

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE: 2013

THESE N° : 88

**LES ALLERGIES: DONNÉES GÉNÉRALES ET
PROTOCOLE DIAGNOSTIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr HATIM ROULOU

Né le 01 JANVIER 1986 à OUEZZANE

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: allergie-allergène-atopie-diagnostic-allergène moléculaire

MEMBRES DE JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie biologique

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

17 JUIN 2013



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
Pr. HAIMEUR Charqi*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
-----------------	--------------------

Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOUCI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Rhumatologie

425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
427.Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou	ORL
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale

Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
491. Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Cardiologie
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie

Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Enseignants Militaires

Dédicaces



Louange à Dieu

Que la prière et le salut soit sur le prophète.

Que ce présent mémoire présente mon aviné.

Je dédie ce travail:

À Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

À mes frères et mes sœurs

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

Que cette thèse vous traduise ma profonde affection.



A Sara MERGHAD

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

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect...

Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et le bonheur.

A ma grande famille

En témoignage de mon respect et de mon amour.

A mes amis

En souvenir des agréables moments partagés.

Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble en quête de savoir.

Que vous souhaiter de mieux que le bonheur et le succès tout au long de votre vie.

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

Remerciements

A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur A. GAOUZI

*Professeur de Pédiatrie à la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat*

Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous sommes fortes impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre haute estime.

A notre maitre et rapporteur de thèse

Madame le professeur S. TELLAL

*Professeur de biochimie à la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat*

Votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont autant de qualité qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos conseils.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur notre gratitude et nos vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse

Madame le professeur S. EL HAMZAOU

*Professeur de microbiologie à la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat*

Tout l'honneur est pour nous de vous voir siéger parmi nos juges.

Votre gentillesse et vos qualités humaines ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.

A notre maitre et juge de thèse

Madame le professeur N. Messaoudi

*Professeur d'hématologie biologique à la faculté de
médecine et de pharmacie de rabat*

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE: DONNEES GENERALES SUR L'ALLERGIE	
1-DEFINITION.....	2
2-HISTORIQUE.....	2
3-RAPPELS IMMUNITAIRES.....	5
- L'immunité humorale.....	5
- L'immunité cellulaire.....	6
-Le système complémentaire.....	7
4-MECANISME D'ACTION.....	11
5-CELLULES et MEDiateURS.....	13
5.1-Les cellules impliquées.....	13
5.1.1-Les cellules présentatrices d'antigènes(CPA).....	13
5.1.2-Les mastocytes	13
5.1.3-Les éosinophiles.....	14
5.1.4-Les basophiles.....	15
5.1.5-Les neutrophiles.....	15
5.1.6-Les plaquettes.....	16
5.1.7-Les monocytes et macrophages.....	16
5.1.8-Les lymphocytes.....	16
5.2-Les médiateurs impliqués.....	17
6-Classification des Hypersensibilités.....	18
6.1-L'hypersensibilité type I.....	18
6.2-L'hypersensibilité type II.....	18
6.3-L'hypersensibilité type III.....	19
6.4-L'hypersensibilité type IV.....	19

7-Les Différentes types d'allergènes	21
7.1-Les Pneumallergènes.....	21
7.2-Les allergènes alimentaires.....	26
7.3-Les allergènes médicamenteux	29
7.4-Les allergènes de contact.....	30
7.5-L'allergie croisée.....	31
8-Généétique et allergie	32
8.1-L'allergie et l'atopie.....	32
8.2-La génétique de l'asthme et de l'atopie.....	34
9-Epidémiologie	36
10-Formes cliniques	37
10.1-Les urgences allergologiques	37
10.1.1-Le choc anaphylactique.....	37
10.1.2-L'œdème de Quincke.....	38
10.1.3-L'état de mal asthmatique	38
10.2-Les manifestations respiratoires	39
10.2.1-La rhinite allergique.....	39
10.2.2-L'asthme allergique.....	41
10.3-Les manifestations cutanéomuqueuses	42
10.3.1-La dermatite allergique.....	42
10.3.2-L'eczéma de contact.....	44
10.3.1-L'urticaire allergique.....	46
10.3.2-La conjonctivite allergique.....	47
10.4-Les manifestations digestives	48

DEUXIEME PARTIE : PROTOCOLE DIAGNOSTIQUE

1- L'interrogatoire.....	50
2-L'Examen clinique.....	50
3-Les tests cutanés.....	51
3.1- les principales indications des tests cutanés.....	51
3.2- Les précautions d'emploi des tests allergiques.....	52
3.3- les principaux tests cutanés.....	53
3.3.1- Les Prick-tests.....	53
3.3.1.1- principe.....	53
3.3.1.2- procédure.....	53
3.3.1.3- contre indications.....	55
3.3.2- Les Prick Prick tests.....	55
3.3.3- L'intradermo-réaction.....	55
3.3.4- Les tests épi cutanés «Patches tests».....	56
3.3.3.1- principe et indications des APT.....	57
3.3.3.2-Conditions et précautions des APT.....	58
3.3.3.3- Effets secondaires.....	59
3.3.5- Les autres tests cutanés.....	59
4- les tests Biologiques appliqués dans l'allergie.....	60
4.1- Numération Formule sanguine (NFS).....	60
4.2- Dosages des IgE totales sériques (IgE_{tot}).....	61
4.3- Dosage des IgE sériques spécifiques (IgE_s).....	62
4.3.1- Tests multi-allergéniques, non discriminants pour IgE.....	62
4.3.1.1- Tests multi-allergéniques avec trophallergènes.....	62
4.3.1.2- Tests multi-allergéniques avec pneumallergènes.....	63
4.3.1.3- Tests multi-allergéniques Mixtes.....	63

4.3.2- Tests unitaires pour IgE spécifiques.....	63
4.3.2.1- intérêt.....	63
4.3.2.1- Tests sérologiques unitaires utilisant des allergènes recombinants.....	64
4.4- Autres tests Biologiques.....	65
4.4.1- Dosages des médiateurs chimiques.....	65
4.4.1.1- Histamine.....	65
4.4.1.2- Tryptase.....	65
4.4.1.3- ECP (Eosinophil cationic protein).....	66
4.4.2- Tests cellulaires.....	66
4.4.2.1- Test de transformation lymphoblastique.....	67
4.4.2.2- Test de libération des leucotriènes.....	67
4.4.2.3- Test de dégranulation des basophiles humains (TDBH) ou test de Shelley et test d'activation des basophiles (TAB).....	68
4.4.3- Les Nouveaux examens biologiques en allergologie.....	68
5- Les tests de provocation.....	69
6- Allergènes moléculaires et diagnostic de l'allergie.....	70
6.1- Les limites de l'utilisation des extraits naturels.....	71
6.2-Développement des allergènes moléculaires dans le diagnostic de l'allergie.....	74
6.3- Micro-arays.....	75
6.4- Apports des allergènes moléculaires dans le diagnostic de l'allergie.....	77
6.4.1-Etudes épidémiologiques.....	77

6.4.2- Identification des marqueurs de sensibilisation à une source allergénique.....	78
6.4.3- Identification des marqueurs de sévérité de l'allergie.....	79
6.4.4- Identification des marqueurs de persistance ou de guérison de l'allergie.....	80
6.5- Perspectives.....	81
CONCLUSION GENERALE.....	82
RESUMES.....	83
REFERENCES BIBIOGRAPHIQUES.....	86

LISTE DES FIGURES

Numéro de figure	Titres des figures	Page
1	Représentation schématique des voies d'activation du complément.	10
2	Représentation schématique du Mécanisme de l'allergie.	12
3	Nouvelle définition de la Dermatite atopique.	43
4	Dermatite atopique sévère déclenchée par un allergène alimentaire avec atteinte diffuse (visage, mains, tronc).	44
5	Eczéma chronique des mains.	45
6	Eczéma des joues (convexités) avec atteinte du pli du cou.	46
7	Kératoconjonctivite vernale, Bourrelet gélatineux limbique avec infiltrat inflammatoire.	48
8	Stratégie d'une enquête allergologique.	49
9	Réalisation d'un Prick test.	55
10	Patch test	59

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I** : Classification des Hypersensibilités selon Gell et Coombs.
- Tableau II** : Le Pourcentage du risque des manifestations allergiques chez l'enfant.
- Tableau III** : Les Conditions de réalisation des APT.
- Tableau IV** : Familles biochimiques et allergènes.

LISTE DES ABREVIATIONS

- Ac : Anticorps.**
- ADRB2 : Recepteur B2 Adrénérique.**
- Ag : Antigène.**
- AINS : Anti-inflammatoire-Non-Stéroïdiens.**
- APT : Atopy Patch Test.**
- ARIA : allergic rhinitis and its impact on asthma.**
- CAP : Capsule de Cellulose Activée.**
- CCD : Cross-Carbohydrate-Déterminants.**
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.**
- CTL : Cellule T cytotoxique.**
- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes.**
- DA : Dermatite Atopique.**
- DC : Dermatite de contact.**
- EA : Eczéma Atopique.**
- ECA : Eczéma de Contact Allergique.**
- ECF-A : Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis.**

- ECP** : Eosinophil cationic protein.
- EDN** : Neurotoxine Dérivée de l'Eosinophilie.
- EPO** : Peroxydase de l'Eosinophilie.
- ETFAD** : European Task Force on Atopic Dermatitis.
- HSI** : HyperSensibilité Immédiate.
- HSR** : HyperSensibilité Retardée.
- HLA** : Human Leucocytes Antigens.
- IDR** : Intra-Dermo-Réaction.
- IFN- γ** : Interféron gamma.
- Ig** : Immunoglobuline.
- IL** : Interleukine.
- ISAC** : Immuno Solid-phase Allergen Chip.
- LPT** : Lipid Transfer Protrein.
- LTC4** : Test de Libération des Leucotriènes C4.
- MASP** : MBL-Associated Serine Protéase.
- MBL** : Mannose-Binding-Lectin.
- MBP** : Proteine Basique Majeure.
- NFS** : Numération Formule sanguine.

- NK cells : Natural Killers cells.**
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé.**
- PR : Pathogenesis Related.**
- PNE : Polynucléaire Eosinophile.**
- PN : Polynucléaire Neutrophile.**
- PR : Pathogenesis Related.**
- SCF : Stem Cell Factor.**
- Th : cellule T auxillaire(T helper).**
- TLP : Thaumatine-Like-Proteins.**
- TNF : Tumor Necrosis Factor.**
- TPO : Test de Provocation Oral.**
- TTL : Test de Transformation Lymphoblastique.**
- UA : Unité Arbitraire.**

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

L'allergie est un sujet tellement abordé de nos jours qu'on oublie qu'il était pratiquement inconnue au début du siècle. À l'aube du XXI^e siècle, il nous est paru important de faire un retour sur ces 100 ans qui viennent de s'écouler, ne serait-ce que pour mesurer les progrès réalisés dans la connaissance de ce phénomène et ceux restant à faire. Les premières découvertes scientifiques sur l'allergie remontent à la fin du XIX^e siècle, mais des manifestations allergiques ont été observées depuis des siècles.

Le présent travail a pour but d'essayer de faire le point sur l'allergie en tant que maladie et d'étudier les modalités de diagnostic

Cette thèse est divisée en deux parties:

- Une première partie qui traite le mécanisme d'action, les types d'allergènes, Les formes cliniques...
- Une deuxième partie consacrée au protocole diagnostique.

1-DEFINITION

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

La réaction allergique se manifeste sous forme d'asthme, de rhinite, d'urticaire, d'œdèmes ou encore de conjonctivite.

L'allergie est également appelée hypersensibilité.

La prédisposition familiale, appelée aussi terrain "atopique", est un facteur aggravant. Un malade peut être sensible à plusieurs allergènes, il s'agit alors du « syndrome de polyallergies » [1].

2-HISTORIQUE

En 1871, Charles H. Blackley rapporte pour la première fois que les symptômes décrits en 1819 par John Bostock sous le terme de "CATARRHUS AESTIVUS" sont dus aux grains de pollens. Wyman, en 1872, met l'accent sur les prédispositions familiales du rhume des foins dû aux pollens. Au début du 20^{ème} siècle, Henry Dale (1875-1968) et Patrick Playfair Laidlaw (1881-1940) décrivent l'histamine comme une puissante substance vasoactive. En 1902, Charles Richet et Paul Portier, en découvrant l'anaphylaxie, deviennent les fondateurs de la discipline "allergologique". En 1903, Von Pirquet, crée le terme

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

En 1908, le prix Nobel a été décerné à Ehrlich pour sa découverte de cellules impliquées dans l'allergie, les mastocytes. La même année, Schultz et Dale mettent en évidence le rôle de l'histamine dans l'anaphylaxie. Dès 1912, Schloss propose les tests cutanés (cutiréaction ou scratch) dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. En 1916 Cooke et Vander Veer introduisent la notion d'un facteur héréditaire dans les maladies allergiques; ils décrivent les réactions immédiates cutanées chez des patients porteurs d'affections allergiques courantes. En 1919, Maximilien A. Ramirez rapporte la notion de facteurs de risques transmissibles: les «corps anaphylactiques ». Elle indique qu'un facteur présent dans le sérum peut être impliqué dans les mécanismes déclenchant un asthme.

En 1921, Otto Carl Prausnitz (Giles) et Heinz Küstner mettent en évidence le mécanisme de l'allergie en 2 temps: sensibilisation et réaction. Ils réalisent leur expérimentation classique, connue depuis lors comme le PK test ou test de transfert passif. Du sérum de Küstner, ce dernier étant allergique au poisson cuit est injecté au niveau du bras de Prausnitz qui, lui, n'est pas allergique au poisson. Vingt quatre heures après, Prausnitz est testé avec un extrait de poisson au même endroit. Pour la première fois de sa vie, il présente

un test cutané positif au poisson. C'est le transfert passif d'anticorps (appelés anticorps réaginique) dans le sang.

En 1923, Arthur Fernandez Coca, décrit le concept d'atopie ou "maladie étrangère", réaction bizarre inclassable, qui vient du grec: a "privatif" et topos "lieu". En 1935, Robert Anderson Cooke et Mary Hewit Loveless décrivent l'élévation du taux des "anticorps bloquants", à la suite d'injections d'extraits allergéniques. Ce n'est qu'après les grands progrès réalisés dans les années 1950, qu'il devint évident que cette réagine était associée aux anticorps. Ceux des classes IgG, IgM et IgD furent exclus. En 1942, Chase et Landsteiner montrent que l'hypersensibilité retardée (de type tuberculique) n'est pas transmise par le sérum mais par des lymphocytes. En 1963, Gell et Coombs proposent une classification des phénomènes d'hypersensibilité en quatre types selon les mécanismes immunologiques impliqués dans la genèse des lésions tissulaires.

En 1965, Teruko et Kimishige Ishizaka, en travaillant sur les pollens d'ambrosies, isolent une fraction riche en réagines à partir du sérum d'un sujet très sensible à l'ambrosie. Ils ont démontré que les réagines appartiennent à une classe inconnue d'immunoglobuline qu'ils appelèrent "globuline gamma E". La conférence de l'OMS de Lausanne, en 1968, officialisa la découverte d'une cinquième classe d'immunoglobuline sérique humaine sous le nom d'IgE [2,3,4].

3-RAPPELS IMMUNITAIRES

Les réactions immunitaires sont divisées en deux grandes catégories: celles à médiation humorale et celles à médiation cellulaire.

- L'immunité humorale: fait appel aux lymphocytes B

Le mécanisme de la genèse des IgE chez les allergiques se déroule comme suit:

La synthèse des IgE nécessite deux signaux; un 1^{er} signal délivré par une cytokine, l'interleukine 4 (IL4) et un 2^{ème} signal délivré par le contact lymphocyte T-lymphocyte B qui se transforme en plasmocytes synthétisant des IgE. L'action d'IL4 est inhibée par l'interféron gamma (IFN γ). L'équilibre entre IL4 et IFN- γ est considéré actuellement comme un élément crucial pour l'isotype produit au cours d'une réaction immune. La sensibilisation à un allergène (mais non le développement de l'inflammation allergique) est ainsi directement sous la dépendance de l'IL4.

La caractérisation des lymphocytes B, qui représentent 5 à 15% des cellules lymphoïdes circulantes, utilise comme marqueur la présence à la surface, des immunoglobulines (Ig) qu'ils synthétisent. Ces Ig de surface, insérées dans la membrane, interviennent dans le captage et la reconnaissance de l'antigène. Au contact d'un antigène, ces lymphocytes B se différencient en plasmocytes qui produisent l'Ig (anticorps) spécifique de cet antigène.

Les Ig sont hétérogènes; les isotopes des chaînes lourdes déterminent chez l'homme 5 classes principales d'Ig appelés IgG, IgA, IgM, IgE et IgD. Il existe aussi des isotopes des chaînes légères appelés Kappa et Lambda.

- Les IgG: représentent approximativement 75% de la quantité totale d'Ig du sérum d'un adulte normal.

- Les IgA représentent l'anticorps dominant dans les sécrétions (larmes, salive, sécrétions nasales, bronchiques et intestinales), et aussi dans la plupart des muqueuses. Elles fournissent une première ligne de défense contre les agressions microbiennes. Les IgA, comme les IgG, peuvent être transférées de la mère à l'enfant nouveau-né par l'intermédiaire du lait maternel et contribuent ainsi aux premières défenses immunitaires de ce dernier.

- Les IgM représentent environ 10% des Ig sériques. Elles sont particulièrement efficaces dans la lutte contre les bactéries qu'elles agglutinent et également dans l'activation du complément.

- Les IgD ne représentent que 0.2 % des Ig sériques et leur fonction n'est pas encore nettement élucidée.

- Les IgE correspondent aux réagines des anciens auteurs. L'isolement de cette classe d'Ig constitue un progrès considérable dans la compréhension des mécanismes des réactions allergiques.

La concentration des IgE dans le sérum est très basse et représente environ 0.004% du total des Ig.

- L'immunité à médiation cellulaire:

L'immunité à médiation cellulaire fait appel aux lymphocytes T. ceux-ci dépendent du thymus pour leur différenciation, d'où leur nom.

- Les lymphocytes T-helper ou auxiliaires sont reconnus par l'anticorps monoclonal CD4 Stimulés par un antigène, ils libèrent différents médiateurs: Interleukine 2 (IL2) qui entraîne la multiplication des autres T-helper et des T-cytotoxiques; «B-cell growth factor» qui stimule la multiplication des lymphocytes B; Interféron γ qui active les T-cytotoxiques et augmente la production d'anticorps par les lymphocytes B. Cette coopération lymphocytes T-Lymphocytes B essentielle pour la production d'anticorps.
- Les lymphocytes T-suppresseurs inhibent l'action des T-helper et ont aussi un effet direct sur les lymphocytes B dont ils régularisent l'action.
- Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) lysent les cellules envahies par un virus qui, du fait de la présence d'antigène viraux à leur surface, sont considérées comme étrangères et donc éliminées
- Des cellules d'aspect proche des lymphocytes, mais ne présentent pas sur leurs surface les marqueurs des lymphocytes T ou B. Ce sont «les cellules nulles» qui comprennent les «Natural Killer» (NK cells) chargées de détruire les cellules tumorales et cellules infectées par un virus. [1]

- Le système complémentaire

Le système du complément comprend des protéines plasmatiques et membranaires. Certaines protéines participent à l'activation du complément (par les voies classiques, alterne, des lectines ou finale commune) et la plupart

d'entre elles acquièrent leurs activités biologiques séquentiellement en cascade (Figure1). Des récepteurs cellulaires permettent de faire le lien entre certains composants ou leurs fragments d'activation avec les cellules. et enfin des protéines membranaires et sériques sont impliquées dans les mécanismes de régulation de cette cascade.

La voie alterne, qui représente la première ligne de défense contre l'infection, a la particularité d'être active en permanence, à l'opposé des autres voies d'activation du complément. Les protéines C3 et les facteurs B et D forment en permanence en phase fluide une enzyme, la C3 convertase, qui génère en continu de petites quantités de C3b. Si le C3b ne rencontre pas de pathogène constituant pour lui une surface activatrice amplificatrice, il est rapidement inactivé par un système complexe de régulation dans la circulation sanguine ou sur les tissus du soi. En effet, la voie alterne du complément fait l'objet d'une régulation physiologique fine à plusieurs niveaux qui fait intervenir des protéines sériques, comme le facteur H et le facteur I, et membranaires de régulation comme le CD46 (MCP). En revanche, sa fixation covalente à une surface bactérienne lui permet de recruter le facteur B (FB) et initie l'auto amplification du clivage de C3b.

La voie classique (C1, C2, C4, C3) du complément est activée par l'interaction du composant C1 (formé des sous-unités q, r et s) avec une molécule d'IgM ou deux molécules d'IgG, liées à l'antigène. Les composants C4 et C2 sont successivement clivés aboutissant à la formation, sur la surface activatrice, de la C3 convertase classique C4b2a entraînant le clivage du C3 en C3b qui se fixe à proximité de façon covalente permettant le maintien en solution des complexes immuns. Les protéines de la voie classique jouent un

rôle prépondérant dans l'élimination des complexes antigène- anticorps et donc dans la genèse de certaines maladies auto-immunes.

La voie des lectines est initiée par la fixation des lectines sériques, à des résidus glycosylés de bactéries ou de virus. Elle fait intervenir des protéines de reconnaissance, la protéine MBL (mannose-binding lectin) et les ficolines et des sérines estérases les MASP (MBL-associated serine protéase), qui une fois activées, ont la capacité d'induire ainsi la formation d'une C3 convertase classique. La plupart des micro-organismes active ainsi la voie des lectines, de façon indépendante des anticorps et du C1q. Son rôle dans la défense contre l'infection est néanmoins restreint. Cette voie représente un système accessoire de résistance naturelle à l'infection. L'activation du complément entraîne le clivage des protéines du complément en fragments biologiquement actifs favorisant d'une part le recrutement des cellules inflammatoires au site de l'infection (anaphylatoxines C3a et C5a) et d'autre part l'opsonisation (C3b) et la lyse directe des pathogènes par le complexe d'attaque membranaire ou complexe lytique. Celui-ci naît du clivage de C5 par les C3 convertases (alterne ou classique) qui permet la formation d'un complexe moléculaire C5b, 6, 7, 8, 9 (C5b-9) très stable. La polymérisation de C9 s'insère dans les membranes cellulaires et y crée des pores entraînant la lyse des cellules cibles [5].

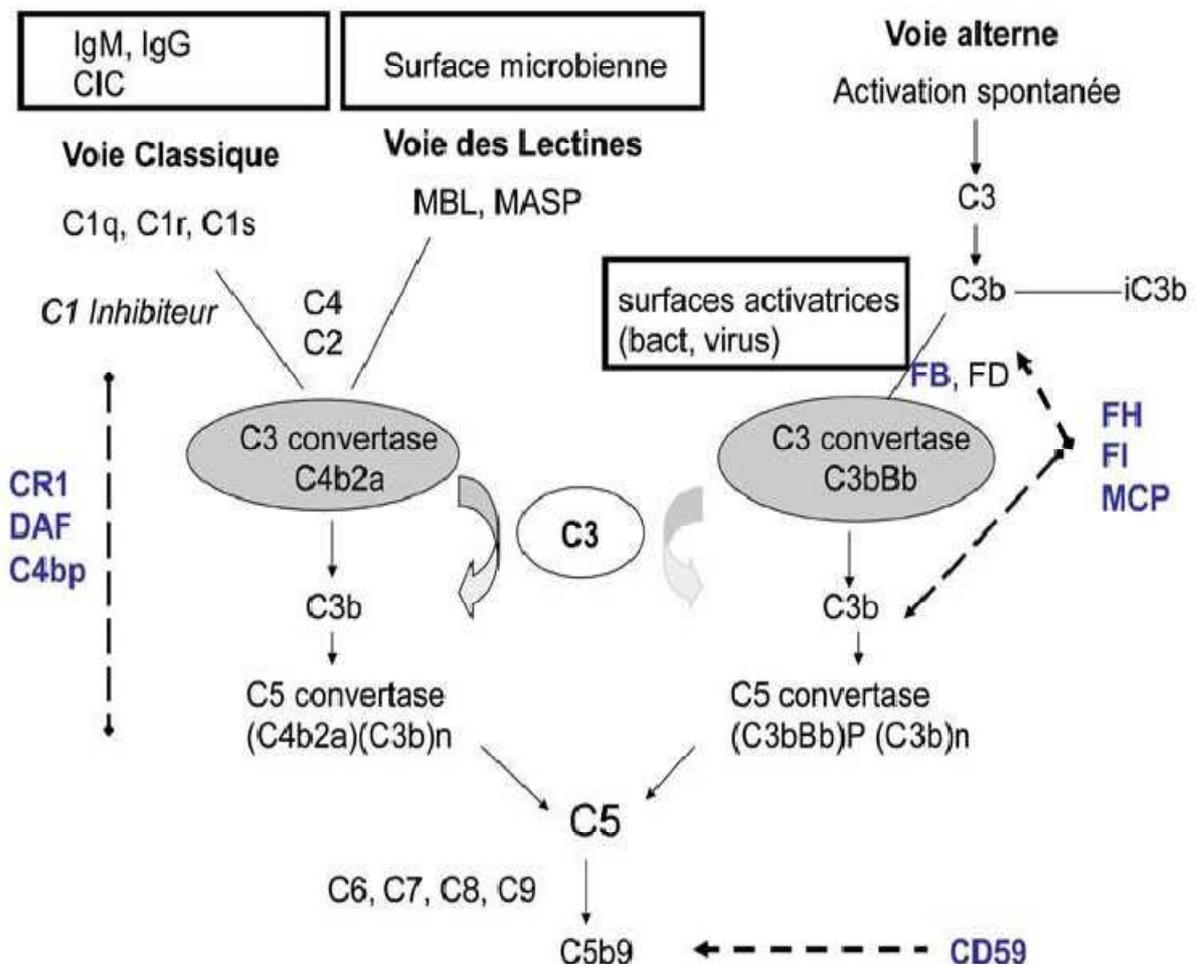


Figure 1: Représentation schématique des voies d'activation du complément[5]

4-MECANISMES D'ACTION

L'organisme a deux manières de répondre au contact d'un antigène: production d'anticorps (immunité humorale) et sensibilisation (lymphocytes); on parle alors d'immunité cellulaire.

Après une première phase de rencontre avec l'allergène, appelée sensibilisation, une réponse immunitaire préférentielle de type Th2 s'engage (Figure 2). La réponse immunitaire Th2 est caractérisée par la production de certaines cytokines polarisant la réponse immune et conduisant, entre autres, à la production d'immunoglobulines d'isotype IgE, spécifiques de l'allergène. Les IgE peuvent ensuite se fixer sur leurs récepteurs de haute affinité (RFcεI) exprimés par différentes cellules spécialisées de la lignée hématopoïétique contenant de nombreux granules intracytoplasmiques. Ces dernières peuvent être des basophiles, cellules circulantes, ou bien des mastocytes, leurs homologues tissulaires. Les allergènes, lors de leurs réintroductions, se fixent sur les IgE spécifiques liées à leur récepteur membranaire. Ceci induit une cascade de signalisation aboutissant à la dégranulation c'est-à-dire la libération des médiateurs immunitaires et de l'inflammation (telle que l'histamine) contenus dans les granules des cellules. Ces médiateurs (amines biogènes et cytokines) ont des effets immédiats, vasodilatateurs et/ou bronchoconstricteurs, et retardés de type inflammatoire (recrutement de cellules sur les lieux de l'inflammation). Ils sont à l'origine des symptômes observés: asthme, rhinoconjonctivite, kératite, prurit, eczéma, ou de son expression la plus aiguë: l'anaphylaxie [6].

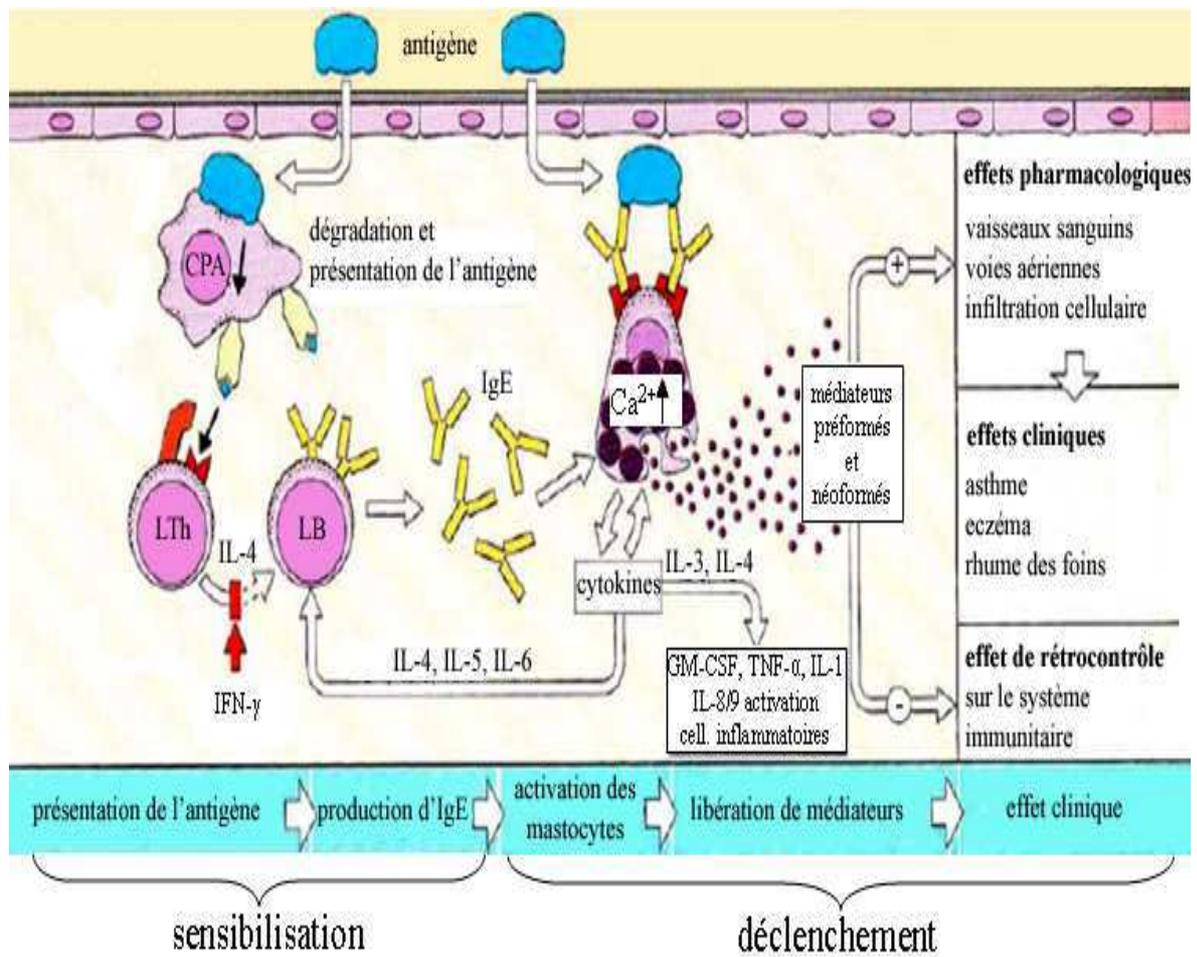


Figure 2: Représentation schématique du Mécanisme de l'allergie [7].

5-CELLULES ET MEDIATEURS IMPLIQUES

5.1-LES CELLULES IMPLIQUEES

5.1.1-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) [8].

5.1.2-Les mastocytes

Les mastocytes sont des cellules granuleuses de 10 à 15 μm dérivant de cellules progénitrices hématopoïétiques multipotentes. Leur différenciation finale se produit dès leur arrivée dans les tissus, principalement sous l'influence du facteur de croissance « Stem Cell Factor » (SCF). Les mastocytes sont localisés dans les tissus muqueux et épithéliaux à proximité des petits vaisseaux sanguins et des veinules post capillaires. Une des principales caractéristiques du mastocyte est d'exprimer à sa membrane la forme tétramérique du RFc ϵ I: on en

dénombré environ 10^5 par mastocyte. Le mastocyte se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granules contenant différents médiateurs chimiques préformés. Parmi ceux-ci, on retrouve notamment l'histamine et des enzymes dont la hexosaminidase. Le contenu de ces granules est rapidement libéré dans le milieu extracellulaire suite à l'activation des mastocytes via le $RFc\epsilon I$. La composition en protéoglycanes et en protéases neutres du contenu granulaire est une caractéristique du type de mastocyte [7].

5.1.3-Les éosinophiles

Ils sont attirés sur les lieux de la réaction allergique par l'ECF-A (Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis) émis par les mastocytes. Ils sont caractérisés par leurs granules qui contiennent les protéines principales de la cellule MBP (Major Basic Protein) et protéine cationique, responsable de la toxicité de ce polynucléaire. Les éosinophiles sont retrouvés en abondance dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire des asthmatiques et leur nombre est corrélé avec la gravité de la maladie. Activés, ils libèrent les médiateurs contenus dans leurs granules, comme la MBP, ou synthétisés à partir des phospholipides membranaires, comme le PAF (Platelet Activating Factor) ou les leucotriènes. L'éosinophile est étroitement lié à la phase tardive de la réaction et à l'hyperactivité bronchique [1].

5.1.4-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 [8].

5.1.5-Les neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont les leucocytes sanguins les plus nombreux chez l'homme. Leur rôle premier a longtemps été considéré comme étant celui de protéger l'hôte contre les micro-organismes. Ils sont donc essentiels dans la réponse anti infectieuse. Cependant, depuis quelques années, de nombreuses preuves expérimentales ont documenté leur implication comme cellules effectrices et régulatrices des réponses immunitaires non seulement innées, mais aussi adaptatives. C'est à ce titre que l'on sait maintenant que les PN jouent un rôle fondamental dans la physiopathologie de maladies inflammatoires chroniques, notamment auto-immunes, ainsi que dans le cancer[9].

5.1.6-Les plaquettes

Les plaquettes sanguines sont de petits éléments cellulaires anucléés issus de la fragmentation d'une cellule d'amont d'origine hématopoïétique, le mégacaryocyte. Lors de la fragmentation, les pro-plaquettes s'entourent d'une membrane classique (bicouche phospholipidique) et intègrent du matériel cytoplasmique du mégacaryocyte à savoir des granules (de deux types, dits denses et alpha) et des organites (mitochondries, ribosome. . .) [10].

5.1.7-Les monocytes et les macrophages

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

5.1.8-Les lymphocytes T

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 [8]. Ils jouent un rôle majeur dans la réaction d'hypersensibilité retardée(HSR). Le macrophage présente au lymphocyte T l'antigène préalablement modifié par traitement enzymatique. On assiste alors au développement de clones de lymphocytes T

capables de reconnaître l'antigène. Lorsque ces clones se rencontreront une nouvelle fois, ils seront capables de développer une réaction immune dont le maximum sera atteint en 48 heures. Les lymphocytes stimulés produisent des lymphokines qui sont des glycoprotéines agissant sur l'activation des lymphocytes T et B, sur l'hématopoïèse et la réaction inflammatoire [1].

5.2-LES MEDIATEURS IMPLIQUES

Les médiateurs libérés sont essentiellement l'histamine, les dérivés de l'acide arachidonique, le TNF-alpha et certaines enzymes telles que la tryptase. L'histamine, le TNF-alpha et les médiateurs lipidiques sont globalement vasodilatateurs, à l'origine du collapsus initial et de la tachycardie réflexe. Ils induisent une perméabilité capillaire à l'origine de l'urticaire et de l'œdème, et une bronchoconstriction à l'origine du bronchospasme quasi-constant au cours du choc anaphylactique. L'histamine reste le chef de file de ces médiateurs. Ses récepteurs connus sont au nombre de quatre, avec une prédominance du rôle des récepteurs H1 et dans une moindre mesure H2 au cours du choc. En effet, les récepteurs H1 et H2 sont présents sur les cellules cardiaques, au niveau auriculaire et ventriculaire. Au niveau cardiaque, la stimulation des récepteurs H1 provoque un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et exerce un effet inotrope négatif et vasoconstricteur coronaire. A l'inverse, la stimulation des récepteurs H2 entraîne une augmentation de l'excitabilité, un effet inotrope positif et une vasodilatation coronaire.

Les médiateurs lipidiques (prostaglandine D2, thromboxane A2, leucotriènes cystéines LTC4, LTD4 et LTD4) sont des médiateurs néoformés

issus du métabolisme de l'acide arachidonique, capables d'induire ou d'entretenir l'inflammation. Ils ont, par eux-mêmes, une activité vasomotrice et bronchoconstrictrice. Les leucotriènes entraînent, par ailleurs, une vasoconstriction coronaire associée à un effet inotrope négatif. Ils sont beaucoup plus bronchoconstricteurs que l'histamine.

La tryptase est une enzyme contenue dans les mastocytes, constamment libérée lors de la dégranulation, dont l'intérêt diagnostique est bien connu. La chymase, elle, comme la carbopeptidase et la cathepsine G, ne sont présentes que dans certains types de mastocytes retrouvés au niveau de l'intestin, de l'appareil respiratoire et du cœur.

Enfin, lors de la dégranulation, une grande variété de cytokines pro-inflammatoires est libérée, incluant l'IL-4, qui amplifie l'activation Th2, le TNF ou l'IL-6, d'action pleiotropique [11].

6-CLASSIFICATION DES HYPERSENSIBILITE

En 1968, Gell et Coombs ont élaboré une classification des quatre types d'hypersensibilités (Tableau 1).

6.1-Hypersensibilité type I: immédiate, médiée par les IgE. Les réponses de type I sont induites par les IgE, via l'activation des mastocytes et des basophiles. C'est la réaction la plus souvent impliquée dans le cas de l'allergie alimentaire.

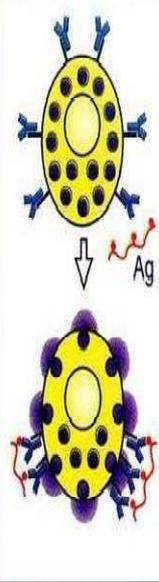
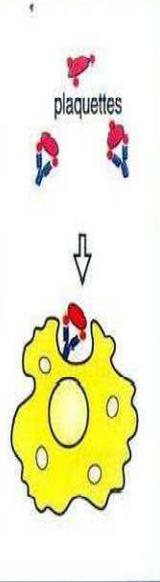
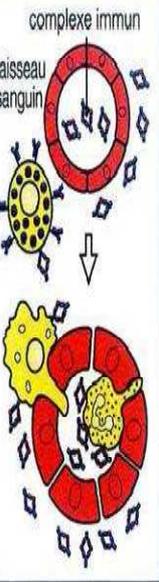
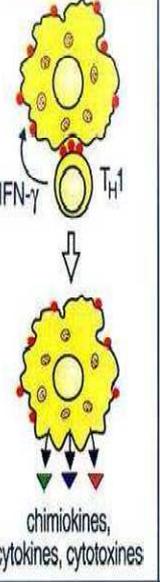
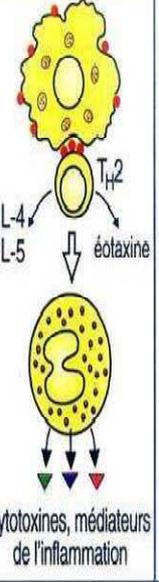
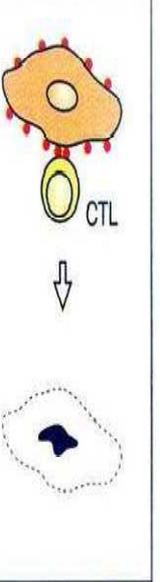
6.2-Hypersensibilité type II: cytotoxique et cytolytique. Les réponses de types II sont induites par la liaison d'IgG à des antigènes de la surface cellulaire ou de la matrice extra-cellulaire. Ces anticorps sont alors capables d'entraîner la

destruction de la cellule cible portant ces antigènes de surface par activation du complément ou de cellules NK.

6.3-Hypersensibilité type II: semi-tardive, à complexes immuns. Les réponses de type III sont causées par le dépôt tissulaire ou vasculaire de complexes immuns antigène-anticorps capables d'activer le complément et de recruter les cellules sanguines polynucléaires et les macrophages, contribuant à des lésions tissulaires locales.

6.4-Hypersensibilité type IV: retardée, à médiation cellulaire. Les réactions d'hypersensibilité de type IV impliquent les cellules T et peuvent être réparties en trois groupes. Dans le premier groupe, les lésions tissulaires sont liées à l'activation des macrophages par les cellules T auxiliaire de type 1 (T helper 1 ou Th1), et à la réaction inflammatoire qui s'ensuit. Dans le second groupe, elles sont liées à une réaction inflammatoire initiée par les cellules T auxiliaire de type 2 (Th2) et dans laquelle les éosinophiles jouent un rôle prédominant. Dans le troisième groupe, les lésions sont causées directement par les cellules T cytotoxiques (CTL) [8].

Tableau I: Classification des Hypersensibilité selon Gell et Coombs [12].

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Facteur immunitaire en cause	IgE	IgG	IgG	Cellules T _H 1	Cellules T _H 2	CTL
Antigène	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène cellulaire
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Cellules FcR ⁺ (phagocytes, cellules NK)	Cellules FcR ⁺ Complément	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles	Cytotoxicité
						
Exemple de réaction d'hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergie à certains médicaments (e.g. pénicilline)	Maladie sérique, réaction d'Arthus	Dermatite de contact, réaction tuberculinique	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Dermatite de contact

7- Les DIFFERENTS TYPES D'ALLERGENES

De nombreuses substances peuvent être la cause d'une sensibilisation de l'organisme chez les sujets prédisposés et entraîner, lors des contacts répétés, des manifestations cliniques d'allergie [1].

7.1- Les pneumallergènes

Les pneumallergènes ou allergènes aéroportés ou allergènes respiratoires sont présents dans nos environnements extérieur et intérieur, personnel ou professionnel. Les pneumallergènes sont très souvent responsables de rhinites, conjonctivites et asthmes. On les classe en allergènes perannuels (acariens de la poussière de maison, moisissures et phanères d'animaux) et allergènes saisonniers (pollens et moisissures dans certaines régions). En fait, cette classification est artificielle, car le caractère perannuel ou saisonnier d'un allergène varie énormément d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre dans un même pays [13].

a. Les Acariens

La poussière de maison est une mosaïque d'allergènes représentant une grande diversité allergénique et non pas un allergène isolé. Les acariens, principaux allergènes de la poussière de maison, sont également trouvés dans beaucoup d'autres lieux. Les acariens de la poussière de maison se nourrissent de squames humaines et sont représentés surtout par *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p, allergènes majeurs Der p 1 et Der p 2, allergène mineur la tropomyosine Der p10) et *farinae* (Der f), *Euroglyphus manynei* ainsi que *Lepidoglyphus destructor* et *Blomia tropicalis* (dans les zones tropicales).

Les acariens ont des niches écologiques privilégiées: matelas, oreillers, couettes et duvets. Les conditions de vie moderne (isolation des maisons, chauffage, ventilation moindre, présence de moquette au sol, de tapisseries. . .) ont certainement favorisé leurs développement.

Certaines espèces d'acariens dites acariens de stockage (*Glyciphagus domesticus* et *destructor*, *Tyrophagus putrescentiae* et *Acarus siro*) sont présentes au sein des céréales stockées et de la farine. Ces espèces ne sont pas trouvées dans la literie mais elles ont une importance allergénique certaine dans la poussière des maisons très humides, dans l'habitat rural et agricole ainsi qu'en milieu tropical et dans certains asthmes professionnels (asthme du boulanger) [13].

b. Les Pollens

Les pollens font l'objet d'une surveillance aérobiologique permettant l'établissement d'un calendrier pollinique. Les grains de pollen, cellule sexuée mâle du règne végétal, sont très souvent en cause dans les allergies de type immédiat. Selon leur mode de transport, on distingue les pollens anémophiles et entomophiles. Les premiers de forme très aérodynamique et transportés par le vent, sont les plus dangereux car ils sont émis en grande quantité, déplacés sur de longues distances depuis leur émission et apportés par le vent au contact des muqueuses respiratoires. Les pollens entomophiles, véhiculés par les insectes de la fleur mâle à la fleur femelle sont gluants et adhèrent aux antennes des insectes: ils sont rarement allergisants, sauf lors des contacts étroits comme chez les fleuristes et certains agriculteurs. La nature et le nombre des pollens varient

avec la géographie, la température et les climats. Les pollens les plus allergisants se trouvent réunis en différentes catégories:

- les Graminées;
- certaines herbacées telles que les Composées dont l'armoise, l'ambroisie;
- les Urticacées dont la pariétaire;
- les Chénopodiacées et les arbres tels que le bouleau et autres Bétulacées;
- les Oléacées dont l'olivier et le frêne;
- les Fagacées dont le chêne;
- les Cupressacées dont le cyprès et platane [13].

On estime 10 à 30% des habitants de la planète souffriraient d'une allergie au pollen. Ces chiffres ont conduit certains allergologues à qualifier le pollen (pollution verte) [1]. Typiquement, c'est "le fameux rhume des foins" qui apparaît de manière saisonnière, lors de la période de pollinisation, et qui se manifeste par des conjonctivites et des rhinites [14].

c. Les protéines d'animaux

La modification des rapports entre l'homme et les animaux, notamment l'augmentation du nombre et de la variété des animaux gardés à domicile, fait que l'exposition et donc la sensibilisation aux allergènes d'animaux, parallèlement à la fréquence des maladies allergiques, a considérablement augmenté au cours de ces 20 dernières années dans les pays industriels et en milieu urbain. Les protéines provenant des animaux domestiques, d'expérience

ou de loisir sont une des causes majeures de rhinoconjonctivites et d'asthmes. Elles sont issues de la peau, des phanères, de la salive, de l'urine ou des matières fécales. Le chat est un des animaux domestiques les plus répandus après le chien (8 millions de chats en France soit pratiquement 1 habitation sur 4). L'allergène majeur du chat (Fel d 1) est une glycoprotéine transportée dans l'air par des particules dont le diamètre aérodynamique peut être inférieur à 2,5 µm, expliquant ainsi sa bonne pénétration dans les voies aériennes. Les principales sources d'allergènes sont les glandes sébacées, la salive, les glandes péri-anales. Le contrôle hormonal de la production de Fel d 1 (diminution de la production chez les chats mâles castrés, augmentation après injection de testostérone) a été démontré. Le principal réservoir d'allergènes est le pelage du chat (Fel d 1) est également présent à des taux élevés dans la poussière domestique, le mobilier tapissier et de façon moindre dans les matelas. Il est aussi trouvé dans les lieux publics (écoles, crèches, hôpitaux...) [13].

d. Les spores fongiques

Les champignons supérieurs, moisissures et levures sont des végétaux dépourvus de chlorophylle, libérant dans l'atmosphère de grandes quantités de spores allergéniques. Largement répandus dans la nature, provenant de matières organiques en cours de putréfaction ou de fermentation, les champignons et moisissures sont partout présents. Les spores fongiques sont de petite taille (3-10 µm) et pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire, pouvant provoquer aussi bien de la rhinite que de l'asthme. Ils sont aussi présents dans certains aliments et peuvent être responsables d'allergies alimentaires. L'allergie respiratoire aux moisissures est plus difficile à mettre en évidence que pour les autres allergènes aéroportés. Elle est rarement isolée et s'inscrit volontiers dans

le cadre d'une polysensibilisation. Les principales moisissures sont: *Alternaria*, *Cladosporium* et *Stemphylium*, *Aspergillus* et *Penicillium* [13].

e. Les allergènes professionnels

Le secteur de la recherche, et notamment ses laboratoires et animaleries avec une multiplicité d'expositions, peut être considéré comme un secteur à risque de pathologies allergiques. Les techniciens de laboratoires ne représentent pourtant que 1,9 % des déclarations d'asthme professionnel via l'Observatoire National des asthmes professionnels entre 1996 et 1999 en France. Cette pathologie est probablement sous-estimée et sous-déclarée comme c'est fréquemment le cas pour les affections allergiques en milieu de travail et cela quel que soit le secteur d'activité. Si l'on pense principalement aux allergies dues à l'exposition aux animaux de laboratoire, c'est qu'il s'agit de la principale cause d'allergie dans ce milieu de travail, la plus étudiée et notamment celle qui est le plus souvent déclarée. Pourtant, dans les laboratoires de recherche, d'autres allergènes peuvent être responsables d'allergies, et leur présence dépendra notamment des thématiques et du domaine de recherche. En effet, le milieu de la recherche étant très vaste, il existe autant d'allergènes possibles que de substances utilisées, que l'on travaille dans un laboratoire de recherche médicale, en biologie, en chimie...

Nous citerons ici les allergènes présents le plus largement dans ces laboratoires: latex, détergents et désinfectants, litières, médicaments et anesthésiques, Colorants, réactifs et autres substances chimiques, insectes, végétaux... [15].

7.2-Les allergènes alimentaires

Les antigènes alimentaires ou trophallergènes, ont une origine animale ou végétale. Il s'agit essentiellement de glycoprotéine, très rarement de polysaccharides. A côté de ces antigènes complexes existent des haptènes provenant de l'aliment lui-même, ou d'un additif autorisé, ou d'un contaminant «accident». Leur liaison à une protéine est indispensable pour qu'ils acquièrent une propriété immunogénique. Chaque aliment comporte un grand nombre de substances potentiellement antigéniques, parmi lesquelles on distingue un ou plusieurs antigènes majeurs et les antigènes mineurs. La cuisson, pasteurisation, stérilisation à haute température, stockage en milieu réfrigéré, maturation (fruits et légumes) ne diminuent pas sensiblement l'activité allergénique. Bien au contraire, lorsque les déterminants allergéniques sont séquentiels, le chauffage peut les démasquer et augmenter l'allergénicité (cacahuète). Le stockage peut faire apparaître de nouveaux allergènes (noix de pécan et pomme).

Cinq allergènes sont responsables des trois-quarts des allergies alimentaires de l'enfant: lait, œuf, poisson, arachide et moutarde [1].

- **Esgargots**

L'allergie aux escargots est une réalité clinique en particulier dans les régions où leur consommation est courante (sud de l'Europe) et l'association préférentielle « allergie aux acariens et sensibilisation aux escargots » est également une certitude. L'allergie aux escargots peut déclencher des réactions anaphylactiques sévères [16].

- **Poissons**

Les allergènes responsables sont les protéines sarcoplasmiques (parvalbumines) du tissu musculaire du poisson et les différentes espèces contiennent des parvalbumines dont la structure est similaire : l'allergène majeur du cabillaud (Gad C1 ou protéine M) se retrouve ainsi dans la plupart des espèces, ceci explique la sensibilisation croisée importante entre les différentes espèces. Il existe cependant des monosensibilisations telles une allergie isolée à la sole. La mise en conserve de certains poissons (thon, saumon) réduit l'allergénicité. Enfin, on constate la survenue chez des patients porteurs d'une allergie alimentaire aux poissons une symptomatologie respiratoire et cutanée (urticaire aiguë), par l'inhalation d'odeurs ou de vapeurs de cuisson [16].

- **Fruits de mer (mollusques et crustacés)**

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées après l'ingestion de gastéropodes – la patelle – et des céphalopodes – calmar, seiche le plus souvent chez des patients allergiques aux acariens, l'exploration allergologique se révélant positive soit avec les produits frais soit avec les extraits bouillis ou le jus de cuisson. L'ingestion du crustacé est une cause commune d'allergie alimentaire avec quelques particularités cliniques, telles que les signes respiratoires, l'anaphylaxie induite par l'exercice et le rôle de la voie aéroportée [16].

- **Amphibiens**

Si l'allergie à la grenouille est habituellement d'origine professionnelle sous forme de rhinoconjonctivite, asthme et allergie de contact, une réaction anaphylactique sévère a été rapportée chez un enfant âgé de six ans après ingestion de cuisses de grenouilles avec positivité du test cutané et présence d'IgE spécifiques [16].

- **Protéines des œufs**

Le blanc d'œuf, plus allergisant que le jaune d'œuf, contient 23 glycoprotéines différentes dont quatre sont considérées comme des allergènes majeurs (ovomucoïde [Gal d1], ovalbumine [Gal d2], ovotransferrine [Gal d3] et lysozyme [Gal d4]), thermostables, excepté l'ovalbumine qui est thermoinstable, ce qui explique la possibilité pour les patients monosensibilisés à l'ovalbumine de manger des œufs cuits[16].

- **Les céréales**

- **Les légumineuses** (soja, arachide, pois, haricot, lentille, fève, pois chiche, petit pois...) [18].

- **Le sésame**

- **Les Rosacées** (Pêche, pomme, poire, abricot, prune, cerise, amande) [18].

- **Les Solanacées** (Tomate, pomme de terre, poivron, aubergine, paprika...) [18].

- **Les Ombellifères** (Céleri, coriandre, cumin, fenouil, anis, aneth, carotte,

cerfeuil, persil...) [18].

- **Les Crucifères** (Moutarde, choux, radis, navet, colza, raifort) [18].
- **Lait de vache**

L'allergie aux protéines du lait de vache représente la quatrième allergie alimentaire chez l'enfant, derrière les allergies à l'œuf, à l'arachide et au poisson. Elle est responsable de 12,6 % des allergies alimentaires de l'enfant. Dans la population générale, l'incidence de l'allergie aux protéines du lait de vache varie de 0,1 à 7,5 %, selon les études [19]. En France, la prévalence cumulée de l'allergie au lait de vache est estimée à 1,1 % chez les enfants scolarisés âgés entre 2 et 14 ans [20].

7.3-Les allergènes Médicamenteux

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

- **Les antibiotiques** responsables de la plus grande partie des incidents ou accidents allergiques. Les pénicillines viennent en tête. Mais toutes les familles d'antibiotiques peuvent être à l'origine d'accidents analogues [21].

- **Les sulfamides** ont été à l'origine de nombreuses réactions allergiques. Actuellement ils paraissent moins souvent en cause. Avec la triméthoprim-sulfaméthoxole, la plus utilisée, quelques incidents cutanés sont observés: prurit, urticaire... Ils sont bénins et régressent immédiatement à l'arrêt du traitement. Les accidents graves (syndrome de Lyell) sont exceptionnels [21].

- **Les anti-inflammatoires et antalgiques** sont responsables d'une grande part de réactions pseudo-allergiques. En outre, divers AINS (pyrazolés) peuvent entraîner des réactions immunoallergiques cutanées (urticaire, érythème, polymorphe...) et surtout hématologiques graves, voire mortelles (agranulocytose, purpura thrombocytopénique) [21].

- **L'allergie aux myorelaxants** est la deuxième grande cause d'accidents allergiques médicamenteux. Les curarisants de synthèse peuvent être à l'origine de choc anaphylactique grave à l'induction de l'anesthésie. Au cours des anesthésies générales, de nombreux produits sont utilisés, certains pouvant être responsables de bronchospasme accompagné de cyanose, parfois de collapsus cardiovasculaire, d'érythème généralisé, d'urticaire ou d'œdème de Quincke[21].

- **L'allergie aux produits radiologiques de contraste** : les réactions à l'iode contenu dans les substances de contraste peuvent revêtir différents aspects cliniques allant de simples éternuements, de l'urticaire de l'œdème de Quincke, aux réactions beaucoup plus graves, telles que bronchospasme, œdème laryngé, collapsus cardiovasculaire et même mort subite [21].

7.4-Les allergènes de contact

Les allergènes responsables sont très nombreux. Les facteurs les plus habituels sont:

- Vestimentaires, selon la nature du tissu, des colorants, des détergents, des cuirs ou des accessoires métalliques;

- Cosmétologiques par les excipients (lanoline), les conservateurs, les antiseptiques, les colorants ou parfums;

-Médicamenteux, très fréquents; les groupes principaux sont: les antiseptiques (ammoniums quaternaires, salicylanilides, dérivés mercuriels, halogénés, formol...); les antibiotiques (pénicillines, néomycine); les anesthésiques locaux; les phénothiazines et les antihistaminiques locaux; les médicaments à base de végétaux (huile de laurier, essences de thym); les excipients conservateurs et parfums des topiques locaux y compris dermocorticoïdes; les matériels de pansement [21].

-Professionnels: Manu portés ou aéroportés, ils sont plus rarement impliqués que les précédents. De nombreux allergènes sont en cause : végétaux, bois, caoutchoucs résines et colles, peintures, pesticides, antiseptiques et désinfectants, préparation industrielle ou hospitalière de médicaments [22]. Très récemment, A. Goossens et al. ont rapporté dix cas d'allergie de contact aéroportée de la face chez des infirmières qui écrasaient des comprimés de tétrazépam [23]. Les produits en suspension dans l'air sont plus aptes à parvenir jusqu'aux yeux (vapeurs, poudres, produits de ponçage).La saison estivale voit une recrudescence de pathologie manuportée car les travailleurs qui transpirent s'essuient fréquemment les yeux avec leurs mains souillées [24].

7.5-L'allergie croisée

L'allergie croisée est une réaction à un autre allergène chez un sujet sensibilisé [21]. La « sensibilisation » est l'état d'un individu qui possède des Ig spécifiques dirigées contre un ou plusieurs allergènes, détectables soit par la positivité des tests cutanés à lecture immédiate, soit par l'élévation du taux des IgE sériques spécifiques [25].

Les allergies croisées les plus fréquentes sont : Syndrome bouleau-pomme, syndrome composées-Céleri, syndrome céleri-bouleau-Armoise, syndrome graminées-tomate, syndrome cyprès-pêche, syndrome fruits-latex, syndrome latex-fruits, syndrome œuf-oiseau [26].

8-GENETIQUE ET ALLERGIE

8.1-L'allergie et l'atopie

L'atopie, terme proposé en 1920 par Arthur F. Coca et Robert A. Cooke, est la prédisposition héréditaire d'un individu à développer des symptômes tels que l'eczéma, l'asthme et le rhume des foins qui se succèdent le plus souvent dans cet ordre, mais pas toujours, selon une chronologie qualifiée de « marche atopique ».

Il est cependant plus commode de définir l'atopie comme l'aptitude de se sensibiliser à un ou plusieurs pneumallergènes usuels ce que l'on peut démontrer par la positivité des Prick tests cutanés d'allergie ou par celle d'un tests multiallergénique de dépistage (Phadiatop1 et analogues)[27]. On sait que le principal chromosome incriminé est le chromosome 11Q3 porté par la mère qui transmet davantage le terrain atopique que le père[1,21].

Les patients atopiques sont caractérisés par le développement d'IgE et de lymphocytes T spécifiques contre des pneumallergènes (allergènes inhalés) et/ou des trophallergènes (allergènes ingérés).

Les maladies atopiques comprennent l'asthme allergique, la rhinite et conjonctivite allergique, la dermatite atopique, certaines urticaires et certaines allergies alimentaires.

La maladie débute souvent chez le nourrisson par un eczéma du visage (vers trois mois) qui va guérir vers l'âge de 4 à 8 ans pour laisser place à l'asthme pendant l'enfance puis à une rhinite allergique à l'âge adulte.

L'évolution de la maladie peut être variable: beaucoup de formes légères d'atopie guérissent spontanément alors que d'autres évoluent vers des formes chroniques fortement invalidantes [27].

Tableau II: Le Pourcentage du risque des manifestations allergiques chez l'enfant [28,29].

Si aucun des parents n'est allergique	15%
Si un frère ou une sœur est allergique	25-35%
Si un des deux parents est allergiques	30-40%
Si les deux parents sont allergiques	50-60%
Si les deux parents ont la même allergie	60-80%
Si les 2 parents sont allergiques+ 1 membre de la famille proche	75%

L'asthme d'origine allergique est le phénotype le plus fréquent pendant l'enfance. Ce phénotype peut commencer à tous les âges, mais dans la majorité des cas, la sensibilisation allergénique se met en place dans la petite enfance [30]. De nombreux auteurs ont cherché à démontrer l'implication de l'atopie dans un phénotype particulier d'asthme sévère. Dans ces études, l'atopie a été diversement définie :

- par la sensibilisation aux différents allergènes à l'aide des tests cutanés;
- par la positivité du dosage des immunoglobulines E spécifiques (IgEs);
- moins souvent par le dosage des IgE sériques totales [31];

-parfois encore par des arguments chronologiques entre l'exposition à l'allergène auquel le sujet est sensibilisé et la gravité des exacerbations aiguës [32].

8.2-La génétique de l'asthme et de l'atopie

Le nombre de gènes candidats possibles dans l'asthme et les phénotypes associés à l'asthme est très important, étant donné les mécanismes physiopathologiques multiples impliqués dans cette maladie. A ce jour plus de 500 études d'association avec plus de 120 gènes ont été publiés [33].

Les gènes de susceptibilité à l'asthme peuvent être repartis en quatre groupes principaux:

- gènes associés à l'immunité innée et l'immuno régulation;
- gènes intervenant dans la réponse Th2;
- gènes associés à la biologie de l'épithélium et de l'immunité muqueuse;
- gènes associés à la fonction ventilatoire, le remodelage bronchique.

Seuls 33 gènes sont apparus associés aux phénotypes de l'asthme de manière constante dans au moins cinq études indépendantes, 14 d'entre eux étant répliqués plus de dix fois. Les trois gènes ayant été le plus souvent répliqués sont:

- le gène du récepteur b2 adrénergique (ADRB2);
- le gène codant pour la chaîne a du récepteur de l'IL-4 (IL4R);
- le gène HLADRB1.

Le récepteur b2 adrénergique (ADRB2), situé dans la région 5q31-32, est une protéine transmembranaire qui après liaison avec un agoniste active un signal de transduction aboutissant à la relaxation des muscles lisses bronchiques. Des polymorphismes de ce gène sont associés à l'asthme nocturne ou l'asthme sévère et d'autres variants ont un effet sur la modulation de la réponse au traitement par les b2-mimétiques chez les asthmatiques [34]. Le gène IL4R, situé dans la région 16p21, code pour la chaîne a du récepteur de l'IL-4 qui sert aussi de chaîne a au récepteur de l'IL-13. C'est un gène clef dans la réponse Th2 comme ces ligands IL4 et IL13. Les polymorphismes décrits au niveau de l'IL4R apparaissent intervenir dans la transduction du signal de l'IL-4 et la production d'IgE par différents mécanismes [33]. Les gènes du complexe HLA, dans la région 6p21, codent pour des protéines transmembranaires qui jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire en se liant aux peptides dérivés des antigènes et en les présentant aux lymphocytes T via le récepteur des cellules T [35].

9. EPIDEMIOLOGIE

En 20 ans à peine, les allergies, qui n'affectaient que 10 % de la population en 1980, ont explosé. Elles atteignent aujourd'hui plus de 30 % de la population dans les pays industrialisés et pourraient toucher 50 % de la population vers 2015, selon l'OMS qui classe l'allergie en 4^{ème} rang mondial des pathologies. L'incidence de l'allergie augmente de 50 % à 80 % tous les 10 ans, pour devenir un important problème de santé publique.

Les jeunes sont les plus vulnérables et sont particulièrement affectés par l'eczéma atopique, la rhinite étant l'affection allergique la plus fréquente. En ce qui concerne l'asthme, 3 à 12 % de la population occidentale est asthmatique et plus de 80 % des asthmes de l'enfant et de l'adolescent ont un substrat allergique contre seulement 20 % pour les patients de plus de 40 ans

La prévalence des rhinites allergiques a triplé chez les adolescents et les jeunes adultes. Une étude de prévalence de la rhinite allergique dans 8 pays européens auprès de 100000 patients a montré une prévalence moyenne de 10 %. Une autre étude en Angleterre a montré une prévalence de 14 % pour la rhinite perannuelle et 6 % pour la rhinite saisonnière.

La conjonctivite allergique pollinique est une affection courante mais les données épidémiologiques font défaut en raison de son association presque systémique aux symptômes de la rhinite allergique [1,21,36,38].

Si l'on ne se dispose pas de chiffres assez fiables, on estime que la fréquence de l'allergie alimentaire aurait également doublé. La prévalence est estimée à environ 2 % de la population, chez les enfants entre 3 et 7 % [37].

L'étude la plus citée est celle de Burr et al. réalisée en 1973, puis en 1988. Elle a été conduite selon la même méthodologie, dans les mêmes écoles et chez les enfants de même âge (7 ans), chez qui la prévalence cumulée de l'asthme est passée de 4,2 à 9,1 %, soit plus d'un doublement. Des résultats comparables ont été enregistrés par d'autres auteurs dans plusieurs pays différents. Plus récemment, l'enquête épidémiologique ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) portant sur 304796 enfants de 6-7 ans (42 pays) et 46381 adolescents de 13-14 ans (56 pays) a confirmé ces tendances à l'augmentation, mais avec des disparités selon les pays qui peuvent s'expliquer par des biais de diagnostic ou de recueil des données. Les plus fortes prévalences sont enregistrées dans les pays anglo-saxons [1,21,36,38].

10. FORMES CLINIQUES

La réaction allergique se manifeste de différentes façons. A côté du choc anaphylactique qui est l'expression la plus grave de l'allergie, on trouve les manifestations respiratoires, cutanéomuqueuses et digestives [36].

10.1-LES URGENCES ALLERGOLOGIQUES

10.1.1-Le choc anaphylactique

Le choc anaphylactique est un trouble hémodynamique grave, résultant le plus souvent de l'activation des IgE présentes sur les basophiles et les mastocytes. Plus rarement, le choc peut ne pas procéder selon un mécanisme immunologique, mais être d'aspect clinique et de traitement identiques (on parlait autrefois de « choc anaphylactoïde »). C'est une urgence médicale. L'efficacité du traitement dépend de sa reconnaissance rapide et de l'injection

immédiate d'adrénaline, associée aux mesures de remplissage vasculaire. Les autres thérapeutiques (antihistaminiques, glucocorticoïdes) ne sont pas des médicaments d'urgence. Les étiologies sont nombreuses dominées par les réactions médicamenteuses, les aliments, les venins, le latex. L'enquête allergologique est indispensable, permettant de mettre en place les mesures de prévention des récurrences [39].

10.1.2-L'œdème de Quincke

C'est une crise allergique dangereuse et violente, il s'agit d'un œdème des tissus sous-cutanés touchant généralement le visage, se traduisant par un gonflement parfois spectaculaire. Les paupières sont souvent les premières touchées. Dans les rares cas où l'œdème touche la gorge, des troubles respiratoires peuvent survenir et un traitement urgent est nécessaire. Il est lié à une hypersensibilité immédiate de type I.

Quelques minutes après le contact avec l'allergène, on observe: sensation de brûlure intense, gonflement du visage (lèvres, yeux), coloration rose ou rouge pâle, dyspnée et insuffisance de la circulation sanguine qui se manifeste par une sensation de malaise général, frissons, sueurs, pâleur, pouls rapide et surtout effondrement de la pression artérielle. L'œdème de Quincke peut être lié à une allergie alimentaire, médicamenteuse ou une sensibilisation au venin d'hyménoptères [1].

10.1.3- Etat de mal asthmatique

C'est un état grave qui ne doit pas être confondu avec un banal accès d'asthme. Il se caractérise par la durée de la crise sans aucune rémission au-delà

de trois jours, la résistance à toutes les thérapeutiques et des signes cliniques de gravité.

Trois éléments cliniques sont dominants dans le déterminisme de la détresse respiratoire aiguë de l'état de mal:

-L'encombrement bronchique muqueux.

-Une thérapeutique calmante intempestive dont la nocivité est due à la fois à une dépression respiratoire centrale et à la sédation de la toux qui entraîne une aggravation de l'encombrement bronchique.

-Enfin, la prolongation elle-même de l'état de mal qui constitue un facteur d'aggravation par l'épuisement musculaire.

A l'examen, Une polypnée superficielle, le thorax bloqué en inspiration, les sibilances peuvent avoir disparu du fait de la faiblesse de l'amplitude respiratoire ; la tachycardie, la cyanose, la somnolence, les sueurs, sont des signes de gravité. La gazométrie (dosage du gaz carbonique et de l'oxygène dans le sang) montre un asthme grave [1,21].

10.2- LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

10.2.1- La rhinite allergique

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

La rhinite allergique représente un problème de santé publique. La fréquence des rhinites allergiques est élevée car au moins 25 % des sujets en souffrent dans les pays occidentaux. Elle est, en outre, fréquente dans les zones urbaines des pays en voie de développement. Plus de 500 millions de personnes souffrent de rhinite allergique. Elle est de plus en augmentation constante, comme l'ensemble des maladies allergiques. La rhinite allergique altère la qualité de vie, compromet l'apprentissage scolaire et la productivité professionnelle. Son impact économique est importante car, de plus, la rhinite est souvent sous-diagnostiquée et sous-traité [40].

Du point de vue physiopathologique, il s'agit de la manifestation nasale de l'allergie immédiate et non immédiate. L'inflammation prédomine, faisant intervenir de nombreux médiateurs et cellules inflammatoires. Une nouvelle classification (allergic rhinitis and its impact on asthma [ARIA]) avait été proposée lors d'un atelier de l'OMS [41,42]. On distinguait classiquement deux grands types de rhinites allergiques: les rhinites saisonnières et les rhinites perannuelles. Cependant, devant les difficultés de différencier les saisons polliniques, de caractériser avec précision les allergies perannuelles et le fait que plus de la moitié des patients sont allergiques aux pollens et aux acariens, le groupe ARIA a choisi de changer la classification de la rhinite allergique. La nouvelle classification a recours à la fois aux symptômes et aux paramètres de qualité de vie. Elle est par ailleurs fondée sur la durée permettant la distinction en maladie « intermittente » ou « persistante », et basée sur la sévérité, permettant la distinction entre maladie « légère » et maladie « modérée à sévère ». Cette classification proposée par un consensus d'expert a été validée par plusieurs études. environ la moitié des rhinites polliniques, dites « saisonnières

», sont persistantes et environ la moitié des rhinites, dites « perannuelles », sont intermittentes [40].

Association rhinite allergique-asthme:

La rhinite allergique est considérée comme un facteur de risque pour l'asthme. Une personne souffrant de rhinite allergique est 3 fois plus exposées au développement d'un asthme qu'un patient non allergique. De manière symétrique, la quasi-totalité des sujets asthmatiques a aussi une rhinite associée. 70 % des asthmatiques ont une rhinite allergique associée. La prise en charge de la rhinite peut donc prévenir l'apparition de l'asthme [1,28].

10.2.2- L'asthme allergique

L'asthme représente un problème majeur de santé publique avec une prévalence en augmentation ces 30 dernières années dans les pays industrialisés, atteignant en France, 10 % chez les enfants et 5 % chez les adultes. L'asthme est une maladie multifactorielle, résultant de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. C'est une maladie complexe et hétérogène, présentant un large spectre de manifestations cliniques (conséquences de mécanismes physiopathologiques multiples : principalement, inflammation allergique et remodelage bronchique), associée à d'autres maladies allergiques (rhinite, eczéma) et à des phénotypes objectivement mesurables intervenant à différents stades du processus physiopathologique tels que le taux d'immunoglobulines E, la réponse aux allergènes (tests cutanés), le nombre d'éosinophiles, des mesures de la fonction ventilatoire et de la réactivité bronchique[35].

10.3- LES MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES

10.3.1- La dermatie atopique

En 2009, la dermatite atopique a été définie selon le schéma suivant (**Figure 3**)

- Forme allergique IgE-dépendante (eczéma atopique, EA): Elle touche environ de 70 à 80 % des patients, chez lesquels on retrouve:
 - des sensibilisations vis-à-vis des allergènes alimentaires et/ou des allergènes de l'environnement (aéro-allergènes) et un taux sérique élevé d'IgE totales;
 - une association à d'autres manifestations allergiques (asthme, rhino conjonctivite) représentées par la « marche atopique ».
- Forme non allergique (eczéma non-IgE): Elle affecte une minorité de patients (20-30 %) dont le taux sérique d'IgE est faible et chez lesquels aucun allergène sensibilisant ne peut être détecté. L'eczéma atopique non IgE peut débiter à n'importe quel âge, mais sa forte prévalence, environ 10 à 15 % se rencontre chez les enfants.

Des études épidémiologiques et génétiques ont montré que l'EA qui débute chez le nourrisson est loin d'être toujours associé à un taux élevé d'IgE et que les sensibilisations apparaissant beaucoup plus tard suggèrent que l'EA peut débiter sous une forme non allergique (intrinsèque) et évoluer ensuite vers une forme allergique (extrinsèque).

Les allergènes impliqués chez l'enfant sont des aéroallergènes (acariens, chats, blattes, moisissures, pollens), les aliments (œuf, arachide, lait, farine de

blé, poisson, etc.) ainsi que les allergènes de contact. D'autres facteurs sont mis en cause dans l'entretien des lésions d'eczéma : colonisation bactérienne de la peau, substances irritantes, facteurs climatiques et facteurs psychologiques [43].

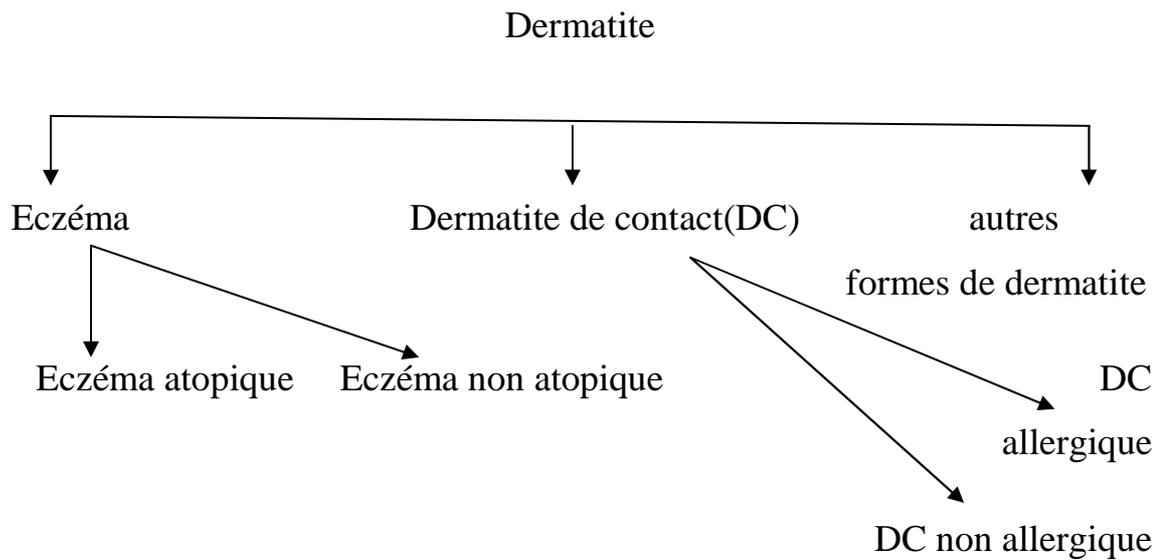


Figure 3: Nouvelle définition de la Dermatite atopique [43].



Figure 4: Dermatite atopique sévère déclenchée par un allergène alimentaire avec atteinte diffuse (visage, mains, tronc) [46].

10.3.2- L'eczéma de contact

L'Eczéma de contact atteint plutôt l'adulte, il fait intervenir un processus d'hypersensibilité retardée et associe une éruption de plaques rouges, de petites vésicules à sérosités claire et un prurit, ensuite il ya rupture des vésicules avec formation de croûtes qui laisseront place ensuite et parfois pendant des mois à des squames [1].

Parmi les acteurs de l'eczéma de contact, Une haptène qui est une substance chimique différente des constituants de l'organisme, de faible masse moléculaire. Elle est réactogène mais n'est pas immunogène quand elle est seule. Une haptène peut devenir immunogène, c'est-à-dire un allergène complet capable d'induire une réaction immunologique, après fixation à un porteur qui est le plus souvent une protéine. Dans le cas de la DA, les haptènes sont des molécules chimiques capables après fixation à une protéine épidermique de

provoquer un eczéma de contact allergique (ECA) surajouté à l'eczéma de la DA, tandis que les allergènes protéiques comme les aéroallergènes ou les trophallergènes sont responsables des signes associés à la sensibilisation IgE dépendante. Les haptènes peuvent être d'origine très diverse : végétale (lactones, huiles essentielles. . .), animale (lanoline. . .), synthétique (certains parfums. . .), métallique (nickel. . .), médicamenteuse (aminosides, pénicillines.)[44].



Figure 5: Eczéma chronique des mains [47].



Figure 6: Eczéma des joues (convexités) avec atteinte du pli du cou [46].

10.3.3- L'urticaire allergique

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

beaucoup plus difficile à traiter et rebelle à toute thérapeutique. Elle dure donc plusieurs mois, voire plusieurs années.

Les allergènes sont différents : alimentaires, pneumoallergènes ou de contact (végétaux, textiles cosmétiques, médicaments à usage externe, agents industriels, aliments...) [21,45].

10.3.4- La conjonctivite allergique

Les conjonctivites allergiques constituent une pathologie fréquente, bénigne dans la plupart des cas, souvent associée à d'autres manifestations de l'atopie comme la rhinite ou l'asthme. Cette pathologie est en constante augmentation probablement en raison de l'influence des facteurs environnementaux comme la pollution, le tabac, ... Les conjonctivites allergiques sont regroupées en cinq formes cliniques:

- Les conjonctivites saisonnières et perannuelles;
- La kératoconjonctivite vernale;
- La kératoconjonctivite vernale atopique;
- La conjonctivite gigantomégaénaire;
- Les réactions d'allergie de contact avec des atteintes palpébro-conjonctivales.

L'analyse de la sémiologie et des circonstances de découverte et le bilan allergologique permettent généralement de faciliter l'éviction de l'allergène, une fois celui-ci identifiée [48].



Figure 7 : Kératoconjonctivite vernale, Bourrelet gélatineux limbique avec infiltrat inflammatoire [49].

10.4- LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES

Elles sont observées lors d'une allergie alimentaire qui peut se traduire par des signes digestifs ou extradigestifs. Les signes sont variés : nausées, sensation de malaise, vomissements, troubles du transit (constipation, diarrhée), douleurs abdominales, météorisme, coliques, ballonnement [21,36].

Devant des signes évoquant une allergie, l'avis d'un allergologue est indispensable pour identifier l'allergène (ou les allergènes) en cause et s'assurer de sa (leur) responsabilité dans la survenue de ces symptômes.

La figure 8 résume la stratégie d'une enquête allergologique.

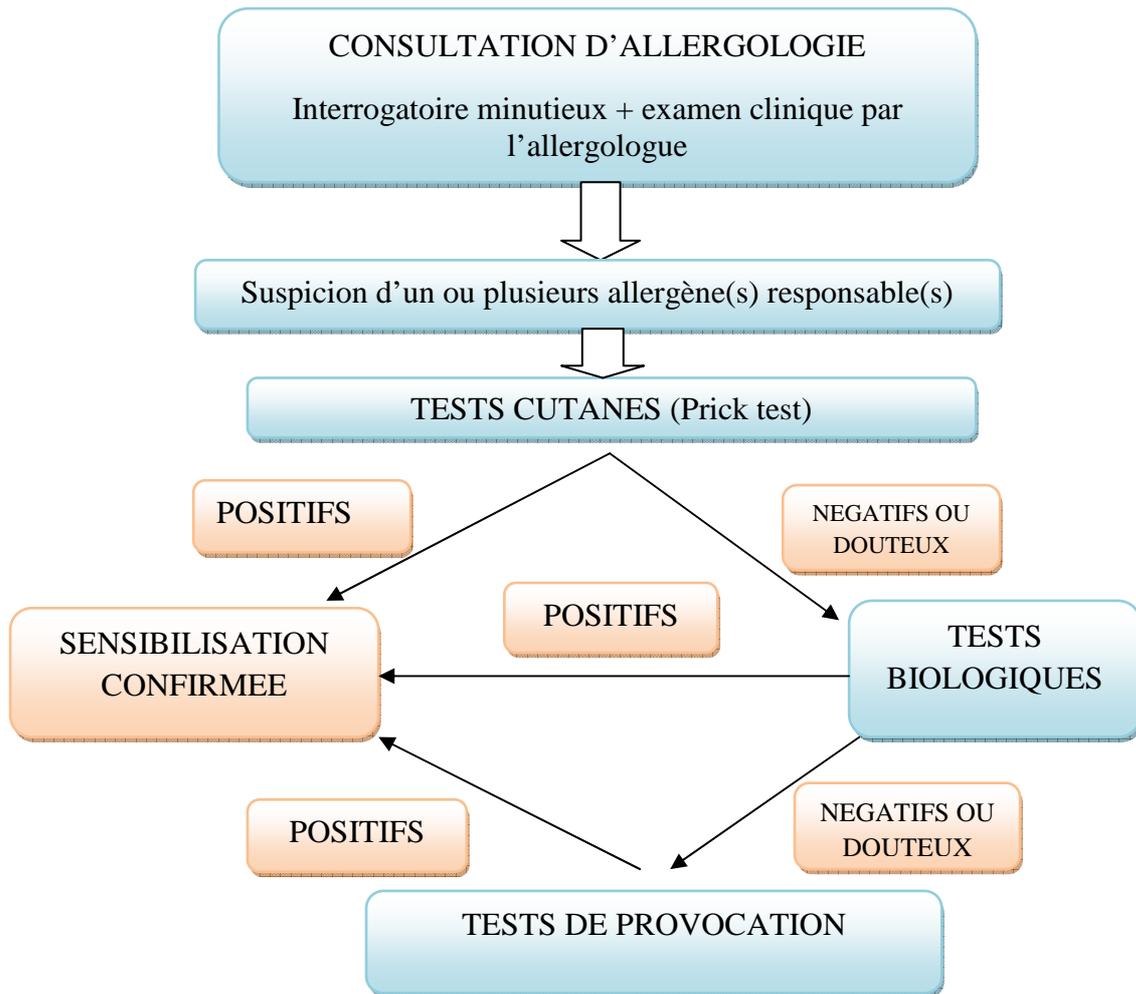


Figure 8: stratégie d'une enquête allergologique [28].

1- L'INTEROGATOIRE (anamnèse)

C'est la base de la première consultation. Rigoureux et minutieux, il permet d'évoquer la présence d'un facteur allergique dominant à l'origine des manifestations, il doit confirmer l'hypothèse d'allergie et permettre d'établir une première liste d'allergènes potentiellement responsables des signes présentés.

Pour chaque allergène, il existe une histoire clinique évocatrice. L'interrogatoire, indispensable au diagnostic de l'allergène en cause, recherche:

- L'histoire des symptômes (ancienneté, nature, périodicité et facteurs déclenchants);
- Les antécédents familiaux d'allergie (un parent proche allergique), ainsi que les antécédents personnels (une allergie dans l'enfance);
- L'environnement général : climat, habitation, présence d'animaux domestiques, habitudes alimentaires...
- Les activités (professionnelles, de loisir)...

Aucun test ne remplace une bonne anamnèse et le choix des allergènes testés ainsi que l'interprétation des résultats dépendra de celle-ci [28,50].

1- L'EXAMEN CLINIQUE

Il consiste en un examen général (poids, tension artérielle) et un examen ciblé sur les organes souvent touchés par l'allergie (peau, poumons, nez, bronches). Il oriente vers d'éventuelles explorations complémentaires qui peuvent être hors du domaine allergique (explorations fonctionnelles respiratoires dans l'asthme).

Ces examens reposent sur le principe de la sensibilisation qui correspond à la fabrication d'IgE spécifiques d'un allergène, à la suite de son contact, cela se

traduit par la présence d'IgE tissulaires (tests cutanés positifs) et plasmatiques [28,50,51].

2- LES TESTS CUTANES

Ils sont nécessaires quand les symptômes faisant craindre l'allergie persistent, et cela pour:

- Identifier précocement les sujets à risque susceptibles de développer plus tard une maladie allergique;
- Un traitement spécifique de l'allergie: (mesures d'éviction spécifiques, traitement médicamenteux, immunothérapie spécifique);
- Obtenir un instantané de l'état atopique de l'enfant afin d'améliorer la connaissance des parents sur la maladie, ce qui conduit à une meilleure observance [28,50].

3.1- Les principales indications des tests cutanés

- Enfants de moins de 3 à 4 ans avec des sifflements respiratoires répétés ou asthme: symptômes persistants sans cause connue et nécessitant un traitement quotidien.
- Enfants de plus de 3 à 4 ans avec de l'asthme. Une rhinite devrait toujours être recherchée.
- Dermatite atopique: symptômes persistants ou liés à des contacts allergéniques, surtout lorsqu'il existe d'autres signes d'atopie.
- Rhinite: dans les cas résistants au traitement. Recherche d'un asthme concomitant.
- Conjonctivite: dans les cas résistant au traitement.

- Urticaire/angio-œdème aigu: cas sévères et/ou suspects d'allergie [28,50].
- Urticaire chronique: urticaire durant plus de 6 semaines.
- Symptômes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, coliques, troubles de croissance): persistants ou intermittents sans aucune raison identifiable, surtout lorsqu'il existe d'autres signes d'atopie.
- Réactions aux piqûres d'insectes: seuls les enfants ayant présenté des réactions systémiques sévères grades III-IV devraient être testés.
- Anaphylaxie: devrait toujours être explorée sous surveillance spécialisée.

3.2- Les précautions d'emploi des tests allergiques

- Eviter le frottement de la zone testée pendant la durée du test;
- Eviter la prise des médicaments risquant de rendre les tests faussement négatifs (antihistaminiques, corticoïdes, traitement immunosuppresseur, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, antipaludéens de synthèse); la prise d'antitussifs à base de codéine qui rend les tests faussement positifs; la prise de β -bloquant qui doivent être interrompus 24h avant le test, car ils pourraient gêner la prise en charge d'une éventuelle réaction secondaire;
- Pour les Patch tests:Eviter les bords solaires ou l'exposition du dos au soleil au cours du mois précédant les tests, ainsi que l'application de crème cortisonée;
- En cas de piqûre d'hyménoptère, il ne faut pas entreprendre le bilan allergologique cutané et/ou sanguin avant 4 à 6 semaines suivant l'accident, pour éviter toute fausse interprétation.
- Le délai de réalisation des tests par rapport à l'arrêt des antihistaminiques est variable en fonction de la molécule, de 2 à 4 jours pour les antihistaminiques les plus récents, jusqu'à 4 ou 5 semaines pour kétotifène [52].

3.3- Les principaux tests cutanés

3.3.1-Les Prick tests

Il ne fait aucun doute que la batterie « standard » de Prick tests est la pierre angulaire du diagnostic allergologique (pour confirmer une probabilité à priori forte de maladie allergique par la mise en évidence d'un terrain atopique compatible avec les symptômes ou l'exclure en l'absence d'atopie si la probabilité est à priori faible) [53,54], mais elle est également très utile au traitement: éviction ciblée, confirmation du caractère persistant ou intermittent de certains symptômes... [54].

3.3.1.1- Principe

Il repose sur la reproduction, à très petite échelle et au niveau de la peau du patient, de la réaction allergique de type hypersensibilité immédiate.

Ces tests démontrent la présence d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un allergène porté par un mastocyte cutané. Indolore et rapide, c'est la technique la plus utilisée [21,28].

3.3.1.2- Procédure

L'allergologue désinfecte la face antérieure de l'avant-bras ou le dos avec de l'alcool, repère sur la peau les allergènes à tester en respectant une distance de 3 cm entre les tests, choisit les allergènes susceptibles d'être responsable des Symptômes et dépose une goutte de chaque allergène sur la peau. Une micro piqûre différente pour chaque solution est pratiquée au centre de chaque goutte par une petite pointe cylindrique « stallerpoint » à usage unique.

La lecture des résultats se fait après 20 minutes par mesure de la réaction cutanée. Une réaction d'hypersensibilité provoque une rougeur de la peau avec

une papule bien marquée, avec un œdème et une démangeaison. L'intensité de la réaction est évaluée par comparaison avec la réaction provoquée par des « témoins positifs et un témoin négatif (qui vérifie que la peau ne présente pas une réaction non spécifique aux diluants des extraits allergéniques) [28,50].

Les 2 témoins positifs sont :

-Le test à l'histamine à 1mg/ml (0,1%) dans une solution de glycérine à 50% explore la capacité de vasodilatation des vaisseaux cutanés, fonction elle-même de la richesse en récepteurs H₁.

-Le test au phosphate de codéine à 9%, qui apprécie la capacité de dégranulation des mastocytes cutanés.

La lecture des résultats repose sur la mesure du diamètre de papule et de l'érythème : un diamètre supérieur à 3 mm pour la papule et 10-15 mm pour l'érythème signe la positivité du test. En pratique, un test est jugé probablement positif si le diamètre de la papule est :

- supérieur à 3 mm,
- supérieur de 2 mm au diamètre du témoin négatif,
- ou supérieur à la moitié du diamètre du témoin positif.

L'existence d'une papule à pseudopodes signe une forte positivité [21].

- La reproductibilité des tests cutanés n'est pas parfaite, tout particulièrement chez le jeune enfant.

- Un test cutané positif n'est que le témoin d'une sensibilisation de l'organisme vis-à-vis de cet allergène et ne signifie pas nécessairement que le sujet aura des manifestations cliniques en présence de l'allergène. Toutefois, plus la réaction cutanée est importante, plus le risque de symptômes clinique est prédictible [28].

3.3.1.3- Contre-indications

Eczéma étendu, réaction anaphylactique mettant la vie en danger, dermatographisme, absence de réactivité cutanée, dermatoses diverses étendues [28].



Figure 9: Réalisation d'un Prick test [55].

3.3.2- Les Prick Prick test

Ils consistent à piquer l'aliment, puis avec la même aiguille imprégnée de l'aliment à réaliser un Prick-test: désagrément faible, même chez le jeune enfant, nécessité d'un arrêt préalable des antihistaminiques. Le résultat est tributaire de la qualité des extraits utilisés [1].

3.3.3- L'intradermo-réaction IDR

La réalisation d'intradermoréactions avec des extraits allergéniques est utile et bien codifiée dans le diagnostic des allergies aux bêtalactamines [56,57], aux curares [58] et aux venins d'hyménoptères [59]. Des réactions systémiques

sont toutefois possibles bien que rares: la fréquence des réactions systémiques varie de 0,12 à 11 % envers les bêtalactamines [60,61], elles sont plus rares envers les curares [54] et les venins.

- Durée du test: 20 minutes pour chaque niveau de dilution de la substance à tester après 6h, 24, 48 ou 72h, voire davantage pour une lecture tardive.
- Lieu: dans la partie superficielle de la peau de la partie externe des bras.
- Substances testées: médicaments ou venins (dilués puis injectés en très faible quantité).
- Réaction: test positif si apparition à l'endroit d'injection d'une rougeur avec gonflement et chatouillement.
- Réaction secondaire: rougeur, chatouillement et gonflement local qui disparaissent dans l'heure.

L'IDR n'est réalisée qu'en cas de dissociation entre les données de l'interrogatoire et la négativité des Prick-tests. Ses indications sont très limitées (surtout réservés aux médicaments). Elle présente l'avantage de permettre la détermination d'un seuil de réactivité cutanée en utilisant des concentrations croissantes d'allergènes [50,52].

3.3.4- Les tests épicutanés «Patches tests»

Les patch tests sont utilisés pour le diagnostic des manifestations allergiques par hypersensibilité retardée, comme l'eczéma allergique de contact. Plus récemment, les atopy patch tests (APT) ont été développés avec les aéroallergènes et les allergènes alimentaires pour le diagnostic allergologique des manifestations retardées de la dermatite atopique (DA) [62,63]. En effet, l'exposition des patients souffrant de DA à des pneumallergènes (antigènes

d'acariens, phanères de chat, pollens de graminées) ou des trophallergènes (allergènes alimentaires) peut provoquer une exacerbation de la pathologie ou la persistance de celle-ci [63,64]. Les prick-tests et le dosage des IgE sériques spécifiques peuvent être utiles pour détecter ces facteurs d'aggravation, mais la pertinence de leur implication dans la genèse des lésions cutanées doit être contrôlée par la réalisation d'APT, plus adaptés à la physiopathologie de la DA [65,66].

3.3.4.1- Principe et indications des APT

Les APT sont définis par l'application épicutanée d'allergènes afin d'évaluer leur capacité à reproduire un eczéma chez la personne testée. Au regard de la physiopathologie de la DA, les APT peuvent être considérés comme des tests de provocation cutanée, à l'instar des tests de provocation pour le diagnostic des allergies alimentaires ou respiratoires. Leur but est donc d'identifier les pneumallergènes et/ou les aliments aggravants une DA, pour proposer des mesures d'éviction lorsque cela est réalisable.

Les APT sont indiqués chez l'adulte comme chez l'enfant, dans les situations suivantes :

- DA persistante et/ou sévère, en l'absence de facteur déclenchant connu et d'eczéma allergique de contact, en échec des traitements topiques bien conduits (dont immunomodulateurs) et de la photothérapie (pour l'adulte);
- suspicion de symptômes aggravés par les aéroallergènes et/ou les aliments avec des IgE spécifiques négatifs et/ou des prick tests négatifs ;
- multiples sensibilisations IgE sans pertinence clinique [67].

3.3.4.2- Conditions et précautions de réalisations des APT

Les tests sont appliqués sur le dos, dans des cupules Finn Chambers¹ larges de 12 mm (Epitest Ltd Oy, Tuusala, Finland), maintenues par de l'adhésif hypoallergénique. La lecture des tests est effectuée à 48 et 72 heures. Contrairement aux Patch tests standard, les réactions positives peuvent décroître entre 48 et 72 heures. Seules les réactions palpables et infiltrées sont désignées comme positives, selon les critères internationaux de lecture des APT révisés par l'European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) (Tableau 3) [67]. Il est indispensable de distinguer nettement les réactions positives des réactions négatives ou douteuses, puisque seules les réactions papuleuses ou infiltrées peuvent avoir une pertinence clinique. Les réactions chez le nourrisson ou l'enfant sont en général plus importantes que chez l'adulte, leur peau plus fine favorisant la pénétration des allergènes.

Tableau III: Les conditions de réalisation des APT [68,69].

En dehors d'une poussée cutanée, d'une grossesse
Pas de dermocorticoïdes sur le site des APT depuis 7 jours
Pas de traitement par photothérapie sur le site des APT depuis 4 semaines
Pas de corticoïdes oraux
Pas de ciclosporine ou tacrolimus
Pas de traitement antihistaminique depuis au moins 72h (à adapter à la molécule)



Figure 10: Patch test [70].

3.3.4.3- Effets secondaires

Pigmentation résiduelle de la peau, persistance de démangeaisons, parfois une poussée d'eczéma chez un patient atteint d'eczéma très évolutif [28].

3.3.5- Les autres tests cutanés

Scratch tests, Open tests, cuti-réaction

3- LES TESTS BIOLOGIQUES APPLIQUES A L'ALLERGIE

Au fur et à mesure du temps, les examens biologiques sont devenus, par leur diversité, mais aussi leurs performances et leurs spécificités croissantes, une aide fondamentale au diagnostic médical. L'allergie n'a pas échappé à cette tendance. Partant de paramètres non spécifiques et très généraux (éosinophilie sanguine, IgE sériques totales, etc.), ils sont devenus de plus en plus précis et spécifiques grâce aux progrès de la biologie moléculaire (allergènes recombinants)

La biologie médicale de ce début du XXI^e siècle propose donc une gamme importante d'examens afin d'aider le clinicien, et en particulier l'allergologue, à affiner et préciser son diagnostic [71].

4.1- Numération Formule sanguine (NFS)

La NFS est un des examens le plus demandés. Les résultats rendus donnent les paramètres de la lignée rouge (taux de globules rouges, hémoglobine, ...), le taux de globules blancs (GB) et la formule leucocytaire en pourcentage (%) et valeur absolue.

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) doivent être inférieurs à 4 % et à 500 éléments/mm³. Ce paramètre a une spécificité très faible dans l'allergie, d'autres pathologies pouvant l'influencer: parasitoses, pathologies dysimmunitaires (vascularites), hémopathies lymphoïdes [71].

D'autre part on peut observer:

- Une Anémie hémolytique ou sidéropénique en cas d'allergie alimentaire.

- Une Anémie hémolytique avec neutropénie ou thrombopénie en cas d'allergie médicamenteuse [29].

4.2- Dosages des IgE totales sériques (IgE_{tot})

Les valeurs des IgE totales sont dépendantes de l'âge (augmentation environ 5UI/ml par année d'âge jusqu'à 5 ans). Des taux élevés sont en faveur d'une affection atopique. Un IgE > 1,0 UI/l dans le sang ombilical signifie un risque accru. Chez l'adulte, la limite supérieure de la normale est généralement fixée à 150UI/ml [52].

La valeur des IgE_{tot} est uniquement présomptive; de nombreux facteurs l'influencent: infections virales, tabagisme, infections parasitaires, maladies immunologiques, dermatoses diverses étendues, taux fonction du type de maladie allergique, race... [21,50,71]. Ainsi ce dosage à une faible spécificité et sensibilité dans le domaine de l'allergie. Il reste néanmoins utile dans le cas où l'on réalise un traitement par les anti-IgE [71].

Le dosage des IgE_{tot} est immunochimique reposant sur le principe de compétition pour un même site de fixation entre des molécules d'IgE non marquées et des molécules marquées. Le site de fixation est un anticorps anti-IgE fixé sur un support solide. La présence dans le milieu d'incubation d'IgE non marquées va déplacer l'équilibre IgE marquées-anticorps. Ainsi Plus il y aura d'IgE dans le sérum du patient moins il y aura d'antigène marquée fixé l'anticorps [21].

4.3- Dosage des IgE sériques spécifiques (IgE_s)

Il est considéré qu'elles possèdent une forte spécificité par rapport à un allergène donné. Leur dosage est très sensible et dépend de la qualité de l'allergène ainsi que de la technique utilisée. La plupart des tests commercialisés utilisent une technique de type ELISA avec un mode de révélation plus ou moins différent (colorimétrie, fluorimétrie). Contrairement aux IgE_t, il n'existe pas de standard international pour le dosage des IgE_s. Théoriquement, les résultats devraient être rendus en UA/l (UA: unités arbitraires), celles-ci s'inspirant du standard international de l'OMS utilisé pour les IgE_t.

Les limites inférieures et supérieures des dosages sont fixées à 0,1 et 100 kUA/l. La présence d'IgE_s prouve une sensibilisation à un allergène donné. Mais il est également indispensable de connaître les allergies croisées existantes. Ce dosage ne nécessite pas l'arrêt d'un traitement anti-histaminique [71]. Ces tests sont coûteux et doivent donc être limités. [50].

4.3.1- Tests multi-allergéniques, non discriminants pour les IgE_s

Ce sont des tests sérologiques d'orientation diagnostique avec des résultats exprimés de façon semi quantitative, le plus souvent positif (+) ou négatif (-) et ne donnant donc pas l'identification précise d'un allergène pouvant être mis en cause. Ces tests, pour les meilleurs, ont une bonne sensibilité [71].

4.3.1.1- Tests multi-allergéniques avec trophallergènes

Tests existants: Trophatop® (Phadia), Stallertroph® (Biomérieux), Bioadvance® bandelettes [71].

4.3.1.2- Tests multi-allergéniques avec pneumallergènes

Tests existants:

Phadiatop® (Phadia), Allatop Allergy-screen® (DPC-Siemens)
Stallertest® (Biomérieux), Bioadvance® bandelettes [71].

4.3.1.3- Tests multi-allergéniques pouvant être Mixtes

BMD® (Biomédical diagnostic) : Mast-CLA 30. Le résultat est rendu en classe (de 0 à 6) présumant du potentiel allergisant croissant du composé [71].

4.3.2- Tests unitaires pour IgE spécifiques

4.3.2.1- intérêt

Ces tests sérologiques servent à détecter la présence chez un individu donné d'IgE spécifiquement dirigées contre un allergène donné. Le panel des allergènes recherchés est très important (exemple: Phadia® environ 500 allergènes). Différentes firmes ont développé ces tests :

- All Diag: All onze®
- Bioadvance: Euroline divers®
- Biomérieux: Vidas Stallergy®
- DPC-Siemens: Immulite®
- Phadia: ImmunoCAP® [71].

4.3.2.1- Tests sérologiques unitaires utilisant des allergènes recombinants

A la fin des années 1980 fut réalisée par clonage la production des premiers « allergènes recombinants » (en 1988: Der p1).

L'utilisation de ces allergènes recombinants constitue l'avenir des tests biologiques en allergologie car ils font intervenir la structure moléculaire de l'allergène interagissant de façon très spécifique avec les épitopes des immunoglobulines, ouvrant de nouvelles perspectives et éclairant, par le jeu des familles moléculaires, les phénomènes d'allergies croisées. Auparavant, les tests biologiques utilisaient des allergènes dits « naturels » ou « natifs », plus ou moins purifiés après extraction, pouvant se présenter sous forme d'un mélange de substances allergisantes ou non. Leur obtention suivait un processus classique de type: Production → extraction → purification + stérilisation → conservation, lyophilisation.

A la suite des progrès des biotechnologies fin du XXe siècle, il fut possible d'étudier la structure moléculaire et même tridimensionnelle des allergènes (cristallographie, RMN...) avec ensuite identification et séquençage des gènes leur donnant naissance. Ainsi furent identifiés les « allergènes moléculaires ». Secondairement, on modifia le schéma de production des allergènes grâce au clonage après intégration du matériel génétique (ARN messenger) dans des microorganismes, des cellules hôtes (de type bactéries *E. coli* ou levures comme *Saccharomyces cerevisiae*, voire des cellules de plantes ou d'insectes) codant pour les structures protéiques. C'est ce qu'on appelle des « allergènes recombinants ». Régulièrement, le catalogue de ces allergènes recombinants

disponibles s'agrandit et permet aux cliniciens de mieux définir le profil allergique d'un patient [71].

L'intérêt des allergènes moléculaires dans diagnostic de l'allergie sera détaillé à part dans le sous-chapitre 6.

4.4- Autres tests biologiques

Ces tests existent mais plusieurs paramètres viennent « relativiser » leur intérêt : spécificité, praticabilité, coût.

4.4.1- Dosages des médiateurs chimiques

4.4.1.1- Histamine

Molécule jouant le rôle de médiateur chimique, présente au niveau des granulations des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Après libération, cet haptène se fixe sur les récepteurs cellulaires H1 ou H2 présents à la surface de différentes cellules (système cardio-vasculaire, digestif, respiratoire). C'est une molécule de libération rapide et de demi-vie brève (1 à 3 minutes). Son dosage est effectué par méthode radio-immunologique selon des consignes de prélèvement très strictes. Sa valeur normale est $< 6 \text{ nmol/l}$ [71].

4.4.1.2- Tryptase

Protéine enzymatique tétramérique (2 sous unités alpha + 2 sous unités bêta) stockée dans les granules des mastocytes tissulaires et libérée en même temps que l'histamine par exocytose [72]. C'est une molécule de demi-vie longue (environ 2 h). Son dosage par techniques de routine immuno enzymatiques est désormais possible (ex: Phadia). Il doit être réalisé sur 2

prélèvements: le premier à +15 à 30 minutes et le second à +1 à 2 h après le début des symptômes. Sa valeur normale est $< 12,5 \mu\text{g/l}$. Le seuil de positivité pour cette molécule est difficile à déterminer et est souvent évalué à un doublement de la valeur de base. Sa spécificité et sa sensibilité sont meilleures que pour l'histamine [71].

4.4.1.3- ECP (Eosinophil cationic protein)

Il s'agit d'une Protéine cellulaire libérée lors de l'activation des PNE et qui possède une toxicité cellulaire assez importante, en particulier pour l'épithélium bronchique [73] Cette molécule permet le suivi d'un état inflammatoire (par exemple chez les sujets asthmatiques) son dosage par technique radioimmunologique est souvent utilisé en complément des explorations fonctionnelles respiratoires. Les valeurs normales sont $< 11,3 \mu\text{g/l}$. Cette molécule ne peut pas être dosée après la prise médicamenteuse de corticoïdes inhalés.

D'autres molécules contenues dans les PNE peuvent également être recherchées. C'est le cas de la protéine Basique Majeure (MBP), de la Peroxydase de l'éosinophile (EPO) ou de la Neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN) [71].

4.4.2- Tests cellulaires

Ce sont des tests réalisés in vitro et non inscrits à la nomenclature. Ils entrent le plus souvent dans des protocoles de recherche et n'ont en général que peu d'intérêt en pratique courante.

Par contre, ils peuvent permettre de réaliser des tests biologiques en particulier dans l'allergie à certains médicaments (anesthésiques, anti-inflammatoires, antibiotiques), à distance du choc anaphylactique et d'au moins 15 jours d'arrêt de traitement médicamenteux à base de corticoïdes ou d'antihistaminiques [71].

4.4.2.1- Test de transformation lymphoblastique

Ce test peut être utilisé dans les réactions d'hypersensibilité de type IV et est surtout utilisé dans les allergies médicamenteuses. Il consiste à mesurer in vitro la multiplication cellulaire des lymphocytes T après une stimulation antigénique. Les résultats sont exprimés par un index d'activation. Ce test permet de détecter les hypersensibilités à différents métaux ou médicaments [71].

4.4.2.2- Test de libération des leucotriènes C4 (LTC4) ou CAST-Test

Le LTC4 se nommait auparavant le SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis).

Les leucotriènes de la série 4 sont des molécules lipidiques dérivées de l'acide arachidonique. Elles ont le pouvoir de se lier à des récepteurs sur les membranes des cellules de nombreux tissus et d'entraîner leurs effets physiologiques (augmentation de la perméabilité cellules endothéliales, vasoconstriction, broncho-constriction...). Ce test est utilisé dans certaines allergies médicamenteuses (ex: aspirine) mais reste apparemment peu spécifique. Leurs réponses apparaîtraient assez bonnes dans les allergies d'origine alimentaire [74].

4.4.2.3- Test de dégranulation des basophiles humains (TDBH) ou test de Shelley et test d'activation des basophiles (TAB)

Le TDBH ne se fait quasiment plus, remplacé par le TAB qui s'effectue par cytométrie de flux (aussi appelé FAST Test) et qui recherche l'augmentation d'expression sur les membranes cellulaires des polynucléaires basophiles des CD63 et CD 203c [71].

4.4.3- les Nouveaux examens biologiques en allergologie

- Dosages des autres Ig (G ou A)

Elles n'ont un intérêt que comme outils diagnostique dans les immunothérapies allergéniques ou dans certaines pathologies (exemples : réaction de type III pour les IgG du poumon du fermier ou pour les IgA anti-gliadines de la maladie coeliaque). Il existe également des tests de type Imupro® (laboratoire R-Biopharm) cherchant à déterminer une affection chronique et une allergie alimentaire de type III (ou en tout cas un « profil immunitaire alimentaire » en utilisant l'immunonutrition) à partir d'un mélange d'allergène et se basant sur le principe du dosage des IgG. Ce type de recherche explorerait donc des allergies de type III et classerait les allergènes en fonction de leur « degré » d'agression [71].

-ImmunoCAP® ISAC

(Immuno Solid-phase Allergen Chip)

Ce sont les laboratoires Phadia et VBC Genomics qui ont développé ce nouveau test. Il entre dans une nouvelle démarche diagnostique, le CRD (Component Resolves Diagnosis ou «diagnostic moléculaire») et est basé sur les

nanotechnologies avec des biopuces. Il recherche une centaine de composés allergéniques à partir de très peu de sérum (20 µl). La lecture se fait par détection d'une fluorescence qui s'effectue à l'aide d'un scanner [75].

4- Les tests de provocation ou challenge allergénique

Comme leur nom l'indique, ces tests ont pour but de provoquer une réaction allergique en apportant ou exposant l'allergène présumé responsable des manifestations directement au niveau de l'organe «cible», et à mesurer la réponse à son niveau:

- En cas de manifestations respiratoires, on expose le nez ou les bronches à des concentrations croissantes de l'allergène (inhalation, pulvérisation nasale); le test est positif en cas d'obstruction bronchique ou nasale; ce sont le test de provocation nasal et le test de provocation bronchique.

- Dépôt sur la conjonctivite en cas de conjonctivite; c'est le test de provocation conjonctival.

- En cas de suspicion d'allergie alimentaire: ingestion de quantités croissantes de l'aliment suspect et on observe les réactions cutanées, respiratoires, digestives et générales. Ce test de provocation définit la quantité d'aliments qui provoque les symptômes (dose cumulée réactogène) et le type de signes cliniques déclenchés par l'aliment.

- Le test de provocation labial: il s'agit d'un test de contact de l'aliment avec la muqueuse labiale. Il est réalisé en ambulatoire et permet de visualiser sur le versant externe de la lèvre, si les risques anaphylactiques sont importants pour des quantités normales d'allergènes ou non.

Les tests de provocation les plus fréquemment effectués chez l'enfant sont alimentaires ou médicamenteux. Ils sont basés sur l'anamnèse ainsi que sur les résultats des tests cutanés ou des IgE spécifiques. Ces tests ne sont pas réalisés de façon systémique, mais seulement en cas de doute persistant de diagnostic. Ils sont pratiqués en milieu hospitalier spécialisé sous étroite surveillance médicale [28,50].

6- Allergènes moléculaires et diagnostic de l'allergie

Les développements récents en biologie moléculaire ont permis la production d'allergènes recombinants. Ces allergènes, ainsi que les allergènes naturels purifiés, sont aujourd'hui disponibles pour le dosage des IgE spécifiques sous forme soit de tests unitaires, soit de micro-arrays. Ces réactifs très standardisés représentent un progrès important par rapport aux extraits allergéniques naturels employés jusqu'alors pour les tests de diagnostic in vitro et ils contribuent à définir très précisément le profil de sensibilisation d'un patient. Ainsi, s'ouvre l'ère de l'allergie moléculaire qui doit permettre de réaliser des études épidémiologiques, d'améliorer la spécificité de la détermination des IgE (diminution des réactions croisées et donc meilleure compréhension des polysensibilisations), d'identifier des marqueurs de sévérité, de persistance ou de guérison de la maladie allergique. Ces nouvelles technologies, une fois maîtrisées, s'appliqueront également aux tests cutanés qui utiliseront des allergènes moléculaires et à l'immunothérapie qui mettra en œuvre une induction de tolérance adaptée à chaque patient en fonction de son profil de sensibilisation [80].

6.1- les limites de l'utilisation des extraits naturels

Un allergène est un antigène particulier qui induit dans certaines conditions la synthèse d'IgE spécifiques chez des sujets génétiquement prédisposés. Les extraits allergéniques sont obtenus par extraction aqueuse d'une source allergénique naturelle telle que les pollens, les aliments ou squames et phanères d'animaux. Ces extraits présentent un certain nombre de limites pour la recherche d'IgE spécifiques. Ce sont des mélanges complexes qui renferment des molécules allergéniques et des molécules non allergéniques, ce qui apporte un « bruit de fond » qui peut nuire à la sensibilité des tests diagnostiques. Ils posent un problème de standardisation car leur contenu en allergènes peut différer d'un lot à l'autre du fait de la variabilité de ces sources naturelles. L'extraction aqueuse ne permet pas de recueillir les allergènes qui ne sont pas hydrosolubles (oléosines de l'arachide, par exemple), certains procédés de fabrication notamment le chauffage (en particulier pour les extraits de plantes et de fruits) peuvent conduire à la dégradation d'allergènes fragiles expliquant ainsi des résultats faussement négatifs de recherche d'IgE spécifiques. Cela a conduit à surcharger certaines préparations d'extraits naturels à l'aide de protéines recombinantes (rHev b 5 pour l'extrait de latex naturellement pauvre en cet allergène, rCor a 1 pour la noisette) [81]. Ces difficultés ont justifié le développement du projet européen Create [82] visant à améliorer la qualité des extraits, mais des problèmes persistent. Les extraits bruts peuvent également conduire à des résultats faussement positifs, liés à des réactions croisées ou à la contamination d'allergènes (présence d'acariens dans des extraits d'épithélium de chat, développement de moisissures dans des extraits de pollen). Les extraits naturels posent donc des problèmes d'exactitude tant sur le plan des tests

cutanés que des tests in vitro pour le diagnostic d'allergie du fait de ce manque de standardisation des préparations. Ils ne permettent pas non plus de faire la différence entre une réaction croisée avec ou sans traduction clinique et une vraie co-sensibilisation à différentes sources allergéniques dans une population où le nombre de sujets polysensibilisés ne cesse de croître.

La définition de familles biochimiques, qui dépasse souvent les classifications botaniques et zoologiques habituelles, a permis de mieux comprendre l'origine de ces réactions croisées (Tableau 4). Ainsi, ont été caractérisées des familles (correspondant souvent à des panallergènes) représentées chez les végétaux par les protéines de défense PR-10 (pathogenesis related), les lipid transfer proteins (LTP), les thaumatin-like proteins, les albumines 2S, les profilines, les polcalcines et chez les animaux par les tropomyosines, les parvalbumines ou les albumines. L'exemple des profilines est à ce titre très illustratif avec des séquences protéiques et des structures spatiales tridimensionnelles conservées dans les pollens, les fruits ou les légumes au cours de l'évolution des espèces. De plus, les structures glucidiques des allergènes peuvent présenter de fortes homologues et être à l'origine de réactions croisées avec production d'IgE dites anti-cross-reactive carbohydrate déterminants (CCD). Ainsi, la détection d'IgE dirigées contre les profilines et/ou les CCD (structures retrouvées dans les extraits naturels) correspondant à une réactivité croisée large entre pollens, fruits, latex, venin peut conduire à un diagnostic erroné de maladie allergique car ce type d'anticorps n'est que très rarement responsable de manifestations cliniques. L'utilisation d'allergènes recombinants parfaitement identifiés sur le plan moléculaire permet de résoudre la majorité de ces problèmes [80].

Tableau IV: Familles biochimiques et allergènes [80]

Familles Biochimiques et allergènes d'origine végétale	
PR-10 ou Bet v 1-like (pathogenesis related),	Bouleau (Bet v 1), noisette (Cor a 1), arachide (Ara h 8), soja (Gly m 4), céleri (Api g 1), pêche (Pru p 1), kiwi (Act d 8), pomme (Mal d 1), cerise (Pru av 1). . .
LTP (lipid transfer proteins, PR-14))	Pêche (Pru p 3), noisette (Cor a 8), arachide (Ara h 9), armoise(Art v 3) pariétaire (Par j 2), pomme (Mal d 3), cerise (Pru av 3). . .
TLP (Thaumatococcus-like Proteins)	Pêche (Pru p 2), pomme (Mal d 2), kiwi (Act d 2), banane (Mus a 4). . .
Albumines 2S	Arachide (Ara h 2, Ara h 6), noix du Brésil (Ber e 1), sésame (Ses i 1). . .
Protéines 11S	Arachide (Ara h 3), noisette (Cor a 9), soja (Gly m 6), noix cajou (Ana o 2)
Protéines 7S	Arachide (Ara h 1), noisette (Cor a 11), soja (Gly m 5), lentille (Len c 1). . .
Profilines	Bouleau (Bet v 2), phléole (Phl p 12), latex (Hev b 8), pêche (Pru p 4). . .
Polcalcines	Bouleau (Bet v 4), phléole (Phl p 7), olivier (Ole e 3). . .
Bêta expansines	Pollens de graminées (Phl p 1). . .
Familles biochimiques et allergènes d'origine animale	
Tropomyosines.	Crevette (Pen a 1), acariens (Der p 10), blatte (Bla g 7), anisakis (Ani s 3)
Parvalbumines	Carpe (Cyp c 1), morue (Gad c 1)

Lipocalines	Chat (Fel d 4), chien (Can f 1, Can f 2), vache (Bos d 5), souris (Mus m 1)
Albumines	Chat (Fel d 2), chien (Can f 3), vache (Bos d 6)...

6.2- Développement des allergènes moléculaires dans le diagnostic de l'allergie

Les progrès récents en biochimie, en biologie cellulaire et moléculaire ainsi que le développement de méthodes analytiques et séparatives très performantes a ouvert la voie de l'allergie moléculaire. Les allergènes majeurs ont pu être caractérisés, purifiés à partir de source naturelle ou produits par génie génétique sous forme de protéines dites « recombinantes ». Le premier allergène cloné en 1988 a été Der p 1, allergène majeur de *Dermatophagoides pteronyssinus*. A ce jour, 1004 allergènes regroupés en 175 familles ont été identifiés. Les cellules de procaryotes telles que *Escherichia coli* ne peuvent réaliser la glycosylation telle qu'elle existe dans de nombreuses protéines naturelles allergéniques. Cela constitue une limite à l'utilisation de ces protéines si ces allergènes natifs nécessitent la présence de CCD pour être reconnus par les IgE comme c'est le cas pour la hyaluronidase du venin d'abeille (Api m 2) [83] ou l'allergène majeur de l'armoise (Art v 1) [84]. De plus, d'autres absences de modifications post-translationnelles telles que la phosphorylation ou la formation de pont disulfures peuvent altérer le repliement (folding) et modifier la structure tridimensionnelle des protéines recombinantes par rapport à l'allergène originel, pouvant ainsi aboutir à la suppression de certains épitopes conformationnels.

Les allergènes recombinants présentent le grand avantage de pouvoir être produits en grande quantité (ce qui n'est pas le cas des allergènes naturels purifiés) et de façon très reproductible de lot-à-lot. Il convient, néanmoins, de démontrer que ces allergènes recombinants présentent bien les mêmes caractéristiques allergéniques que leurs correspondants naturels. Les méthodes de validation mettent en oeuvre la spectrométrie de masse pour comparer les structures des allergènes naturels et recombinants, l'immunodétection à l'aide de sérums de sujets sensibilisés à l'allergène natif et des tests d'inhibition compétitive réalisés soit avec des allergènes naturels, soit avec des allergènes recombinants [80].

6.3- Les technologies utilisant les allergènes moléculaires et leur évolution: des tests unitaires aux micro-arrays

Rapidement, sont apparus pour la recherche des IgE spécifiques des tests unitaires utilisant non plus des extraits naturels, mais des allergènes moléculaires. Sur le plan industriel, cette technologie a été fortement développée par la société Phadia qui a fixé sur des capsules de cellulose activée (CAP) des allergènes moléculaires uniques. A ce jour, 84 allergènes moléculaires sont commercialisés. Ainsi, s'ouvre véritablement l'ère du « component resolved diagnosis » qui utilise des marqueurs allergéniques spécifiques pour explorer la véritable sensibilisation initiale d'un patient vis-à-vis d'une source allergénique donnée. Cette approche permet aussi de mettre en évidence des sensibilisations avec une faible traduction clinique en utilisant des profilines ou des structures glycaniques (CCD) comme substrat des IgE. Il est donc possible de déterminer un profil de sensibilisation propre à chaque individu. Le prérequis fondamental à l'utilisation des allergènes moléculaires est de ne pas perdre en sensibilité par

rapport à l'extrait allergénique naturel qui renferme de nombreux allergènes majeurs et mineurs. Souvent, la détermination d'un profil permettant de contribuer au diagnostic nécessitera la réalisation de nombreux tests unitaires et même pour une source allergénique donnée, plusieurs allergènes majeurs devront être analysés comme dans le cas du latex (Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5, Hev b 6) ou de l'arachide (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3). En conséquence, sur un plan pratique, il deviendra rapidement impossible chez un sujet polysensibilisé de tester individuellement toutes les molécules allergéniques par des tests unitaires, ce qui justifie pleinement de développer le concept de micro-array (ou micropuces, ou microchips) pour rechercher simultanément des IgE dirigées contre de multiples allergènes.

En effet, les avancées des nanotechnologies permettent de déposer de manière reproductible et d'immobiliser un grand nombre de protéines sur de très faibles surfaces. Ces dépôts de quelques micromètres correspondent à des concentrations de quelques nanogrammes ou fentogrammes de protéines. Cette technologie est tout à fait adaptée à la détermination du profil d'IgE spécifiques d'un patient en un test unique utilisant une surface miniaturisée recouverte d'une très large variété d'allergènes moléculaires.

Les difficultés techniques de développement sont nombreuses. Les allergènes possèdent une complexité intrinsèque propre liée à leur taille, leur charge, leur solubilité, leur structure tridimensionnelle qui doit être bien prise en compte lors du procédé d'immobilisation afin de maintenir l'accessibilité des épitopes allergéniques aux IgE. Il est évident que le procédé d'immobilisation qui est unique ne peut être optimisé pour chacun des allergènes individuels et des compromis sont donc nécessaires sur le plan technologique. La

reproductibilité lot-à-lot de la préparation des micro-arrays est essentielle. Un désavantage potentiel des micro-arrays est que les allergènes déposés ne se trouvent pas en excès contrairement aux tests unitaires ce qui, potentiellement, peut conduire à un manque de sensibilité dans la détection d'IgE spécifiques. Les quantités limitées d'antigènes déposées peuvent aussi induire une compétition entre IgG et IgE pour la liaison à ces allergènes particulièrement pour les aliments ou chez des patients pour lesquels une induction de tolérance est en cours. Cependant, l'affinité des IgE (10^{-10} à 10^{-11} M) pour les allergènes est beaucoup plus forte que celle des IgG (10^{-6} à 10^{-7} M).

Les auteurs insistent sur l'intérêt du microarray pour de très jeunes enfants car la technique utilise de faibles quantités de prélèvement (20 μ L) qui autorisent le prélèvement capillaire. En résumé, il apparaît nécessaire de réaliser une étude exhaustive molécule par molécule de la sensibilité et de la spécificité des micro-arrays en comparant les performances de cette nouvelle technique par rapport au test unitaire correspondant [80].

6.4- Apports des allergènes moléculaires dans le diagnostic de l'allergie

Le développement des allergènes moléculaires permet d'analyser le profil de sensibilisation d'un patient avec de nombreuses applications.

6.4.1-Etudes épidémiologiques

Les études épidémiologiques doivent permettre de mieux comprendre l'histoire naturelle de l'allergie au début de la vie et les relations entre les gènes et l'environnement. Peu de résultats d'études épidémiologiques sont aujourd'hui

disponibles. La plus importante est celle de Scala et al. [85] qui ont étudié chez 23 077 Italiens le profil de sensibilisation vis-à-vis de 75 allergènes en utilisant la technologie ISAC de première génération. 71,1 % des sujets avaient des IgE spécifiques vis-à-vis d'au moins un allergène. Les trois allergènes les plus souvent reconnus étaient l'allergène Cup a 1 du cyprès (42,7 %), Der f 2 des acariens (38,7 %) et Phl p 1 de la phléole (37,9 %). Le premier allergène alimentaire retrouvé était la LTP de la pêche Pru p 3 reconnu uniquement par 9,79 % des sujets. Par ailleurs, la prévalence de sensibilisation varie beaucoup en fonction de l'âge et du sexe. [85].

6.4.2. Identification des marqueurs de sensibilisation initiale à une source allergénique

L'introduction des allergènes moléculaires a permis de définir des marqueurs allergéniques spécifiques de la sensibilisation initiale à une source allergénique. Une revue générale de ces marqueurs a été publiée par Sastre [86]. Pour l'arachide, Ara h 1, 2, 3 et 6 sont des marqueurs d'une sensibilisation initiale avec un intérêt majeur pour Ara h 2 [86].

La sensibilisation au latex posait un problème particulier car elle était souvent rencontrée chez des sujets qui ne présentaient pas de signes cliniques. Cette observation était fréquente lorsque la recherche des IgE était réalisée à l'aide d'extraits allergéniques naturels. L'apport des allergènes moléculaires a été majeur chez ce type de patients. rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5 et rHev b [87].

6.4.3- Identification des marqueurs de sévérité de l'allergie

La détermination de facteurs prédictifs de gravité est particulièrement importante pour l'allergie alimentaire. La sévérité des réactions est différente selon les familles moléculaires auxquelles appartiennent les allergènes à l'origine de la sensibilisation du patient.

D'une manière générale, les symptômes cliniques seront graduellement de plus en plus sévères dans l'ordre des familles suivantes : CCD, profilines, PR-10 (Bet v 1-like), LTP et protéines de stockage. La structure des protéines permet d'expliquer cette variabilité de réaction clinique. Les LTP à l'origine de réactions systémiques possèdent, en effet, une structure tridimensionnelle très compacte avec des ponts disulfure intra- et interchaîne qui rendent ces protéines résistantes à la cuisson et aux enzymes digestives. A l'inverse, les PR-10 sont beaucoup plus labiles et seront responsables de syndromes oraux. Ces données sont confirmées par des études cliniques qui démontrent que les LTP de la pêche (Pru p 3), de la noisette (Cor a 8), de la pomme (Mal d 3) déclenchent des réactions allergiques sévères contrairement aux PR-10 respectivement Pru p 1, Cor a 1 et Mal d 1 à l'origine de syndromes oraux. Dans ce contexte, il faut mentionner l'étude de Fernandez-Rivas et al. [88] qui ont analysé l'influence du profil de sensibilisation sur l'expression clinique de l'allergie à la pomme en Europe. Aux Pays-Bas, en Autriche et en Italie, les manifestations cliniques de l'allergie à la pomme sont légères avec des syndromes oraux dans plus de 90% des cas en relation avec une pollinose au bouleau et une sensibilisation à Bet v 1 et à son homologue Mal d 1 de la pomme. Au contraire, en Espagne les réactions sont sévères avec plus de 35 % de réactions systémiques et sont liées à une allergie à la pêche et à une sensibilisation à la LTP Mal d 3. Les allergènes

moléculaires apportent une information essentielle sur le mode de sensibilisation et contribuent au développement d'une stratégie préventive en matière d'allergie alimentaire. Dans l'allergie au lait de vache, l'utilisation d' α -lactalbumine recombinante constitue une aide au diagnostic d'allergie sévère [89]. De plus, dans les cas graves d'allergie au lait de vache, il est observé une plus large diversité de reconnaissance épitopique et une plus grande affinité des IgE pour des peptides issus des caséines et de la β -lactoglobuline à l'aide d'une technologie micro-array [90].

6.4.4- Identification des marqueurs de persistance ou de guérison de l'allergie

Les allergènes moléculaires fournissent des éléments nouveaux dans l'aide à la décision de réaliser un test de provocation par voie orale. Ainsi, la recherche des IgE spécifiques dirigés contre l'ovomucoïde est utile pour documenter une tolérance à l'oeuf avec des concentrations d'IgE inférieures à 1 kUI/L associées à un faible risque de réaction à l'oeuf cuit même si le sujet développe des réactions à l'oeuf cru [91]. L'analyse du rapport IgG4 sur IgE spécifiques de l'ovalbumine est aussi une piste prometteuse. Pour l'allergie à l'arachide, Nicolaou et al. ont montré que l'allergène Ara h 2 était le plus performant pour distinguer les enfants allergiques à l'arachide des enfants tolérants [92].

6.5- PERSPECTIVES

La possibilité de déterminer avec précision des IgE qui reconnaissent spécifiquement des allergènes moléculaires recombinants ou des allergènes naturels purifiés ouvre une ère nouvelle dans le domaine de l'allergologie. La véritable performance diagnostique de ces nouveaux outils en particulier des micro-arrays doit être encore précisée par des études cliniques bien documentées. L'information fournie par les résultats des micro-arrays est très dense et doit être parfaitement maîtrisée pour donner une information pertinente à l'allergologue. C'est là un nouvel enjeu pour les professionnels en charge des patients allergiques : ils doivent acquérir les bases fondamentales relatives aux composants allergéniques pour pouvoir réaliser une bonne interprétation des résultats et les confronter aux données cliniques. Les tests cutanés doivent aussi grandement bénéficier de l'apport des allergènes moléculaires avec une amélioration de leur spécificité. Une fois ces outils bien maîtrisés, il sera possible de déterminer un profil de sensibilisation caractéristique d'un patient donné et de décider de la sélection de la composition des allergènes les mieux adaptés à la mise en place d'une induction de tolérance à la carte évitant ainsi le risque de néosensibilisation. C'est seulement quand cette étape sera validée que nous pourrons dire que les allergènes moléculaires constituent une révolution dans la prise en charge du sujet allergique [90].

L'allergie est une affection mondialement répandue. Ses manifestations cliniques sont très variables, et ceci est dû à la diversité des facteurs qui interviennent à savoir les facteurs alimentaires, écologiques, le mode de vie...

La variabilité des facteurs impliquent la variation des allergènes d'où la nécessité de déterminer les allergènes en cause. Le diagnostic de l'allergie repose sur l'anamnèse, les tests cutanés, les tests biologiques, les tests de provocation.

Les progrès récents en biochimie, en biologie cellulaire et moléculaire ainsi que le développement des méthodes analytiques et séparatives très performantes a ouvert l'ère de l'allergie moléculaire pour les professionnels en charge des patients allergiques.

Le développement des allergènes moléculaires permet d'analyser le profil de sensibilisation d'un patient avec de nombreuses applications: il permet la réalisation des études épidémiologiques, l'identification des marqueurs de sévérité, les marqueurs de persistance ou de guérison de l'allergie.

RESUME

Titre: Les allergies données générales et protocole diagnostique.

Auteur: Hatim Roulou

Mots clés: allergie-allergène-atopie-diagnostic-allergène moléculaire.

L'allergie est une maladie courante et de plus en plus fréquente, ses manifestations cliniques sont très variables allant d'un simple prurit bénin à un choc anaphylactique mortel.

Le présent travail a pour objectif de faire le point sur la maladie allergique et d'étudier les différents moyens de son diagnostic.

Ainsi, dans une première partie, nous avons traité des généralités sur l'allergie, à savoir essentiellement les bases immunologiques, les allergènes en cause, l'épidémiologie, et les formes cliniques, pour consacrer la seconde partie aux moyens de diagnostic des allergies.

Le traitement ne peut être efficace que si le diagnostic a été fait de manière rigoureuse, afin de déterminer l'allergène responsable de l'affection.

Le diagnostic actuel de l'allergie repose sur l'anamnèse, les tests cutanés, les tests biologiques, et les tests de provocation.

Les développements récents en biologie moléculaire ont permis la production d'allergènes recombinants, Ces derniers sont aujourd'hui disponibles pour le dosage des IgE spécifiques sous forme soit de tests unitaires, soit de micro-arrays.

Ainsi s'ouvre l'ère de l'allergie moléculaire qui doit permettre de réaliser des études épidémiologiques, d'améliorer la spécificité de la détermination des IgE d'identifier des marqueurs de sévérité, et de persistance ou de guérison de la maladie allergique.

Le rôle de l'allergologue est d'orienter le patient vers le traitement le plus efficace. Il faut au moins qu'il soit consulté, d'où le rôle du pharmacien qui doit informer et conseiller étant donné sa grande proximité des patients.

ABSTRAT

Title: The Allergies: General Data and Protocol Diagnosed

Autor: HATIM ROULOU

Key words: Allergy-Allergen-Atopy–Diagnostic- Allergen Molecular

The allergy is a common disease and increasingly frequent, its clinical manifestations are highly variable ranging from a simple pruritus benin to a fatal systemic anaphylactic shock.

The purpose of this work is to make the point on the allergic disease and studying the different ways of its diagnosis.

Thus, in a first part, we have treaty General information about the allergy, namely, primarily immunological databases, the allergens in cause, epidemiology, the clinical forms, to devote the second part to the means of diagnosis of allergies.

The treatment can only be effective if the diagnosis has been made of rigorous manner, in order to determine the allergen responsible for the affection.

The current diagnosis of allergy based on the medical history, skin tests, the biological tests, and tests of provocation.

Recent developments in molecular biology have allowed for the production of recombinant allergens, These allergens are today available for specific IgE either in the form of unit tests, either micro-arrays.

Thus opens the era of the molecular allergy which must allow for conducting epidemiological studies, to improve the specificity of the determination of IgE to identify markers of severity, persistence or healing of the allergic disease.

The role of the allergist is to orient the patient to the most effective treatment. There must be at least that it be consulted, or the role of the pharmacist who must inform and advise given its close proximity of patients.

ملخص

العنوان: الأرجيات : معطيات عامة و بروتوكول التشخيص.

الإسم: حاتم رولو.

الكلمات الأساسية: الأرجية-المواد المسببة للأرجية-القابلية الوراثية للتحسس- التشخيص-
المواد المسببة للأرجية الجزئية

-الأرجية هي مرض شائع أكثر تواترا، ومظاهره السريرية هي متغيرة جدا تتراوح بين
حكة بسيطة إلى صدمة الحساسية القاتلة.

-يهدف هذا العمل إلى الإحاطة بالمرض الأرجي ودراسة مختلف وسائل التشخيص.

-تطرقنا في الجزء الأول إلى الجوانب العامة المتعلقة بالأرجية، أي أساسا القواعد المناعية،
والمؤرجات المسببة للمرض، وعلم الأوبئة والأشكال السريرية ، بينما خصصنا الجزء
الثاني لوسائل التشخيص.

لا يمكن للعلاج أن يكون فعالا إلا إذا تم التشخيص بدقة لتحديد المادة المسببة للأرجية
المسؤولة عن الحالة.

-يعتمد التشخيص الحالي على استجواب المريض، والاختبارات الجلدية، والاختبارات
البيولوجية، واختبارات الإثارة.

-وقد سمحت التطورات الجديدة في مجال البيولوجيا الجزئية الى إنتاج المواد المسببة
للحساسية المدمجة وهي الآن متاحة لمعايرة الغلوبيلين المناعي النوعي على شكل إما
الإختبارات الأحادية أو ميكرووارس.

هكذا بدأت حقبة الأرجية الجزئية التي يجب أن تسمح بإجراء دراسات وبائية، تحسين
خصوصية تحديد الغلوبيلين المناعي E، تحديد علامات الخطورة، والمثابرة أو الشفاء من
المرض الأرجي.

ويتجلى دور المتخصص في الأرجية الى توجيه المريض الى العلاج الأكثر فعالية كما
يجب على الأقل إستشارته ، حيث أن دور الصيدلي هو إبلاغ وتقديم النصائح نظرا لقربه
من المرضى.

- [1] **Mouna Fadlou-Allah.** Les allergies et leurs traitements. Thèse de doctorat en pharmacie N° 11. (2007). Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.
- [2] **Dutau G.** Histoire parallèle de l'allergie et de l'immunothérapie allergénique. Revue française d'allergologie vol 51-N°551 (2011) 4-10.
- [3] **Moukho P.** L'allergie: De l'antiquité à la découverte de l'IgE. Revue française d'allergologie Vol 51-N°5 (2011) 500-505.
- [4] **Finegold I, Dockhorn RJ, Ein D, Dolen WK, Oppenheimer J, Potter LH.** Immunotherapy throughout the decades: from Noon to now. Ann Allergy Asthma Immunol. (2010);105:328-36.
- [5] **Véronique Frémeaux B, Stephanie N, Pauline B, Nelly P, Stéphane R, Jacques B, Lubka R, Marie-Agnès Dragon D.** Exploration du complément, actualités 2012.
- [6] **Martine Poitevin.** Contribution au développement d'un microsystème pour la séparation bidimensionnelle de protéines par électrophorèse. Thèse de Doctorat. Université Paris VI Pierre et Marie Curie(2008).
- [7] **Arock M.** Similarities and differences between mast cells and basophil. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Vol 44-N°1(2004), 23-36.

- [8] **Fany Blanc.** Développement d'un module cellulaire de déclenchement de la réaction allergique. Thèse du doctorat. en biologie N° 2008AGPT0078(2008) l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement. Paris.
- [9] **Luc de Chaisemartin, Gilles Hayem, Sylvie Chollet-Martin.** Quand les neutrophiles jettent leurs filets. *Revue du Rhumatisme*, Volume 80, Issue 2, March 2013, Pages 102-105
- [10] **Garraud O, Damien P, Berthet J, Arthaud C-A, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse. F.** Plaquettes sanguines, réponses aux signaux de danger infectieux et inflammation : vers un nouveau paradigme. *Transfusion Clinique et Biologique* 18 (2011) 165-173.
- [11] **Magnan A, Pipet. A, Bérard F, Malinovsky J-M, Mertes P-M.** Mécanismes immunologiques de l'allergie peranesthésique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 30 (2011) 240-245.
- [12] **Janewayt CA, Travers P, Walport M, Shlomchikt MJ.** Allergie et hypersensibilité. In *Immunobiologie*, 2ème édition française. De Boeck Université; (2003):472.
- [13] **Pascal D.** allergie respiratoire. *Press Med* 42(2013).395-404.
- [14] **Housset B.** abregée de pneumologie, 2ème édition (2003), éditions MASSON;75-82.

- [15] **Kleinlogel S, Blaumeiser M, Gonzalez M.** Allergènes professionnels dans les métiers de la recherche. *Revue française d'allergologie* 53 (2013) 218-222.
- [16] **Mairesse M.** Allergie alimentaire et protéines animales. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*(2002); 42 : 299-306.
- [17] **Rancé F, Dutau G.** Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). *Revue française d'allergologie* 49 (2009) S28-S33.
- [18] **Bidat E.** Bilan allergologique d'allergie alimentaire. *Archives de pédiatrie* 16(2009)65-72.
- [19] **Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K.** Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood *Pediatr Allergy Immunol* (2002);13(Suppl 15):23-8.
- [20] **Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H.** Prevalence and main characteristics of school children diagnosed food allergies in France. *Clin Exp Allergy* (2005);35:169-72.
- [21] **Louis F Perrin.** *Allergologie pratique*, 3^{ème} édition, (1998), éditions Masson, 3-29; 35-59; 64-124; 132-133; 140-144; 148-160.
- [22] **Yesudian PD, King CM.** Occupational allergic contact dermatitis from meropenem. *Contact Dermat* (2001);45:53.

- [23] **Vanderhulst K, Kerre S, Goossens A.** Occupational allergic contact dermatitis from tetrazepam in nurses. *Contact Dermat* (2010);62:303-8.
- [24] **Collet E, Castelain M, Milpied B.** Oeil, paupières et allergènes de contact. *Revue française d'allergologie* 51 (2011) 318-322.
- [25] **Dutau G.** Glossaire clinique In: Dutau G, editor. 2ème édition, *Allergologie*, 1, 2ème édition Paris: Masson Édit; (2006). 267 pages).
- [26] **Dutau G, Rancé F.** Historique et description des principales allergies croisées. *Revue française d'allergologie* 49 (2009) 180-188.
- [27] **Dutau G, Rancé F.** Épidémiologie de l'asthme et des allergies alimentaires. *Revue française d'allergologie* 51 (2011) 248-254
- [28] **leynart B.** Lessons from the french part of European Community Respiratory Health Surveny (ECRHS). *allergyG. clin.Immunol.Inter*(1999) ; 11(6): 218-24.
- [29] **Ronald K, Reinhard R.** Cheklits de Médecine Pédiatrie Tome I, Editions Maloine (2001), 49; 191-195.
- [30] **Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, et al Perennial.** allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* (2006);368(9537):763-70.
- [31] **Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrrrrrathi S, Zheng B, et al.** Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2005);95(3):247-53.

- [32] **Just J.** L'asthme sévère est souvent allergique chez l'enfant. Revue française d'allergologie 52 (2012) 32-35.
- [33] **Vercelli D.** Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. Nat Rev Immunol (2008), 8(3): 169-82.
- [34] **Taylor DR, Hall IP.** ADRB2 polymorphisms and beta2 agonists. Lancet (2007);370(9605):2075-6.
- [35] **Bouzigon E.** Asthme: du phénotype aux génotypes. Revue française d'allergologie 50 (2010) 193-196
- [36] **Lahjoumri Najoua.** Les thérapeutiques de l'allergie. Thèse de doctorat en pharmacie N 73, (2000). Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat.
- [37] **British Nutrition Foundation.** Food allergy and tolerance briefing paper. BNF, High Holborn house, 52-54 high Holborn, London WC1V6RQ, pp 1-33, (2000).
- [38] **wutrich B, Ther U.** Epidemiology of allergy in Switzerland(2001); 58: 253-258.
- [39] **Chiriac A, Demoly P.** Choc anaphylactique : quoi de neuf. Revue française d'allergologie 50 (2010) S64-S71.
- [40] La rhinite allergique et son impact sur l'asthme (ARIA 2008). Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48 (2008) 376-379.
- [41] **Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N.** Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl 5):S147-334.

- [42] **Bousquet J, VanCauwenberge P, Khaltaev N.** Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) - executive summary. *Allergy*. (2008);63(suppl. 86):8-160.
- [43] **Molckhou P.** La dermatite atopique (DA) et l'allergie alimentaire (AA) en 2008. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2009) 22, 5-13.
- [44] **Giordano-Labadie F.** Eczéma de contact et dermatite atopique de l'enfant : les haptènes. *Revue française d'allergologie* 53 (2013) 147-151.
- [45] **CEDEF.** Abrégé de dermatologie, 2^{ème} édition, (2003), éditions MASSON; 113-138; 225-232.
- [46] **Dammak A, Guillet G.** Dermatite atopique de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, Volume 24, Issue 2, April (2011), Pages 84-102.
- [47] **Le Coz C-L.** Prise en charge de l'eczéma chronique des mains (hors sa thérapeutique). *Revue Française d'Allergologie*, Volume 51, Issue 8, Décembre (2011), Pages 675-689.
- [48] **Creuzot-Garcher C.** Les différentes formes cliniques de l'allergie conjonctivale. *Journal Français d'Ophtalmologie*, Volume 30, Issue 3, March (2007), Pages 288-291.
- [49] **Roche O, Allali J, Dufier J-L, Orssaud C.** Les actualités des allergies oculaires chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 47, Issue 7, November (2007), Pages 463-468

- [50] **Bourrillon A.** Pédiatrie pour le praticien, 3^{ème} édition Masson(2000); 523-528.
- [51] **Loic G.** Sémiologie médicale (2004), éditions Flammarion, 13-29;237.
- [52] **Lakehal Fadila.** La désensibilisation spécifique dans les allergies respiratoires. Thèse de doctorat en pharmacie N° 21 (2003), Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [53] **Piette V, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P.** Tests cutanés aux pneumallergènes : quelles techniques, quels extraits, quelle batterie ? Rev Mal Respir (2002);19:529-31.
- [54] **Piette V, Demoly P.** Tests allergiques durant la grossesse. Revue française d'allergologie 49 (2009) 443-446.
- [55] **Juchet A.** Quels sont les examens complémentaires à réaliser en allergologie pédiatrique. Journal de Pédiatrie et de Puériculture Volume 19, Issue 3, May (2006), Pages 104-110.
- [56] **Demoly P, Piette V, Messaad D.** Diagnostic de l'allergie médicamenteuse :quels tests et dans quelles circonstances ? (fiche technique) Rev Mal Respir (2002);19:260-2.
- [57] **Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al.** Diagnosis of immediate reactions to beta-lactamin antibiotics. Allergy (2003);58:961-72.
- [58] **Moneret-Vautrin DA.** Skin tests for diagnosis of curare allergy. Ann Fr Anesth Reanim(2002);21:97S-107S.

- [59] **Goldberg A.** Variability of venom skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2007);7:342-5.
- [60] **Valyasevi MA, Van Dellen RG.** Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2000);85:363-5.
- [61] **Torres MJ, Romano A, Mayorga. C, Moya MC, Gunzman AE, Reche M, et al.** Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* (2001);56:850-6.
- [62] **Giannetti A, Girolomoni G.** Skin diseases with high public health impact. Atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* (2007);17:566.
- [63] **Taieb A.** When and how to perform allergy tests in children and adults with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* (2007);17:263-6.
- [64] **Samochocki Z, Owczarek W, Zabielski S.** Can atopy patch tests with aeroallergens be an additional diagnostic criterion for atopic dermatitis? *Eur J Dermatol* (2006);16:151-4.
- [65] **Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A.** Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* (2004);4:285-9.
- [66] **Maintz L, Novak N.** Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol* (2007);17:267-83.
- [67] **Darsow U, Ring J.** Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* (2000);25: 544-51.

- [68]. **Nosbaum A. Hennino A. Nicolas J-F. Bérard F.** Les tests épicutanés chez les patients atteints de dermatite atopique : les atopy patch tests, *Revue française d'allergologie* 51 (2011) 243-247
- [69] **Weissenbacher S, Traidl-Hoffmann C, Eyerich K, Katzer K, Braeutigam M. Loeffler H. et al.** Modulation of atopy patch test and skin prick test by pretreatment with 1 % pimecrolimus cream. *Int Arch Allergy Immunol* (2006);140:239-44.
- [71] **Dézfoulian B, Brassine M.** Etude comparative des prick et patch test aux moisissures aux dematophytes et aux levures dans la dermatite atopique de la tête et cou, la dermatite séborrhéique et la sébosporiasis. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, volume 5(2005), Pages 376-384.
- [71] **Gaussorgues R, Kerdranvat H.** Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. Mise au point 2010. *Revue française d'allergologie* 50 (2010) S55-S63.
- [72] **Schwartz LB.** Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* (2006);26:451-63.
- [73] **Filley WV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ.** Identification by immunofluorescence of eosinophil granule major basic protein in lung tissues of patients with bronchial asthma. *Lancet* (1982);2:11-6.
- [74] **Moneret-Vautrin DA, Sainte-Laudy J, Kanny G, Fremont S.** Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* (1999); 82:33-40.

- [75] **Deinhofer K, Sevcik H, Balic N, Harwanegg C, Hiller R, Rumpold H, et al.** Microarrayed allergens for IgE profiling. *Methods* (2004);32: 249-54.
- [76] **Chapmann M, Smith A, Vailes L, Arruda K, Dhanaraj V, Pomes A.** Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* (2000);106:409-18.
- [77] **Pauli G.** Les allergènes recombinants: leur apport à l'allergologie en (2006). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* (2007);47:72-9.
- [78] **Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, et al.** Consensus ARIA WONCA 2007. *Allergy* (2008);63: 990-6.
- [79] **Chabert-Broué A, Fontaine JF, Juchet A.** ALK module allergènes recombinants. 2010 ALK. CD Rom édité par le laboratoire ALK Abello (2009).
- [80] **Bienvenu J, Rouzair P, Bienvenu F.** Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Revue française d'allergologie* 51 (2011) 186-191.
- [81] **Lundberg M, Chen Z, Rihs HP, Wrangsjö K.** Recombinant spiked allergen extract. *Allergy* (2001);56:794-5.
- [82] **Van Ree R.** CREATE Partnership. The CREATE project: EU support for the improvement of allergen standardization in Europe. *Allergy* 2004;59:571-4.

- [83] **Soldatova L, Cramer R, Gmachl M, Kemeny DM, Schmidt M, Weber M et al.** Superior biologic activity of the recombinant bee venom allergen hyaluronidase expressed in baculovirus-infected insect cells as compared with *Escherichia coli*. *J Allergy Clin Immunol* (1998);101:691-8.
- [84] **Schmid-Grendelmeier P, Holzmann D, Himly M, Weichel M, Tresch S, Ruckert B et al.** Native Art v1 and recombinant Art v1 are able to induce humoral and T cell-mediated in vitro and in vivo responses in mugwort allergy. *J Allergy Clin Immunol* (2003);111:1328-36
- [85] **Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D, et al.** Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23,077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy* (2010);40:911-21.
- [86] **Sastre J.** Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1442-60
- [87] **Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, Verweij MM, Bridts CH, De Clerck LS, et al.** Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy* (2010);40:348-58.
- [88] **Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, Asero R, Van Leeuwen A, Bohle B, et al.** Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* (2006);118:481-8.
- [89] **Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Focke-Tejkl M, Civaj V, Balic N, et al.** Visualization of clustered IgE epitopes on α -lactalbumin. *J Allergy Clin Immunol* (2010);125:1279-85.

- [90] Wang J, Lin J, Bardina L, Goldis M, Nowak-Wegrzyn A, Shreffler WG, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* (2010);125:695-702.
- [91] Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* (2008);122:583-8.
- [92] Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* (2010);125:191-7.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
مكتبة الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أتمنى باللئى العظمى

- أن أراقب الله فى مهنتى
- أن أبجل أساتفتى الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتى وأعترف لهم بلجميل وأبقى دوما وفيا لتعليمهم.
- أن أزاول مهنتى بوازع من ضميرى لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا فى مسؤوليتى وواجباتى تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستى للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفضى الأسرار التى قد تعهد إلى أو لتي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامى، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتى لإسداء الأطلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودى، أو أحتقر من طرف زملاى إن أنا لم أف بالتراماتى.

بشهادتى " والله على ما أقول

الأرجيات :

معطيات عامة وبروتوكول التشخيص أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيخ: حاتم رولو

المزاداد في : 1 يناير 1986 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأرجية - المواد المسببة للأرجية - القابلية الوراثية للتحسس -
التشخيص-المواد المسببة للأرجية الجزئية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: سعيذة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم الجراثيم