 %	40 %	8 %	24 %	$4,3 \times 10^6/\text{mm}^3$

Discussion

Dans notre travail, Les résultats obtenus montrent une augmentation du nombre des basophiles et des éosinophiles chez les deux cas cela est du à une hyperproduction de ces leucocytes. En effet, à l'état normal les basophiles ne représentent que 1 %, alors que les éosinophiles représentent 2 à 5 % des leucocytes circulants.

Commençant par le premier cas, le nombre des globules rouges ($2,92 \times 10^6/\text{mm}^3$) indique la présence d'une anémie importante et qu'on s'est pas la cause exacte.

Le taux des leucocytes est normal pour les neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes. Cependant, on remarque une augmentation du nombre des basophiles et éosinophiles (15 %, 7% respectivement) qui ce qui confirme l'existence d'une allergie.

Concernant le deuxième cas, le nombre des globules rouges est normal ($4,3 \times 10^6/\text{mm}^3$). Le pourcentage des lymphocytes et monocytes est normale également et qui représente respectivement 40 %, 8 %. On remarque un taux bas des neutrophiles (24 %) par rapport aux valeurs normales (50 - 80 %), et qu'on ignore la cause exacte de cette chute. Une augmentation du nombre des basophiles et des éosinophiles a été observée, cela est du à la présence d'un état d'allergie.

2- Détermination du pHi des Allergènes Alimentaires

Résultats

Les gliadines de blé

Les résultats obtenus de l'extraction des gliadines du blé sont représentés dans les figures (11 à 13).

Les valeurs de pH des gliadines de blé se trouvent dans l'intervalle [5,43 à 6,56] avec une moyenne de $6,04 \pm 0,41$. Le pH isoélectrique est compris entre [3,17 à 4,29] avec une moyenne de $3,88 \pm 0,47$.

Dans une quantité initiale de 50 g de blé broyé, la masse des gliadines récupérée varie de 1,08 à 8,81 g avec une moyenne de $4,90 \pm 2,60$.

Les hordéines de l'orge

Les résultats de l'extraction des hordéines de l'orge sont illustrés dans les figures (14 à 16).

Pour les hordéines de l'orge, les valeurs de pH se varient entre 5,27 à 6,12 avec une moyenne de $6,56 \pm 0,33$ dont le pHi est trouvé dans l'intervalle [3,30 à 4,39] avec une moyenne de $3,73 \pm 0,43$.

La masse des hordéines récupérée à partir de 50 g de l'orge varie entre 0,16 à 1,48 g avec une moyenne de $0,89 \pm 0,5$.

La β -lactoglobuline du lait de vache

Nos résultats de l'extraction de la β -lactoglobuline sont représentés respectivement dans les figures (17, 18, 19 et 20).

En ce qui concerne la β -lactoglobuline, les valeurs de pH sont comprises entre 5,92 et 6,14 avec une moyenne de $6,00 \pm 0,08$. Pour le pHi, les valeurs varient entre [3,42 à 3,75] avec une moyenne $3,75 \pm 0,1$.

Dans un volume initial de 250 ml de lait de vache, le volume du lactosérum varie de 195,8 ml à 230 ml avec une moyenne de $213,33 \pm 11,96$ ml.

La quantité de la β -lactoglobuline récupérée du lait de vache varient de 1,10 à 1,17 g avec une moyenne de $1,16 \pm 0,04$.

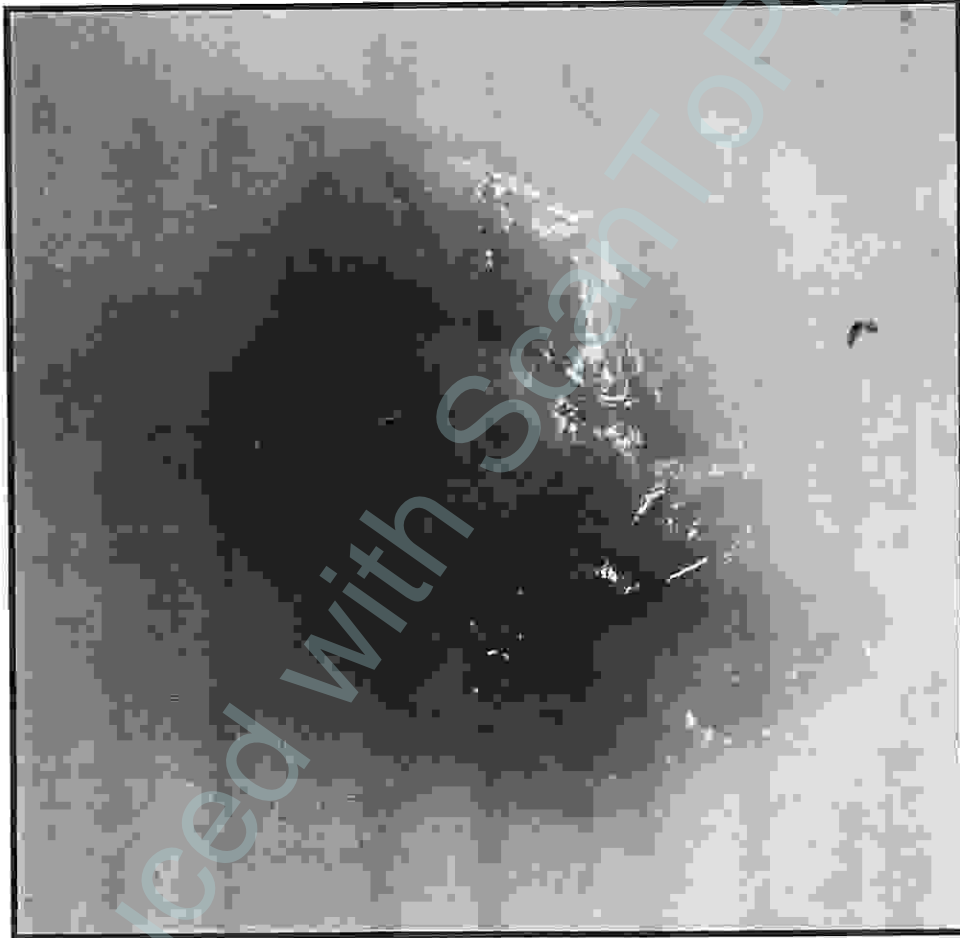


Figure 11 : Les gliadines de blé.

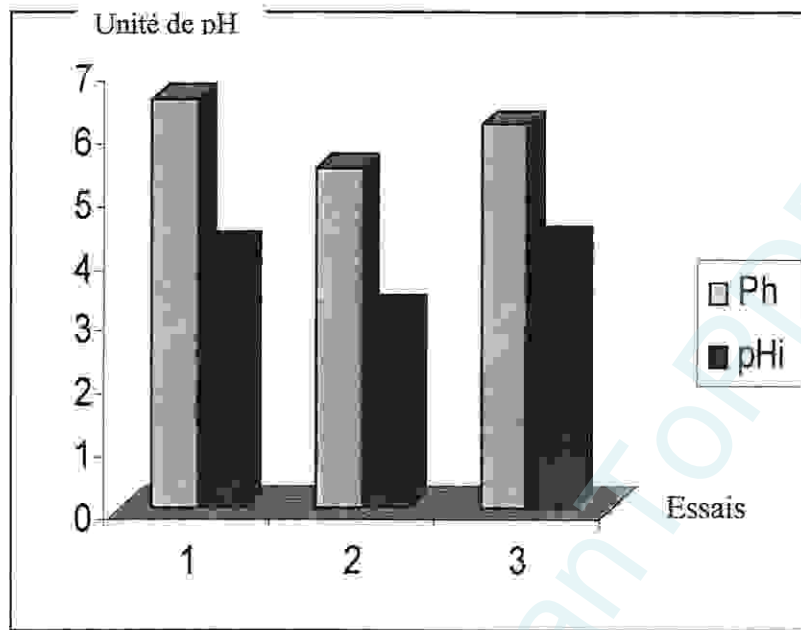


Figure 12 : Les variations des pH et pHi des trois essais des gliadines du blé.

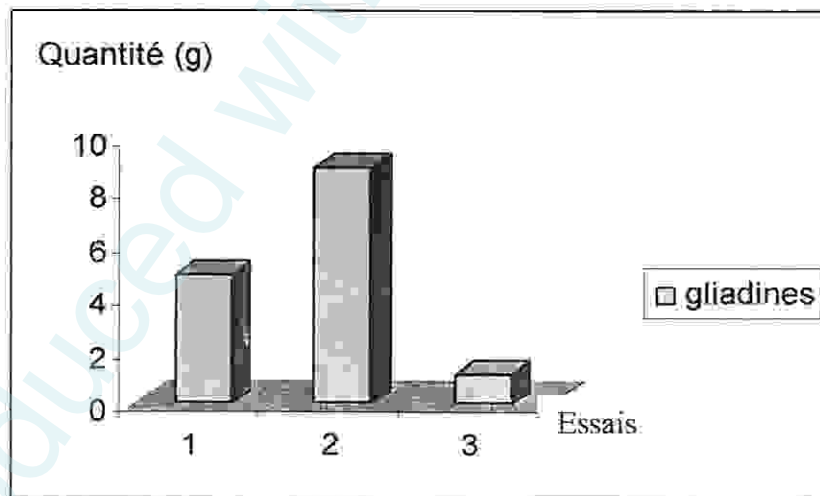


Figure 13 : Les variations de la quantité des trois essais des gliadines de blé.

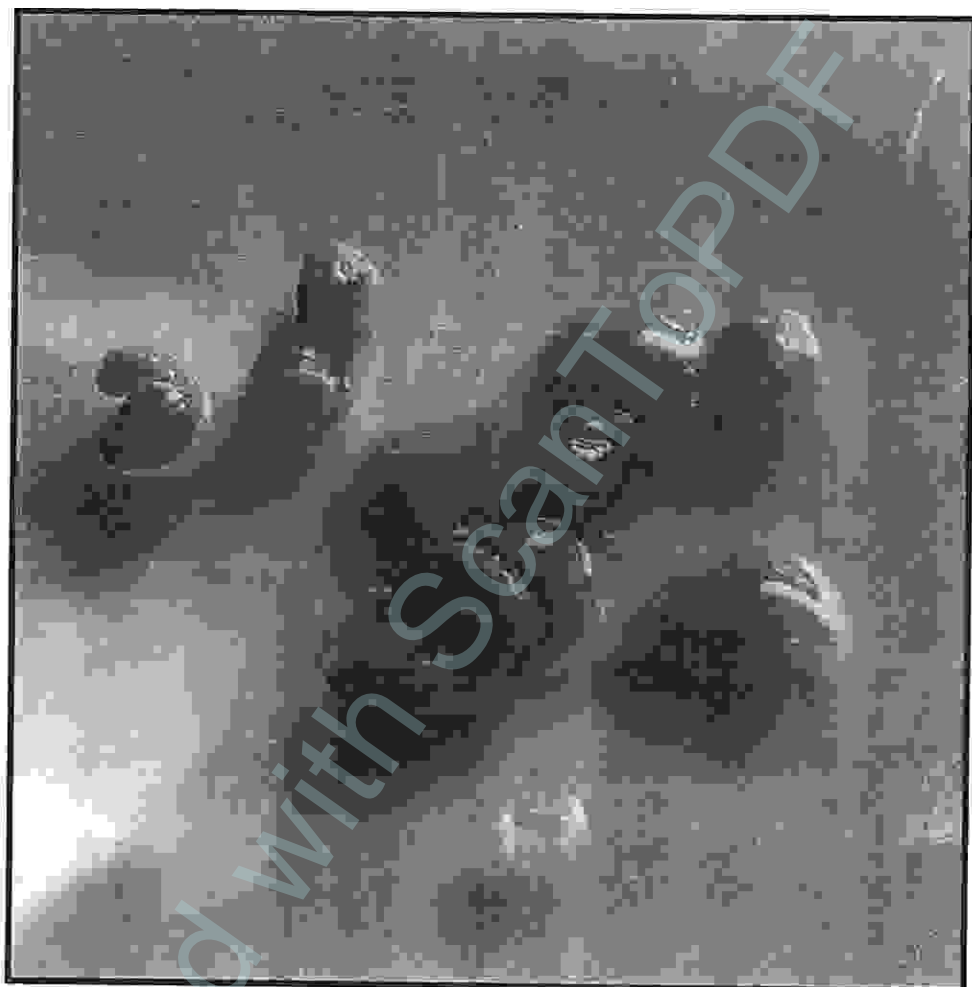


Figure 14 : Les hordéines de l'orge

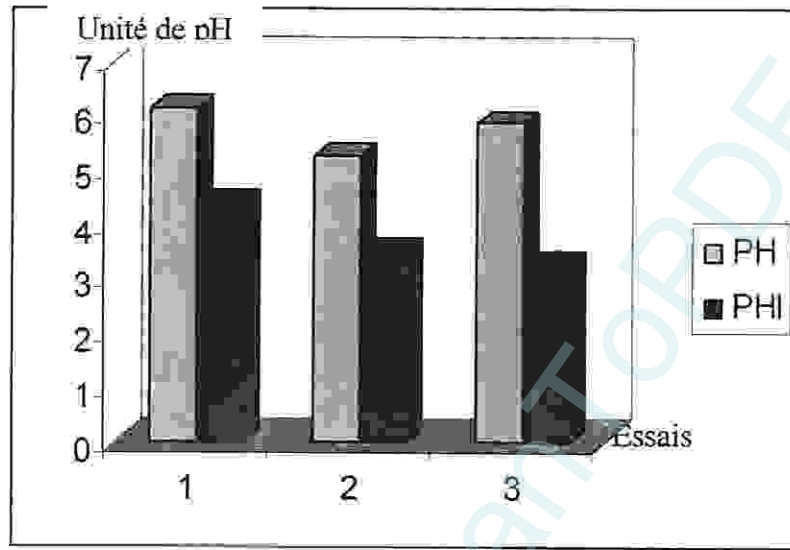


Figure 15 : Les variations des pH et pHi des trois essais des hordéines de l'orge.

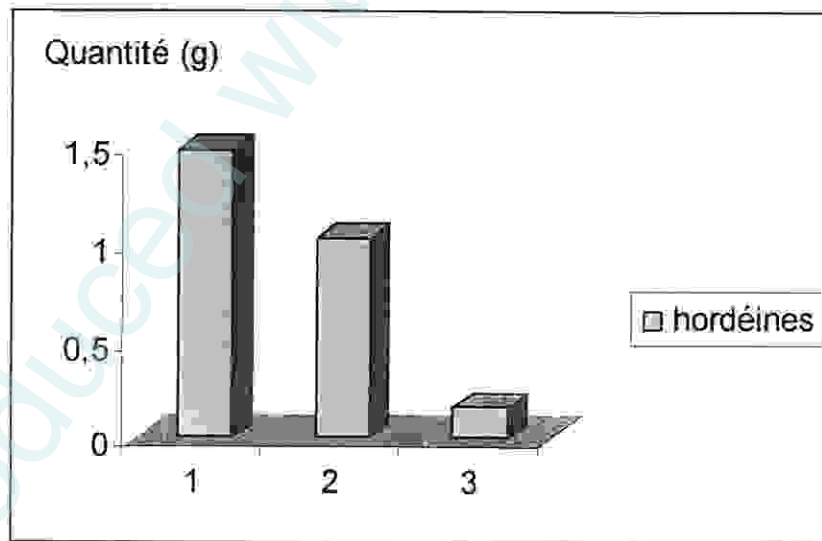


Figure 16 : Les variations de la quantité des trois essais des hordéines de l'orge.

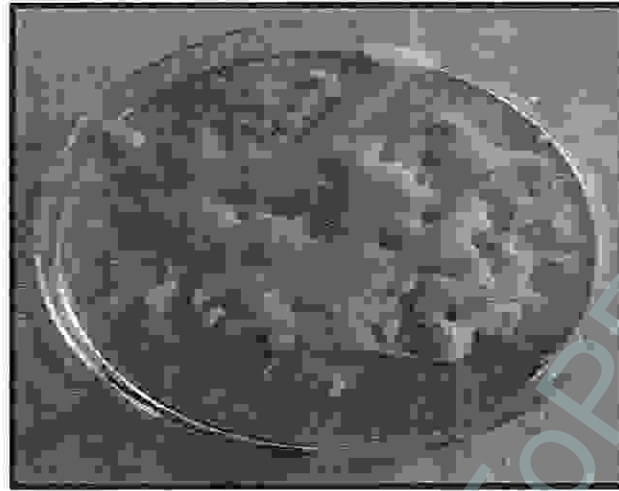


Figure 17 : La β -lactoglobuline

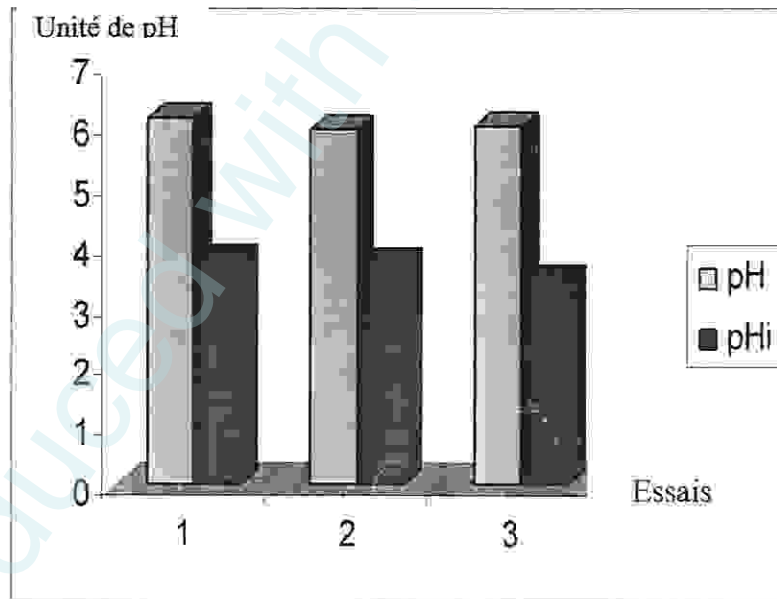


Figure 18 : Les variations des pH et pHi des trois essais de la β -lactoglobuline du lait de vache

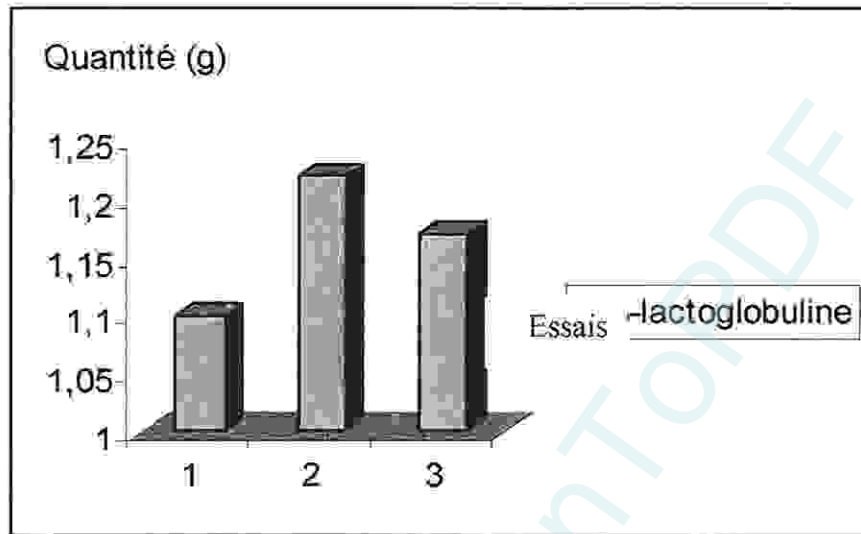


Figure 19 : Les variations de la quantité des trois essais de la β -lactoglobuline du lait de vache.

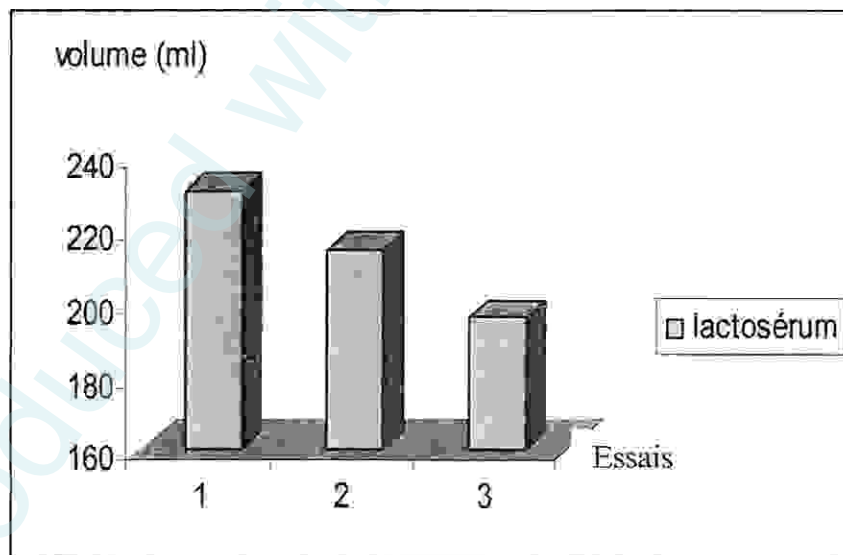


Figure 20 : Les variations du volume des trois essais de lactosérum du lait de vache

Discussion

D'après nos résultats obtenus, nous avons constaté des pH isoélectrique des protéines allergènes alimentaires de caractère acide dont le maximum est observé chez les hordéines de l'orge, alors que le minimum est observé pour les gliadines de blé. Cette acidité est due à la présence dominante des séquences d'acides aminés acides. Nos résultats sont en parfaite concordance avec ceux trouvés par (wall, 1999).

Les résultats de pH-isoélectrique acide des gliadines de blé implique une dominance de radicaux acides de certains acides aminés, dans la molécule des gliadines tel que l'acide glutamique (Glu), l'acide aspartique (Asp) et que l'incorporation de la glutamine (Gln) avec la totalité des radicaux confert à la molécule le caractère acide.

Dans le tube digestif, la gliadine est scindée en différents peptides qui sont des chaînes d'acides aminés. Les peptides toxiques pour le cœliaque contiennent beaucoup de proline et de glutamine. L'enzyme transglutaminase intervient en déamidant la glutamine, la transformant en acide glutamique qui entre en interaction avec le système HLA au niveau des lymphocytes T. Une réaction immunologique anormale s'ensuit responsable des lésions de la muqueuse intestinale et des symptômes cliniques [8].

De même pour la β -lactoglobuline du lait de vache qui présente une structure quaternaire équilibrée par les ponts S-S de la cystéine et qui oriente les groupements thiols (SH^+) vers l'espace engendrant la forme zwitterion à pH acide. Les ponts disulfures confèrent à la protéine sa stabilité et lui donnent des caractéristiques physico-chimiques comme la résistance à la protéolyse et au pH acide.

La quantité récupérée des gliadines et des hordéines est respectivement de $4,90 \pm 2,60$ g soit 9,8 % et de $0,89 \pm 0,5$ g soit 1,78 % sachant que le poids total est 50 g.

Cela signifie que les protéines présentes à l'état de traces dans l'aliment peuvent se révéler très allergisantes.

Enfin nos résultats confirment un facteur direct de l'allergenicité qui caractérise les protéines allergènes alimentaires d'origines animales et végétales.

Conclusion

Dans notre travail, les analyses hématologiques des cas d'allergie ont révélés l'implication des basophiles et des éosinophiles dans le phénomène d'allergie, vue le nombre élevée trouvée de ces cellules. En effet, les basophiles et les éosinophiles sont des cellules effectrices importantes dans les maladies allergiques chez l'homme.

Elles jouent un rôle pivot dans l'inflammation allergique en libérant de nombreux médiateurs pro-inflammatoires comme l'histamine.

Les résultats montrent que les allergènes alimentaires d'origine végétale ou animale ont un point isoélectrique (pHi) acide : $3,88 \pm 0,47$ pour les gliadines de blé, $3,73 \pm 0,43$ pour les hordéines de l'orge et $3,75 \pm 0,1$ pour la β -lactoglobuline de lait de vache.

La quantité des protéines extraite de différents produits alimentaires est la suivante :

- $4,90 \pm 2,60$ g des gliadines de blé.
- $0,89 \pm 0,5$ g des hordéines de l'orge.
- $1,16 \pm 0,04$ g de la β -lactoglobuline.

Le volume de lactosérum récupéré est $213,33 \pm 11,96$ ml.

Savoir ce qui transforme une protéine au priori banale, inoffensive pour l'ensemble de la population, en un allergène pour certains groupes prédisposés, et comprendre les mécanismes par lesquels elle devient progressivement ou soudainement un allergène beaucoup plus agressif et dangereux qu'auparavant peut être utile pour le traitement de ces protéines et le rendre aussi hypoallergénique.

Résumé

L'étude de certains cas d'allergie a permis de définir certains composants du système immunitaire impliqués dans l'allergie. Les résultats montrent l'augmentation du nombre des basophiles et des éosinophiles, ce qui signifie que ces cellules jouent un rôle très important dans le phénomène de l'allergie.

Concernant l'extraction des protéines allergènes des produits alimentaires a permis de caractériser ses composants.

D'après nos résultats, il s'avère que :

- Ces protéines ont un pHi acide : $3,88 \pm 0,47$ pour les gliadines de blé, $3,73 \pm 0,43$ pour les hordéines de l'orge et $3,75 \pm 0,1$ pour la β -lactoglobuline du lait de vache.
- La quantité des gliadines de blé est moyennement $4,90 \pm 2,60$ g, alors que pour les hordéines de l'orge $0,89 \pm 0,5$ g, la β -lactoglobuline du lait de vache est $1,16 \pm 0,04$ g.

MOTS CLES

Allergie - Acariens - Basophiles - Eosinophiles - Tests Allergologiques - IgE spécifiques - pH-isoélectrique - Protéines Allergènes.

Abstract

The study of some cases of allergy permit to identificate every element of immune system enters in.

The results of haematological tests present a surplus in number of basophils and the eosinophils; it signifies that these cells have an important role in the phenomenon of allergy.

Extraction of allergen proteins from aliments products permit to determine her characteristics.

Ore results are:

- They have an acid point of non electric: the phi of gliadin of the corn is $3,88 \pm 0,47$. pHi of hordein of the barley is $3,73 \pm 0,43$ and $3,75 \pm 0,1$ for the β lactoglobulin of cow milk.

- The quantity of proteins extract is : $4,90 \pm 2,60$ g for the gliadin of corn, $0,89 \pm 0,5$ g for the hordein of barley and $1,16 \pm 0,04$ g for the β lactoglobulin of cow milk.

Key words:

Allergy – Acariens – Basophils – Eosinophils – Allergologic tests – IgE specifics – pH-isoelectric - Allergens proteins.

ملخص

إن الدراسة لبعض حالات الحساسية سمحت بمعرفة مكونات الجهاز المناعي المشاركة فيها. النتائج تظهر ارتفاع في عدد الخلايا متعددة النواة الحامضية و القاعدية. هذه الخلايا تلعب دورا هاما في حدوث الحساسية. فيما يخص استخلاص بروتينات الحساسية من المركبات الغذائية, سمح بدراسة خصائصها. نتائجنا هي كالآتي :

- تأخذ هذه البروتينات بصفة عامة خاصية حامضية في نقطة الانعدام الكهربائي. لكل من غليادين القمح 0.47 ± 3.88 ، وهورديين الشعير 0.43 ± 3.88 وكذلك بيتا لاكتوغلوبولين الموجود في حليب البقر.
- كمية غليادين القمح المتوسطة هي 2.60 ± 4.90 غ و هورديين الشعير 0.5 ± 0.89 غ وكذلك كمية بيتا لاكتو غلوبولين الموجود في حليب البقر 0.04 ± 1.16 غ.

الكلمات المفتاح : الحساسية - طفيليات الجلد - الخلايا القاعدية - الخلايا الحامضية - تحاليل الحساسية - الجسم المضاد gE النوعي - نقطة الانعدام الكهربائي-بروتينات الحساسية.

Références bibliographiques

Abbas A-K & Lichtman A-H (2009). Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Edition Masson, Paris, 283 p.

Alais C, Linden G & Micol L (1997). Biochimie alimentaire. 4^{ème} Edition de Masson, Paris, 248 p.

Bach J-F & Chatenoud L (2002). Immunologie. 4^{ème} Edition. Edition Medecine-Sciences Flammarion, Paris, 369 p.

Blanc F (2008). Développement d'un modèle cellulaire de déclenchement de la réaction allergique. Thèse de Doctorat, Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement, Paris, France, 267 p.

Bouchair M, Djaghout L & Mebarki M (2007). Caractérisation de certaines protéines allergènes alimentaires. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état en Biologie. Université 08 Mai 45, Guelma, Algérie, 51 p.

Boudreau A & Ménard G (1992). Le blé : éléments fondamentaux et transformation, Edition les presses de l'université laval, Canada, 439 p.

Branger A, Richer & Roustel S (2007). Alimentation, sécurité et contrôles microbiologiques. Edition educagri, Dijon, 203 p.

Brink M & Belay G (2006). Céréales et légumes secs. Edition PROTA, Pays-bas, 372 p.

Chapel H, Haeney M, Misbah S & Snowden N (2004). Immunologie clinique : de la théorie à la pratique. Edition Boeck, Bruxelles, 372 p.

Demoly P & Bousquet J (2002). La rhinite allergique. Edition John libbey Eurotext, Paris, 148p.

Deslee G, Hamed H, Rataczak C, Just N, Tillie I, Leblond, Lebargy F, Pestel J & Tonnel A-B (2004). Implication des cellules dendritiques en pathologie respiratoire allergique, 555 p.

Dutau G (2002). Guide pratique de l'asthme chez l'enfant. Edition MMI, Paris, 249 p.

Dutau G (2005). Asthmes et allergies chez l'enfant et l'adolescent. Édition Elsevier, Paris, 213 p.

Éppe P (2006). Les allergies et intolérances en implantologie. Mémoire de fin d'étude en implantologie et biomatériaux, Université Bordeaux II, France, 72 p.

Espinosa E & Chillet P (2006). Immunologie. Edition Ellipses, Paris, 432 p.

Frénot M & Vierling E (2002). Biochimie des aliments : diététique du sujet bien portant. 2^{ème} Edition de Doin, 297 p.

Gallais A & Bannerot H (1992). Amélioration des espèces végétales cultivées : objectifs et critères de sélection. Edition, Institut national de la recherche agronomique (I. N. R. A), Paris, 798 p.

Hervé N & Lorient M (2008). 100 conseils de comptoir. 4^{ème} Edition de collection porphyre, Paris, 213 p.

Kierszenbaum A-L (2006). Histologie et biologie cellulaire. Edition Boeck, Bruxelles, 619 p.

Laverdet C & Martin L (2008). Allergies et irritations cutanées du jeune enfant, Cahiers de la puéricultrice. N° 220, volume 4, 22-25 p.

Male D, Brostoff J, Roth D-B & Roitt I (2007). Immunologie. 7^{ème} Edition de Masson, Paris, 600p.

- Moneret – Vautrin D-A et al (1994).** Guide du praticien en immuno-allergologie. Edition Masson, Paris, 179 p.
- Moneret – Vautrin D-A, Kanny G & Morissetm (2006).** Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Edition Masson, Paris, 155p.
- Parham P (2003).** Le système immunitaire. Edition Boeck, Paris, 406 p.
- Prélaud P (2008).** Allergologie canine. 2^{ème} Edition de Masson, Paris, 168 p.
- Quevauvilliers J, Perlemuter L & Perlemuter G (2009).** Dictionnaire médical de l'infirmière. 8^{ème} Edition de Masson, Paris, 1148 p.
- Roitt I, Brostoff J & Male D (2002).** Immunologie. 3^{ème} Edition de Boeck, Paris, 496 p.
- Roulet C-A (2004).** Santé et qualité de l'environnement 'intérieur dans les bâtiments. Edition presses polytechniques et universitaires romandes (P.P.U.R), Italie, 385 p.
- Smeltzer S & Bare B (2006).** Soins infirmiers en médecine et en chirurgie. 4eme Edition de Boeck, Paris, 392 p.
- Souiki L & Boutabba A (2000).** Contribution à l'extraction et à la caractérisation de certaines protéines allergènes d'origine alimentaire. Thèse de Magister, Université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie, 70 p.
- Thibault J (2003).** L'air au quotidien : approche théorique et expérimentale. Editions Odile Jacob, 234 p.
- Vierling E (2008).** Aliments et boissons : filières et produits. 3eme Edition de Doïn, 277 p.
- Wall J (1999).** Les protéines allergènes. Journal agriculture. N° 5, volume 3. 235-240 p.

Sites Web :

[1] : les allergies, 2005.

<http://www.lacitoyennete.net/sciencesetmedecine/allergies.php>

(Consultation le 25/03/2010).

[2] : assurances prévention santé.

<http://www.santépratique.fr/annexes/allergies.pdf> (Consultation le 24/03/2010).

[3] : PSL (producteurs suisses de lait)

http://www.swissmilk.ch/fr/uploads/media/kuhmilchallergie_def_f_mm.pdf

(Consultation le 10/05/2010).

[4] : Biochimie agroalimentaire.

<http://biochim-agro.univ-lille1.fr/> (Consultation le 05/05/2010).

[5] : les acariens de la poussière de maison, 2001.

<http://www.medicare-français.co.uk/french/actualité/article4.htm>

(Consultation le 12/05/2010)

[6] : ILM (institut louis Maladré au service de la santé des polynésiens)

<http://www.ilm.pf/> (consultation le 10/05/2010).

[7] : Combattre l'allergie aux acariens, 2009.

<http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c-19762/combattre-l'allergie-aux-acariens?portal=j-55&printview=true>

(Consultation le 12/05/2010).

[8] : Considérations générales sur la maladie coeliaque, 2004.

<http://www.sbc-asbl.be/doc/e-s2005-0001.doc> (Consultation le 31/05/2010).