

UNIVERSITE MOHAMMEDV DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2015

THESE N° : 10

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES ALLERGIES
ALIMENTAIRES À TRAVERS L'ANALYSE DE LA
LITTÉRATURE RÉCENTE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement :

PAR

Mr SELLATE Younes

Né le 17 juin 1988 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Allergie Alimentaire, Prévalence, Epidémiologie, Allergène, Traitement et Prévention.

MEMBRES DE JURY

Mme. S.TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. L.BALOUCH

Professeur de Biochimie

Mme. S.AOUFI

Professeur de Parasitologie

Mr. M. ER RAMI

Professeur de Parasitologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم

الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَبَّحَهُ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI 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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUDI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

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. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale

Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – *Dir. HMIM*
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur ERSM*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 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*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
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
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
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. 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. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophthalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
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
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

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*

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

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

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 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. 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
 Neuro-chirurgie
 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
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DÉDICACES

Je dédie ce travail :

À mes parents qui m'ont permis d'accéder à une profession tant désirée. Leur soutien dans quelques moments difficiles fut précieux et je suis heureux d'avoir pu partager avec eux les joies d'un parcours alhamdo li allah réussi grâce à ALLAH et à eux.

À mes adorables sœurs que j'aime énormément, Sanae, Widad et Imane, merci pour votre sourire et soutien.

À mes frères Zhreidir Fouad, Bardadi Nourinne, Moustakim Khalid, Cheikh Elarab, Fahim Najib, Toudi Hicham et Douch Samir, grâce à vous j'ai fait connaissance d'Allah et puis de Moi-même, et j'ai su quelle voie suivre et quel chemin emprunter pour ma vie ; pour tous ceci je ne peux jamais vous remercier autant ; que Dieu vous protègent tous.

À toute ma famille pour son affection et son appui.

À mes très chers amis Allali Ibrahim, Chachi El Mostafa, EL Ayari abderahmane, Drioui Ilyas, Madhous Hicham, Saadouni Amine, Said, Ismail, Omar, Hassan, Othman... qui m'ont donné leurs conseils et soutien au cours de l'élaboration de ce travail.

Sans leur participation, cette thèse n'aurait pu voir le jour.

A tous les autres que je n'ai pas cités mais à qui je pense aussi. Je vous aime et je vous souhaite tout le bonheur du monde.

REMERCIEMENTS

A notre Maitre et Président de thèse
Madame le professeur S. TELLAL
Professeur Agrégé de la Biochimie à la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat

Je suis très sensible à l'honneur et au privilège que vous m'accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Je suis fort impressionné par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égaux 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
Monsieur le professeur L. BALOUCH
Professeur de Biochimie à la faculté de médecine et de
pharmacie de Rabat

Cher Maitre,

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

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail et de veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos conseils. Pour ceci, je tiens vivement à vous remercier Cher Maitre.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur ma gratitude et mes vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur S.AOUFI
Professeur de la Parasitologie à la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat

Chère Maitre,

Madame Sarra AOUI, vous êtes une personne exceptionnelle et un Professeur de haute catégorie.

J'ai fait votre connaissance en tant qu'étudiant pendant les cours et puis en tant qu'Interne au niveau des séances de TP et j'adore tous simplement vous entendre expliquer et exercer votre métier avec tant de plaisir et de simplicité.

Vous êtes un exemple à suivre.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici, chère maitre, l'expression de notre respectueux dévouement.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur M. ER RAMI
Professeur de Parasitologie

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

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez trouver ici l'expression de nos plus sincères remerciements

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Fréquence des allergies alimentaires selon l'âge et le sexe.

Figure 2 : Chocs anaphylactiques déclarés en France de 2001 à 2006 par les codes CIM 10.

Figure 3 : Cas d'anaphylaxie sévère déclarés au réseau d'allergovigilance de 2002 à 2007.

Figure 4 : les mécanismes d'auto-défense du système immunitaire.

Figure 5 : phases de la réponse immunitaire.

Figure 6 : Les étapes détaillées de la prise en charge d'un antigène par le système immunitaire.

Figure 7 : Classification des réactions d'hypersensibilité selon *l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* (EAACI).

Figure 8 : Schéma des épitopes linéaires et conformationnels.

Figure 9: Fréquence des allergies alimentaires à 10 catégories d'aliments chez l'enfant et chez l'adulte.

Figure 10: Le système immunitaire intestinal (GALT : Gut Associated Lymphoid tissue).

Figure 11: Représentation de la structure tissulaire d'une plaque de Peyer.

Figure 12: Schéma de la présentation d'un peptide exogène par la protéine CMH II.

Figure 13: Induction, régulation et fonctions des cellules Th1/Th2/Th17 et T régulatrices.

Figure 14: Régulation réciproque des cellules Treg et Th17.

Figure 15 : Mécanisme de l'allergie alimentaire immédiate IgE-dépendante.

Figure 16 : synthèse de médiateurs lipidiques à partir de l'acide arachidonique.

Figure 17 : Mécanismes de l'allergie IgE-dépendante.

Figure 18 : urticaire et angio-œdème dus à une allergie alimentaire.

Figure 19 : Urticaire : lésions circonscrites.

Figure 20: Urticaire aiguë.

Figure 21 : Eczéma aigu du visage.

Figure 22 : réalisation de prick-tests (A, B, C et D).

Figure 23 : Algorithme pour le diagnostic de l'allergie alimentaire (D'après Rancé et Bidat).

Figure 24 : La démarche éducative : quatre étapes.

Figure 25. Laboratoire de pédagogie de la santé.

Figure 26 : Proposition de système de surveillance des accidents allergique et d'allergovigilance.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Épidémiologie de l'allergie alimentaire chez l'enfant et chez l'adulte.

Tableau 2: Allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte.

Tableau 3: Fréquence relative des anaphylaxies sévères déclarées par le Réseau allergovigilance en France et Belgique de 2003 à 2007.

Tableau 4: Allergènes émergents responsables d'anaphylaxie sévère données du réseau d'allergovigilance.

Tableau 5: Les principales réactions allergiques cliniques.

Tableau 6: Matériel nécessaire à la réalisation des prick-tests alimentaires.

Tableau 7: Prick-tests alimentaires « standard » à effectuer avant l'âge de 3 ans.

Tableau 8 : Référentiel d'auto-soin et d'adaptation de l'enfant et de ses parents à l'allergie alimentaire.

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Allergie Alimentaire

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

Ig : Immunoglobuline

RF : Récepteur du Facteur.

PCA : Anaphylaxie Cutanée Passive.

TPO : Test de Provocation Orale.

CICBAA : Cercle d'Investigation Clinique et Biologique en Allergologie Alimentaire.

ECRHS : Communauté Européenne De La Surveillance de La Santé Respiratoire.

UE : Union Européenne.

CIM : Classification Internationale des Maladies.

PAMPS : Motifs Moléculaires Associés aux Pathogènes.

NK : Natural Killer

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CD : Classe de Différentiation.

EAACI : Classification des réactions d'hypersensibilité selon l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.

3D : Tridimensionnel.

CCD : Carbohydrate Cross-Reacting Determinants.

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

KDa : KiloDaltons.

BHA : Butylhydroxyanisol.

BHT : Butylhydroxytoluène.

OGM : Organismes Génétiquement Modifiés.

PP : Plaques de Peyer.

MLN : Mesenteric Lymph Nodes.

GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue.

HEV : High Endothelial Venule.

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes.

PRR : Pattern Recognition Receptor.

TLR : Toll Like receptor.

NOD : Nucleotide-binding Oligomerization Domain.

STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription*.

IFN : Interferon.

IL : InterLeukine.

ROR : Retinoïd-related Orphan nuclear Receptor.

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4.

GITR : Glucocorticoid Induced TNF Receptor.

PGD2 : Prostaglandine D2.

PAF : Platelet Activating Factor.

ITAM : Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif.

DAO : Diamine Oxydase.

SCF : Stem Cell Factor.

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.

SAIB : Syndrome d'Allergie Induit par le Baiser.

TPODA : Tests de Provocation par voie Orale en Double Aveugle.

ECP : Eosinophil Cationic Protein.

SOTI : Specific Oral Tolerance Induction.

ITSL : Induction de Tolérance par voie Sublinguale.

ETP : Education Thérapeutique.

GRETAA : Groupe de Réflexion en Education Thérapeutique dans l'Allergie Alimentaire.

ASPPIR : Association de PneumoPédiatrie InterRégionale.

HAS : Haute Autorité de Santé française.

SAMU : Service Aide Médicale Urgence.

ORL : Oto-Rhino-Laryngé.

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	Matériels et méthodes.....	3
III.	Exploitation, analyse et discussion des données	3
	3-1. Historique et épidémiologie.....	3
	A. Historique.....	3
	B. Epidémiologie :.....	6
	B-1. Prévalence et épidémiologie :	6
	B-2. Données épidémiologiques concernant les symptômes :.....	9
	B-3. Données épidémiologiques concernant les allergènes alimentaires.....	15
	B-4. Données sur les allergènes récents et émergents	18
	3-2. Physiopathologie de l'allergie alimentaire :.....	19
	3-2.1. La physiologie du système immunitaire :	19
	3-2.2 Physiopathologie de l'allergie alimentaire :	25
	3-2.2.1 Définitions :.....	25
	3-2.2.2 Classification des hypersensibilités	27
	3-2.2.3 les allergènes	27
	a) Généralités :.....	27
	b) Structure des allergènes :.....	28
	b-1. Les épitopes	28
	b-2. Nature des épitopes :	28
	b-3. Les haptènes	30

c) Les aliments et leurs allergènes :	30
c-1. Aliments d'origine végétale :	30
c-1.1. L'arachide	30
c-1.2. Le lupin	33
c-1.3. Autres :	34
c-2) Aliments d'origine animale :	35
c-2.1. Le poisson.....	35
c-2.2. L'œuf :	36
c-2.3. Le lait de vache :	36
c-2.4. Autres:	37
c-3) Les additifs alimentaires	37
c-4) Organisme génétiquement modifié et allergie alimentaire	39
3-2.2.4 Mécanismes physiopathologique de l'AA :	42
a) Les acteurs impliqués dans le mécanisme de la réaction allergique :	42
b) Prise en charge de l'allergène :	53
➤ Phase de sensibilisation :	54
➤ Phase effectrice :	55
a) Autres cellules et médiateurs impliqués dans l'hypersensibilité immédiate :	60
b) Régulation de la réponse allergique :	60
c) Facteurs intervenant dans la physiopathologie de l'allergie	62
3.3 Diagnostic de l'allergie alimentaire :	65
A. Symptomatologie et différentiel :	65
A-1. Urticaire aigue et/ou récidivante	66

A-2. Anaphylaxie :	68
A-3. Asthme :	71
A-4. Troubles digestifs et fausse allergies alimentaires :	72
B. Diagnostic de l'allergie alimentaire vraie :	74
B-1. Symptomatologie clinique :	74
1-1) Les réactions généralisées (dites anaphylactiques) :	74
1-2) Les manifestations oro-pharyngées :	75
1-3) Les manifestations gastro-intestinales :	75
1-4) Les manifestations respiratoires :	76
1-5) Les manifestations cutanéomuqueuses :	76
1-6) Autres manifestations :	79
B-2. Le diagnostic d'une allergie alimentaire :	81
2.1) Les éléments cliniques :	82
2.2) La seconde étape, biologique	90
3-4. TRAITEMENT :	91
3-4.1. ASPECTS THÉRAPEUTIQUES	91
3-4.2. Guérison naturelle de l'allergie alimentaire :	92
3-4.3. Approches thérapeutiques des allergies alimentaires :	93
a) Instaurer une tolérance orale aux allergènes :	94
b) L'administration de probiotiques :	96
3-5. PREVENTION :	97
3-5.1 Les principales faiblesses du système national en matière d'allergies alimentaires : .	97
3-5.2 Les actions correctives et préventives possibles :	98

3-5.2.1 Améliorer la prévention primaire :.....	98
3-5.2.2 Les actions possibles de prévention secondaire :	108
3-5.2.3 Les actions possibles de prévention tertiaire	112
IV. Conclusion	114

I. INTRODUCTION

Les aliments permettent d'assurer une homéostasie de l'organisme que ce soit sur le plan structural ou fonctionnel. Ils véhiculent des composés qui lui assurent de l'énergie et des éléments de base à partir desquels il forme les siens pour répondre à ses propres besoins.

En eux même et souvent, on peut dire que les aliments sont caractérisés par leur innocuité, élément qui fait même partie de leur définition.

Généralement, les aliments induisent une tolérance immunitaire, cependant, chez certains sujets génétiquement prédisposés, une réaction immunitaire spécifique et inappropriée s'initie contre certains composés, qu'on appelle ainsi trophallergènes. Cette réaction génère une symptomatologie caractérisant le phénomène allergique.

L'allergie alimentaire peut être alors définie, comme une perte (ou absence d'acquisition) de la tolérance immunologique à un composé alimentaire, largement toléré par la population générale [2].

Les allergènes diffèrent généralement selon l'âge, ainsi l'enfant est beaucoup plus sensible à l'arachide et aux protéines du lait de vache et de l'œuf. Quant à l'adulte, c'est plutôt les aliments d'origine végétale qui sont impliqués dans ce phénomène.

Selon l'OMS l'allergie est au 4ème rang mondial des maladies chroniques. Dans le domaine alimentaire, elle reste préoccupante régnant particulièrement chez l'enfant touché presque 3 fois plus que l'adulte.

Les allergies alimentaires constituent un sérieux problème de santé à plusieurs égards :

- Leur diagnostic est difficile.
- Leur prise en charge multiparamétrique et non standardisée ni codifiée.
- Leur répercussions sont multiples et particulièrement sur la qualité de vie qui devient altérée avec toutes les conséquences psychiques qui en découlent amplifiant ainsi plus le problème.

- N'étant pas impliquées significativement dans la mortalité et étant donné que l'inconfort qu'elles causent demeurent toléré, les allergies alimentaires n'ont presque pas de place au sein de la politique de santé et surtout dans les pays en voie de développement.

Pour toutes ces raisons nous avons estimé utile de répertorier les travaux récents sur ce problème, afin de préparer un document qui pourrait servir de référence relative aux intéressés. C'est dire que nous allons essayer par cette analyse de la littérature d'apporter une part quant à la logistique pour entamer le traitement de ce problème dans notre pays.

II. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une mise au point réalisée à partir de l'étude de la littérature actuelle sur le sujet :

- Nous avons établi une bibliographie à partir des moteurs de recherche spécialisés (Em-premium, HINARI, AGORA, ScienceDirect, PubMed...) et de sites de revues médicales.
- Sur la base de cette bibliographie, nous avons collecté les différents articles que nous avons estimés pertinents à partir de leurs intitulés.
- Après avoir lu les articles nous avons éliminé quelques uns et nous avons refait une relecture plus attentive de ceux sélectionnés.
- De cette lecture, nous avons dégagé les éléments nécessaires à rapporter sur le sujet à travers ce travail.

III. Exploitation, analyse et discussion des données

3-1. Historique et épidémiologie

A. Historique

Il existe un contraste frappant entre la richesse de l'histoire des allergies respiratoires et la confidentialité de celle des allergies alimentaires [6].

Dès le Vème siècle avant JC, Hippocrate avait observé que le lait de vache pouvait provoquer des troubles digestifs et de l'urticaire.

Dans son ouvrage, « *King Richard III* », Saint Thomas-More ou Morus (1478-1535) [6], a décrit l'accident que présenta le roi après qu'il eut dégusté une coupe de fraises que les Lords lui avaient offerte avant son couronnement (1483). Quelques heures après l'ingestion de ces fruits rouges, Richard III (1452-1485) réunit les lords, ouvrit sa chemise, et leur montra sa poitrine qui était couverte de boutons : c'était une urticaire !

Pour l'époque, l'hypothèse de loin la plus probable était celle d'un empoisonnement, et c'est évidemment celle que Richard III devait retenir. Cependant celle de l'allergie à la fraise reste plausible.

En 1586, Marcello Donati (1533-1607) décrit le cas d'un jeune comte qui développait un angio-œdème chaque fois qu'il consommait des œufs [7].

En 1698, dans son traité de l'asthme, Sir John Floyer cite le cas d'un habitant du comté de Warwick qui se croyait atteint d'asthme par allergie à des fruits consommés en Espagne (des fruits exotiques pour l'époque), mais dont les crises apparaissaient surtout pendant les périodes pluvieuses de l'année [8].

Il paraît que les liens entre l'alimentation et la symptomatologie allergique ont été détectés depuis longtemps. Cependant, les notions de base de l'allergie n'ont été définies qu'au XX^{ème} siècle.

Il y a plus de 110 ans, Louis Pasteur vient d'apprendre au monde que l'immunité est un phénomène physiologique protecteur et qu'on peut induire délibérément pour se préparer à une maladie infectieuse ultérieure.

Le comportement de l'organisme vis-à-vis d'une substance repérée comme étrangère au soi commençait depuis à retenir l'attention. Des expériences ont été opérées dans ce sens pour mieux comprendre ce phénomène, et ces chercheurs se sont rendu compte que les réactions du corps pour se débarrasser d'un « intrus » sont assurées par le système immunitaire, un système protecteur. Cependant ce système aussi protecteur qu'il est, peut être mis en œuvre de façon brutale et excessive générant des résultats contraires allant même jusqu'à la mise en péril du pronostic vital.

En 1912, Richet et Porter ont conclu, suite à leur étude de l'effet du poison d'anémone de mer, que des animaux ayant reçu même une faible dose de cette substance réagissaient violemment à celle-ci après une deuxième injection : effet en fait contraire à l'effet de

l'immunisation pasteurienne. Ils ont qualifié cette réaction « d'anaphylaxie » du grec *ana* (en sens contraire) et *phulaxis* (protection).

En 1906, un pédiatre autrichien rapportait que des enfants ayant reçu du sérum antidiphthérique ont présenté une réaction avec des signes qui n'ont aucune relation avec la clinique de la maladie. Il l'appelé allergène du grec *allos* (autre) et *ergon* (travail, activité). Il s'agit là d'une autre façon de répondre à un stimulus externe.

Ce pédiatre avec un autre américain d'origine hongroise Béla Schick, étaient les premiers à définir le mot « allergie » comme étant une entité clinique désignant toute modification d'ordre immunologique observée lors d'un second contact avec un même antigène.

Au cours d'une expérience réalisée en 1921, Carl Prausnitz s'injecta dans le derme, du sérum de Heinz Küstner qui était allergique au poisson. Le lendemain, l'inoculation d'un extrait de poisson à l'endroit de la première injection provoqua immédiatement une réaction correspondant à de l'urticaire. Cette expérience a abouti à la mise en évidence de la présence dans le sérum d'un patient allergique d'un agent nommé « réagine » capable d'entraîner une réaction cutanée [9].

Le terme « maladie atopique » a été proposé dans les années vingt également, par Coca et Cooke afin de caractériser les manifestations cliniques incluant l'asthme, l'eczéma, le rhume des foins et l'urticaire. Gell et Coombs ont établi une classification des hypersensibilités en 1963 pour différencier les modes de réponses excessives de l'organisme.

L'anaphylaxie fut rapidement comprise comme un syndrome allergique suraigu généralisé. Des mécanismes uniques étaient alors recherchés pour rendre compte de cette réaction du système immunitaire préjudiciable au lieu de protéger, lorsqu'il réagit à des substances aussi inoffensives que du pollen de graminées, du poil de chat ou même de la nourriture. Ses symptômes peuvent être reproduits par l'administration d'histamine, une substance trouvée d'abord dans l'ergot de seigle puis, plus tard, dans des cellules minoritaires dans le sang et les tissus (les basophiles et mastocytes). La libération de l'histamine est due à des anticorps présents en quantité infinitésimale dans le plasma. Ces anticorps ont une étrange propriété : ils

sont cytophiles. Ils se lient en effet avec une affinité exceptionnellement élevée à des récepteurs d'anticorps uniques les RFceI, exprimés par les mastocytes et les basophiles, et lorsqu'ils sont agrégés par un allergène plurivalent, ils activent ces cellules qui libèrent leurs médiateurs. La séquence allergène-IgE-RFceI-histamine devient le paradigme de l'anaphylaxie et de l'hypersensibilité immédiate de Gell et Combs.

Au début des années 1950, cependant, Zoltan Ovary décrit l'anaphylaxie cutanée passive (PCA) et utilise la grande sensibilité de cette réaction pour étudier les propriétés des IgG de cobaye, de lapin de rat et de souris. Des récepteurs pour les IgG sont trouvés sur les mastocytes qui dégranulent et libèrent de l'histamine en réponse à ces immunoglobulines, comme ils le font en réponse à des IgE. Les IgE ne sont pas, en fait, les seules responsables. Elles ne sont d'ailleurs jamais seules parce que les mécanismes qui les induisent, induisent aussi des IgG. De même d'autres cellules que les mastocytes et les basophiles participent aux réactions allergiques. Inversement, les mastocytes et les basophiles contribuent à d'autres processus dont certains sont protecteurs.

Progressivement, l'idée se confirmait que ce sont les mêmes effecteurs qui rendent compte de l'allergie et de l'immunité protectrice.

Les réagines n'ont été identifiées en tant qu'Immunoglobulines de type E (IgE) qu'à la fin des années soixante par l'équipe d'Ishizaka [233] ainsi que celle de Johansson et Bennich [234].

L'ensemble de ces découvertes ont permis de distinguer de façon plus précise les processus impliqués dans les réactions adverses aux aliments, permettant ainsi une meilleure prise en charge des pathologies associées à leurs ingestions.

B. Epidémiologie :

B-1. Prévalence et épidémiologie :

L'épidémiologie des allergies alimentaires est devenue un sujet de vif intérêt, car des données précises sont indispensables pour évaluer les risques allergiques et servir de base aux

politiques de sécurité alimentaire, tant au niveau des actions au sein des grandes industries alimentaires qu'au niveau des réglementations [235].

Environ 12% de la population se considèrent allergiques à au moins un aliment [10]. Cependant, la prévalence réelle de l'allergie alimentaire, définie par des critères objectifs (données cliniques et tests) s'avère plus faible que celle perçue par la population. Une étude réalisée en Allemagne a montré que l'allergie alimentaire est confirmée par test de provocation orale (TPO) chez seulement 1 enfant sur 10 déclarés en avoir [11].

La prévalence réelle de l'allergie alimentaire varie avec l'âge. Elle passerait de 6 à 8% chez les enfants de moins de 3 ans [12;13] à 3,2% chez les adultes [4 ; 10 ; 14].

Les données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) montrent également « l'évolution naturelle de l'allergie alimentaire » en fonction de l'âge (figure 1). Il faut tout de même préciser que cette évolution naturelle de l'allergie alimentaire est pondérée par l'aliment en cause. Ainsi, si les allergies au lait de vache [15;16] à l'œuf [17] ou au soja [18;19] ont tendance à disparaître au cours de la croissance des enfants, à l'inverse, les allergies à l'arachide [20;21], aux noix [22], au sésame [23] et aux poissons et crustacés [24] guérissent beaucoup moins fréquemment.

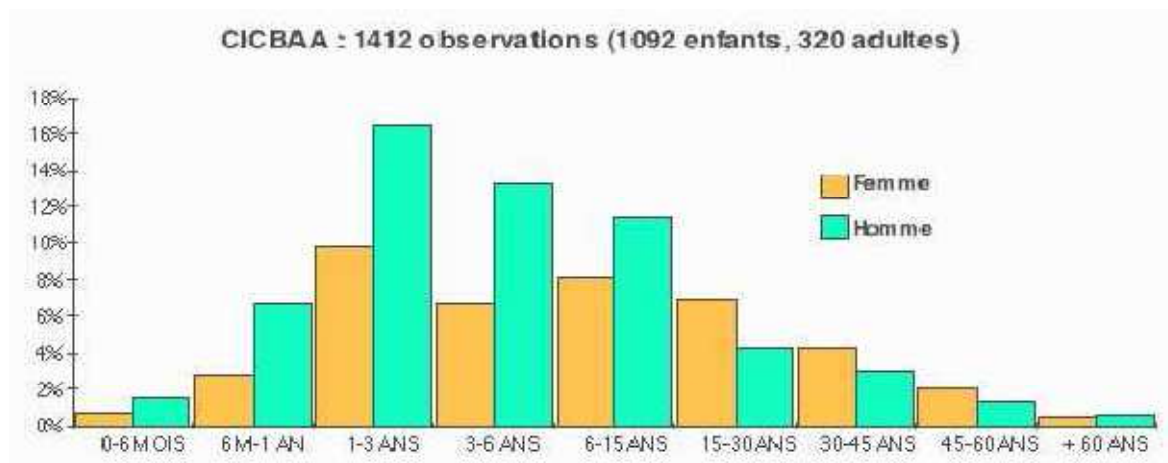


Figure 1 : Fréquence des allergies alimentaires selon l'âge et le sexe [246].

Loin d'être figée, l'allergie alimentaire est en constante évolution, avec notamment une nette augmentation de son incidence dans les pays industrialisés. L'allergie à l'arachide reflète bien cette évolution, avec des progressions inquiétantes. Deux études ont été réalisées sur l'île de Wight en suivant 2 cohortes d'enfants nés entre 1989-1990 et 1994-1996. En 5 ans, la prévalence de l'allergie à l'arachide, prouvée par des TPO positifs, avait doublé et la sensibilisation à l'arachide (c'est-à-dire la présence d'IgE spécifiques aux protéines d'arachide) avait triplé [26]. Une équipe américaine a également réalisé deux études, à 5 ans d'intervalle (1997 et 2002), en utilisant les mêmes questionnaires téléphoniques. Ces études démontrent que la prévalence de l'allergie à l'arachide aurait doublé chez l'enfant [27].

Les projets Preval et Glofal développés par le directeur de la recherche de l'Union européenne sont en cours actuellement dans les pays européens et dans d'autres tels l'Indonésie, le Ghana et l'Inde. Il s'agit de la mise en place des enquêtes portant sur de larges populations et le recueil de sérums qui permettrait des comparaisons entre les allégations et la fréquence de sensibilisation congruente [28]. Une vision progressivement plus claire se précise grâce au suivi de cohortes de jeunes enfants. Elle se précise aussi à travers les enquêtes menées par questionnaires dans de larges communautés reflétant soit la population générale d'un pays, soit des communautés homogènes. Enfin par les études menées sur les consultants auprès d'unités spécialisées en allergologie alimentaire. Les données initiales sont produites par simples questionnaires, souvent communiqués lors d'enquêtes téléphoniques, ciblant les tableaux cliniques d'allergie immédiate vraisemblable. Puis des informations plus précises ont été apportées par l'adjonction de la preuve d'une sensibilisation IgE-dépendante, soit par prick-tests soit par dosage d'IgE spécifiques. Une fourchette de prévalence de l'allergie alimentaire peut être serrée en retenant les cas dont le diagnostic a été certifié par un bilan et un avis allergologiques. De façon ultime, la prévalence peut être établie par l'usage de tests de provocation orale ouverts ou en double insu.

Parallèlement à ces types d'études, d'autres études issues de données hospitalières ou de réseaux, ont permis d'apprécier la prévalence relative des anaphylaxies sévères. La fréquence des allergènes alimentaires a fait l'objet de nombreux rapports, ladite fréquence paraissant très

tributaire du pays, c'est-à-dire des particularités alimentaires, elles-mêmes tributaires de multiples facteurs : habitudes nationales, programmes de commercialisation des industries alimentaires, niveaux socioéconomiques, etc.

Les évolutions récentes sont marquées par la mise en place de réseaux comme le Réseau d'allergovigilance. Celui-ci recueille des données sur l'allergie alimentaire immédiate et l'anaphylaxie sévère, ce qui rend désormais possible la comparaison de l'anaphylaxie chez l'enfant et chez l'adulte, la connaissance des allergènes responsables prioritairement des allergies sévères, et l'identification de nouveaux allergènes émergents [29].

B-2. Données épidémiologiques concernant les symptômes :

Les études anciennes ont procédé par questionnaires, souvent exploités lors d'enquêtes téléphoniques. Le signalement de réactions indésirables d'origine alimentaire est relevé dans 34 % des déclarations d'une large population [30]. Des questionnaires plus élaborés visent à retenir des symptômes immédiats pouvant être d'origine allergique et dont la survenue est en relation nette avec un aliment ou un type d'aliments. Ils abaissent les chiffres de réponses positives, dans une fourchette de 9 à 15 % des sujets enfants ou jeunes adultes interrogés en Suède, Hollande, île de Wight, États-Unis, Japon [31–36]. Des chiffres similaires ont été colligés dans l'étude de la communauté européenne de la surveillance de la santé respiratoire (ECRHS) ayant porté sur plus de 17 000 adultes de 20 à 44 ans : le chiffre varie de 4,9 % en Espagne à 19,1 % en Australie [37]. Cette évaluation par les sujets interrogés pourrait être une surestimation de la réalité de l'allergie alimentaire, chiffrée au double et parfois au quintuple de la réalité. Si l'on se fonde sur les diagnostics portés par des médecins, la prévalence s'abaisse de 9 à 5 % d'une population adulte d'Amérique du Nord [35]. Si l'on assortit les allégations des sujets à des prick-tests ou à des IgE spécifiques, on observe que le chiffre diminue de moitié [34], voire d'un facteur 5 dans l'étude prospective de sujets suédois dans le cadre de l'étude ECRHS [11]. Toujours dans le cadre de l'étude ECRHS, chez 457 adultes la corrélation de l'allégation et d'un prick-test positif est nulle pour le lait et la farine de blé, faible pour l'œuf et pour la crevette. « L'allégation » n'a de chance de correspondre à la preuve d'une sensibilisation que pour l'arachide [39]. Les études multicentriques développées

dans le projet européen EuroPreval montrent que l'ordre de fréquence des aliments incriminés par les sujets privilégié le lait en première position alors que dans le classement de fréquence des IgE spécifiques, le lait arrive en queue d'une trentaine d'aliments.

Si l'on exige la preuve de l'allergie alimentaire par tests de provocation orale, la prévalence est évaluée dans une fourchette de 1,2 à 2,4 % entre 1994 et 1996 [32, 38,40]. Elle ne se modifie pas dans des études plus récentes 2005–2006 (Tableau 1).

Le chiffre de 11,8 % d'allégations positives est ramené à 1,6 % dans une population du Royaume-Uni, [33], et passe de 11,6 à 1,4 % dans une cohorte d'âge 11 ans de l'île de Wight [34]. Une prévalence identique est estimée chez le jeune adulte australien (1,3 %) [41]. Pourtant en Europe, trois études récentes indiquent une prévalence plus élevée : 3,2 à 3,6 % de la population générale en France et en Allemagne, de la population adulte au Danemark [29, 41, 42,43]. Aux États-Unis, 53 % d'adultes seraient allergiques alimentaires [35]. L'étude française a précisé que si 3,24 % des allergies alimentaires sont évolutives à neuf mois d'intervalle, 0,12 % de sujets supplémentaires sont asymptomatiques par éviction. Les citadins sont plus touchés que les ruraux et les personnels de santé plus atteints que les autres professions [42]. En population pédiatrique, une étude française indique une prévalence de 4,7 % [44]. Une première étude de prévalence dans la population pédiatrique européenne reposant seulement sur enquête téléphonique avance un chiffre moyen identique [44]. Cependant des variables importantes caractérisent les pays de l'UE : 1,7 % en Autriche, 11,7 % en Finlande [45]. La fréquence est peu importante au Danemark [42] (Tableau 1).

Dans le cadre des projets de recherche de l'Union européenne EuroPreval et Glofal, les travaux sont lancés en Indonésie, Inde et Ghana [28]. On a peu d'informations sur les populations immigrées. Une étude italienne a porté sur des enfants immigrés principalement originaires de l'Afrique du Nord, de l'Europe de l'Est et de l'Asie du Sud, et a conclu, chez des enfants dont l'alimentation est similaire à celle des enfants italiens, qu'il n'y a aucune différence de fréquence d'allergies alimentaires. Les tableaux cliniques sont aussi les mêmes[46].

Au Royaume-Uni, dans le Leicestershire une intolérance alimentaire est plus fréquemment associée à une respiration sifflante chez des enfants d'origine asiatique que chez les enfants autochtones. Aucune indication n'est donnée sur le style alimentaire ni sur le niveau socioéconomique de ces familles, ce qui limite l'intérêt de cette information [47].

Tableau 1: Épidémiologie de l'allergie alimentaire chez l'enfant et chez l'adulte [29].

Pays	Auteur	Année d'étude	Méthode d'enquête	Taille de population	Enfants ou adultes	Prévalence (%)
France	Kanny	2001	2 questionnaires à 9 mois d'intervalle	32000	A+E	3,24
Australie	Woods	2002	Clinique + PT	1041	A (20-45 ans)	1,3
Allemagne	Zuberbier	2004	Clinique Sous-groupes : PT et TPO	4093 814	A	3,6(2,5 AA IgE dépendantes)
Etats-Unis	Vierk	2007	Questionnaire	—	A	5,3
Danemark	Osterballe	2005	PT, IgE, TPO	111 < 3 ans 301 > 3 ans 936 A	E E A	2,3 1 3,2
Royaume-Uni	Pereira	2005	clinique, PT, TPO	775 : cohorte 11 ans 757 : cohorte 15 ans	E E	2,3 2,3
France	Rancé	2005	Questionnaire	2716 enfants	E 25 ans 6-10 ans 11-14 ans	4 6,8 3,4
Royaume-Uni	Venter	2006	PT, TPO, IgE	798 : 6 ans	E	1,6 TPO DA 2,5 TPO ouv
Europe	Steinke	2007	Questionnaire	8825	E	4,7
Etats-Unis	Sicherer	2003	Questionnaire standardisé	13493	A+E	1,1
Royaume-Uni	Hourihane	2007	Clinique PT AA arachide	1072 4-5 ans	E	1,8

✓ *Données épidémiologiques sur l'anaphylaxie alimentaire sévère :*

L'anaphylaxie sévère IgE-dépendante est le tableau clinique qui a bénéficié récemment d'évaluations précises de fréquence dans différents pays. Elle représenterait environ 1 % des consultations dans les services d'accueil d'urgence, affecterait d'une à trois personnes par 10 000 habitants. Le risque de létalité atteindrait 0,6 à 2 %, soit un à trois morts anaphylactiques par million d'habitants [48]. En 2000 aux États-Unis 29 000 patients se présentaient pour anaphylaxie alimentaire aux services d'urgence et 125 à 140 morts par an étaient estimées [49]. L'actualité est dominée par l'augmentation drastique de l'anaphylaxie sévère : deux études australiennes portant sur la population pédiatrique, de 1994 à 2004, montrent que l'anaphylaxie alimentaire a augmenté d'un facteur 5, cela étant plus marqué chez les enfants de moins de quatre ans [50,51].

Au Royaume-Uni l'anaphylaxie chez les enfants avait cru d'un facteur 7 de 1982 à 1992 [52]. L'analyse des cas codés selon la Classification Internationale des Maladies CIM, entre les années 1990–2001 et 2003–2004, montre une nouvelle progression de l'anaphylaxie d'un facteur 7 chez les enfants en dessous de 14 ans [53].

En France, la totalité des anaphylaxies alimentaires est donc gravement sous-estimée actuellement faute d'une codification précise.

Quoiqu'il en soit, l'analyse des seules données disponibles concernant le choc anaphylactique montre une augmentation régulière en six ans (2001–2006) (Figure 2). L'augmentation sur ces six dernières années est de 28 % pour l'anaphylaxie alimentaire. En 2006, ces derniers représentent 246 cas, et une part majoritaire des 1782 chocs anaphylactiques classés sans étiologie évidente au niveau des urgences.

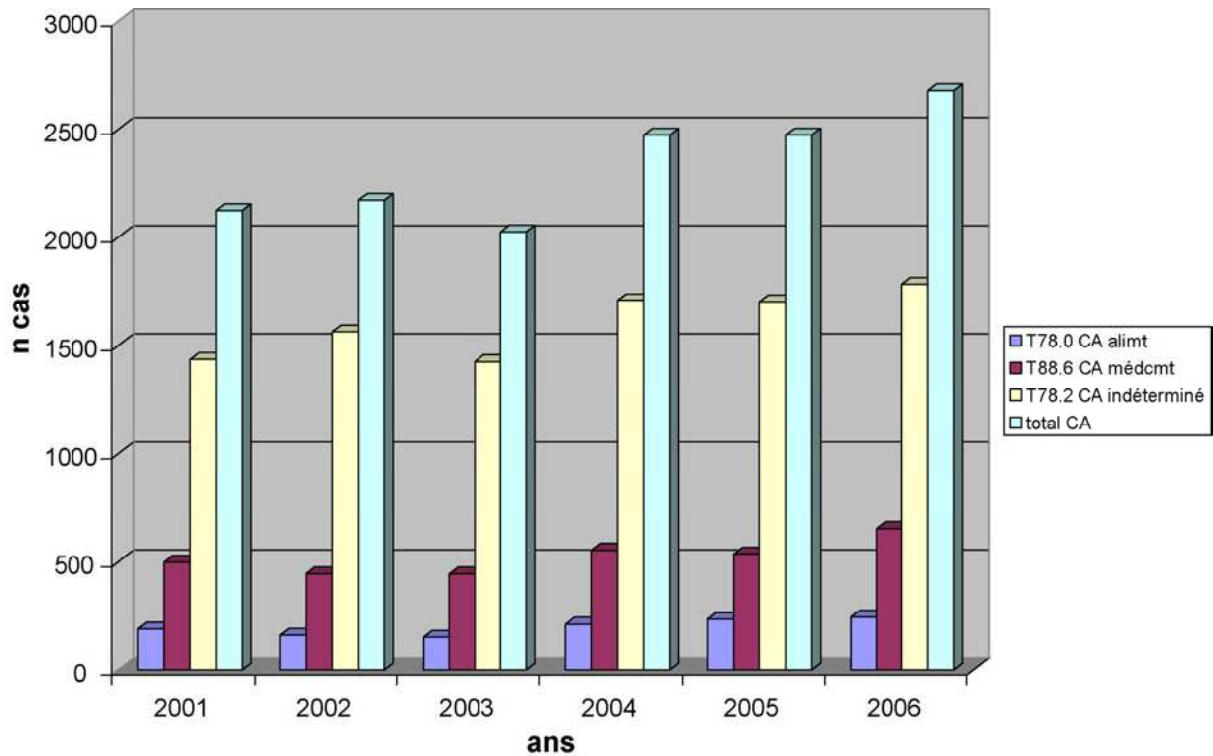


Figure 2 : Chocs anaphylactiques déclarés en France de 2001 à 2006 par les codes CIM 10 [236].

Le Réseau d'Allergovigilance, formé de 400 allergologues (déclarant les cas d'anaphylaxie sévère ayant bénéficié d'un bilan exhaustif), est une source de données permettant une comparaison stricte de l'anaphylaxie de l'enfant et de l'adulte [29]. Alors que l'allergie alimentaire est 2,6 fois plus fréquente chez l'enfant, il a été montré que le risque anaphylactique augmente avec l'âge [54]. Les données du réseau d'allergovigilance de 2002 à 2006 indiquaient que les deux tiers des cas déclarés concernaient des adultes, mais une évolution se dessine vers une augmentation relative de l'anaphylaxie alimentaire sévère dans la population pédiatrique qui atteint 48 % de l'ensemble des cas en 2007.

Celle-ci rend compte parallèlement de l'augmentation globale de 29,9 % des cas déclarés en six ans (Figure 3).

Même constatation en Australie où l'augmentation de fréquence de l'anaphylaxie alimentaire concerne exclusivement les jeunes enfants de moins de quatre ans [51]. Les déclarations faites au Réseau montrent la prédominance du sexe mâle chez les enfants, celle des femmes chez l'adulte, l'adulte jeune étant le plus largement représenté.

Ces données sont retrouvées dans les autres publications [51–53].

L'anaphylaxie létale représentait 1 % des anaphylaxies sévères en Australie en 2001 [55], 1,25 % en Suisse en 2004 [56], 1,31 % dans une étude prospective publiée en 2005 sur la population pédiatrique anglaise et irlandaise [57]. Le risque mortel de l'anaphylaxie alimentaire est évalué en 2007 à 1,58 % par le Réseau allergovigilance. La progression des cas fatals est d'autant plus à craindre qu'elle est déjà notée au Royaume-Uni, où 12 anaphylaxies létales avaient été déclarées de 1991 à 1995, alors que 48 cas sont survenus dans la période de 1999 à 2006 [58]. Ce récent rapport attire aussi l'attention sur un plus large éventail d'aliments responsables que celui d'il y a dix ans. En Australie une dizaine de morts par an étaient enregistrés entre 1997 et 2001. Ce nombre a doublé entre 2002 et 2004 [51].

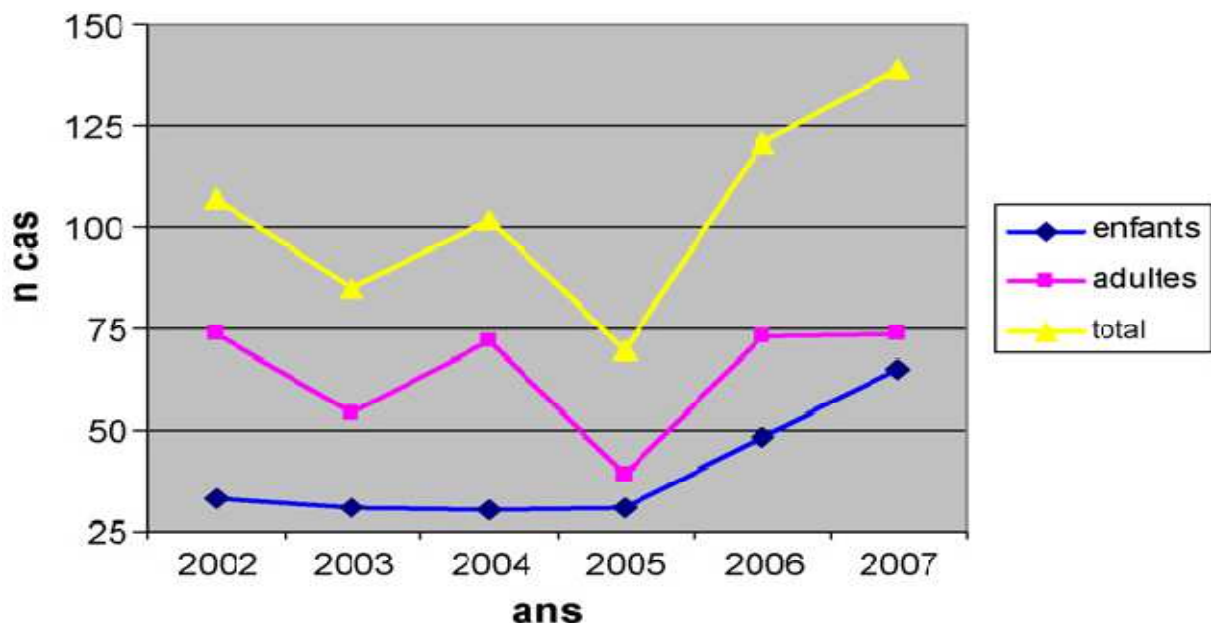


Figure 3 : Cas d'anaphylaxie sévère déclarés au réseau d'allergovigilance

de 2002 à 2007 [236].

Il faut probablement prêter attention à des tableaux cliniques émergents. Bien qu'encore rare, l'œsophagite à éosinophiles tant chez l'enfant que chez l'adulte est majoritairement liée à des allergies alimentaires. Une étude rétrospective a constaté la multiplication des cas par dix entre 1989 et 2004[59].

B-3. Données épidémiologiques concernant les allergènes alimentaires

La fréquence des allergènes incriminables est d'appréciation délicate en raison de disparités considérables selon les publications. Une méta-analyse a relevé les chiffres suivants : de 1,2 à 17 % pour le lait, de 0,2 à 7 % pour l'œuf, de 0 à 10 % pour les fruits de mer, de 3 à 35 % pour tous les autres aliments [60]. Des statistiques globales ne tenant pas compte de la catégorie d'âge expliquent en partie ces divergences. En France les données du CICBAA intègrent tous les cas d'allergie alimentaire authentifiés par un bilan comportant prick-tests, IgE spécifiques et tests de provocation orale (ou labiale dans certains cas).

L'analyse de 1161 observations montre la disparité des fréquences relatives selon l'âge de l'enfant. Le lait et l'œuf sont les deux principaux allergènes chez l'enfant de moins d'un an.

Au-delà de trois ans l'arachide est le premier allergène alors que l'allergie au lait et à l'œuf ont considérablement décru. Les légumineuses et les fruits à coques sont bien représentés. Chez l'adulte, les allergies prédominantes sont dues aux fruits Prunoïdées, au céleri, aux fruits du groupe latex, aux fruits à coque et au blé (Tableau 2). Il est net également que la prévalence relative varie selon les pays et les consommations alimentaires : riz plus fréquent au Japon, crustacés dans les régions asiatiques et l'Australie [61], sésame en Israël [62], etc.

Tableau 2 : Allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte [29].

Allergènes	147 enfants 0-1 ans(%)	359 enfants 1-3 ans(%)	468 enfants 3-15 ans(%)	287 adultes(%)
Œuf	77,5	69,6	24,3	6,3
Lait	29,2	25,6	7	3,5
Arachide	19,7	37,6	49,3	10,1
Fruits à coque	2,7	4,4	10,2	15,7
Légumineuses	0,6	4,4	13,4	5,9
Poisson	0,6	5	10	3,1
Prunoides	0	0	0	31,3
Avocat, banane, kiwi	0,6	1,3	5,3	22,6
Apiacées	0	0	1,7	16,4
Blé, céréales	6,1	6,4	2,7	13,2

On notera qu'aux États-Unis, la moitié des cas seulement correspond aux huit allergènes de déclaration obligatoire : arachide, fruits à coque, œuf, lait, farine de blé, soja, poisson, fruits de mer [35].

On dispose de données nombreuses concernant l'allergie à l'arachide et aux fruits à coque. La prévalence de 1,1 % de la population américaine est touchée soit 1,7 millions de personnes (1,6 % chez l'adulte, 0,6 % chez l'enfant en 1999) avec une augmentation à plus de 1 % chez l'enfant en 2007 [62–64]. Une augmentation plus importante encore est signalée au Royaume-Uni : à la suite du doublement de fréquence entre 1989 et 1996 (de 0,5 à 1 %) dans l'île de Wight, [65], l'estimation anglaise de 2007 évalue le chiffre actuel à 1,8 % [66]. Il est suspecté que l'introduction tardive de l'arachide dans le régime alimentaire des enfants nés en 1999–2000 à l'âge moyen de 36 mois est responsable de cette augmentation. Dans la cohorte née en 1989, l'introduction d'arachide dans le régime alimentaire se faisait vers l'âge de 12,6 mois,

permettant peut-être l'installation d'une tolérance au niveau intestinale plus aisée à mettre en œuvre au jeune âge [64]. En Israël où l'âge moyen de consommation n'est de 12 mois l'allergie à l'arachide est beaucoup moins fréquente [67]. En France, la prévalence est fixée à 0,7 % chez le jeune enfant, 1 % de six à dix ans, 0,2 % après l'âge de 11 ans. [54].

La prévalence de sensibilisation dans la population générale française a été estimée entre 1 et 2,5 %, rendant plausible l'estimation de l'allergie à l'arachide entre 0,3 et 0,75 % [69].

L'allergie aux fruits à coque est désormais importante à tous les âges (Tableau 2). Si l'allergie à la noisette prédomine en Europe (58 % de l'ensemble des allergies aux fruits à coque lui correspondent dans la banque de données du CICBAA), la noix de cajou et la pistache appartenant à la même famille des Anacardiacees arrivent en deuxième position [70]. En 2007, plus du tiers des anaphylaxies sévères aux fruits à coque sont dues à la noix de cajou, alors que la noisette représente 25 % des cas. La noix de cajou prédomine du reste aux États Unis et en Australie alors que la noix du Brésil est la première citée au Royaume-Uni (Tableau 3) [71–76]. Les fruits à coque et l'arachide sont les premiers pourvoyeurs des anaphylaxies sévères dans toutes les enquêtes. La France ne se distingue pas des pays anglo-saxons (Tableau 3).

Tableau 3 : Fréquence relative des anaphylaxies sévères déclarées par le Réseau allergovigilance en France et Belgique de 2003 à 2007 [236].

Années	2003	2004	2005	2006	2007
Arachide(%)	11,7	9,8	17,2	15,7	11,5
Rang	2	2	1	1	2
Fruits à coque(%)	15,3	17,6	12,8	4,9	18
Rang	1	1	2	2	1
Noix de Cajou (rang)	3	6	4	1	9
Noisette (rang)	2	2	2	1	6
Autres (rang)	8	8	3	3	8

B-4. Données sur les allergènes récents et émergents

L'émergence de nouveaux risques allergiques alimentaires a suscité un intérêt particulier.

À travers les déclarations d'anaphylaxie sévère provenant de plusieurs pays se dessinent ainsi les allergènes émergents (tableau 4).

Le réseau d'allergovigilance signale en 2007, les premiers cas d'anaphylaxie au quinoa et à l'orge vert, composant d'un aliment santé. D'autres allergènes connus mais n'ayant pas provoqué de réactions sévères dans les années précédentes apparaissent en 2007 dans les déclarations au réseau d'allergovigilance : grenouille (trois cas), carotte, orange, nectarine. Les allergènes émergents sont à risque particulier dès lors que plusieurs cas dans l'année leur sont attribués. C'est ainsi que la farine de lupin a provoqué chaque année plusieurs cas d'anaphylaxie sévère depuis 2002 (24 cas de 2002 à 2006) justifiant l'intégration de la farine de lupin dans la liste des aliments à déclaration obligatoire [75]. De même, les mollusques ont été responsables de 31 cas d'anaphylaxie sévère pendant ces mêmes cinq ans justifiant leur étiquetage obligatoire. Le réseau d'allergovigilance attire encore l'attention sur trois allergènes émergents : les protéines du lait de brebis et de chèvre ayant engendrées 14 cas d'anaphylaxie sévère depuis six ans, dont deux anaphylaxies létales. Ces protéines sont désormais fréquemment des contaminants de produits laitiers, car en raison des quotas de lait de vache appliqués dans l'UE, l'industrie laitière s'est considérablement développée [76]. Le deuxième allergène émergent est le sarrasin, à l'origine de 25 cas en six ans. Il s'agit dans la majorité des observations d'allergie primaire sans allergie au latex. Le troisième allergène émergent est les isolats de blé, du gluten modifié par déamidation partielle suite à un traitement acide. Le premier cas a été décrit en 2003 [78]. Depuis 2004 l'allergie à ces isolats totalise 11 cas d'anaphylaxie sévère de 2004 à 2007 (Tableau 3). La farine de blé naturelle reste bien tolérée. Cependant, sur le plan pratique, il est difficile d'éviter les isolats du fait que l'étiquetage actuel du blé ne permet pas de les distinguer de la farine naturelle.

Tableau 4 : Allergènes émergents responsables d’anaphylaxie sévère données du réseau d’allergovigilance [236].

Allergènes émergents	2002	2003	2004	2005	2006	2007	TOTAL CAS
Mollusques	6	10	6	3	6	6	37
Farine de lupin	7	1	7	2	4	4	28
Noix de Cajou	5	3	6	4	9	9	28
Lait de chèvre	0	2	4	2	4	4	14
Sarrasin	3	4	8	1	6	3	25
Isolats de Blé	0	0	2	1	6	2	11
Quinoa	0	0	0	0	0	1	1
Grenouille	0	0	0	0	0	3	3
Nectarine, Orange	0	0	0	0	0	2	2
Orge vert	0	0	0	0	0	1	1
Carotte	0	0	0	0	0	1	1

3-2. Physiopathologie de l’allergie alimentaire :

Bien connaître le système immunitaire en situation physiologique permet de mieux comprendre ses dysfonctionnements ainsi que nombreuses pathologies. Cette compréhension permettrait un meilleur choix de moyens thérapeutiques et préventifs.

3-2.1. La physiologie du système immunitaire :

Introduction générale au système immunitaire :

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie.

L'ensemble des cellules, tissus et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire.

Les organes et tissus lymphoïdes sont bien distribués dans l'organisme. Les cellules immunitaires circulent dans ces organes et entre eux via le sang et la lymphe. Elles communiquent entre elles soit par contact direct (notion de récepteur-ligand) soit à distance par le biais de molécules sécrétées appelées cytokines.

La réaction coordonnée de ces cellules et molécules pour éliminer une substance étrange constitue la réponse immunitaire.

Celle-ci quand elle est efficace permet d'éliminer l'agent infectieux.

Le système immunitaire ne se limite pas à la lutte contre les infections, son action s'élargit vers toute substance détectée comme étrange et qui est capable de provoquer sa mise en œuvre. Ce système est doté d'une capacité lui permettant de distinguer les éléments du soi qu'il tolère et ceux du non soi contre lesquels il lutte.

L'organisme dispose de deux systèmes de défense: l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée, encore appelée naturelle ou naïve, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène, non adaptative. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. Cette distinction passe par le fait que les cellules de l'immunité innée expriment un ensemble de récepteurs (pathogen Recognition Receptors ou PRRs) capables de reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes : les PAMPS.

L'immunité adaptative ou acquise est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes, portent un seul type de récepteur capable de reconnaître un déterminant antigénique (encore appelé épitope). La réponse adaptative est

limitée dans le temps à l'élimination de l'agresseur dont elle garderait la mémoire. Elle repose sur une distinction très fine du non-soi parce qu'au cours de leur formation dans les organes lymphoïdes primaires, la majeure partie des cellules de l'immunité adaptative reconnaissant des antigènes du soi sont éliminées.

L'immunité innée fournit une réponse immédiatement recrutée en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation, ...) et cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, les cellules tueuses naturelles, ou NK pour "Natural Killer », macrophages, ..). Son activation constitue la réponse inflammatoire.

L'immunité adaptative, de mise en œuvre plus lente apparaît plus tardivement et est spécifique du pathogène. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T. Ils sont respectivement responsables de l'immunité humorale et cellulaire. Les lymphocytes B peuvent reconnaître les épitopes dans leur forme native alors que les lymphocytes T reconnaissent les épitopes sous forme de peptides et à condition qu'ils soient présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (figure 4).

Les mécanismes d'auto-défense du système immunitaire

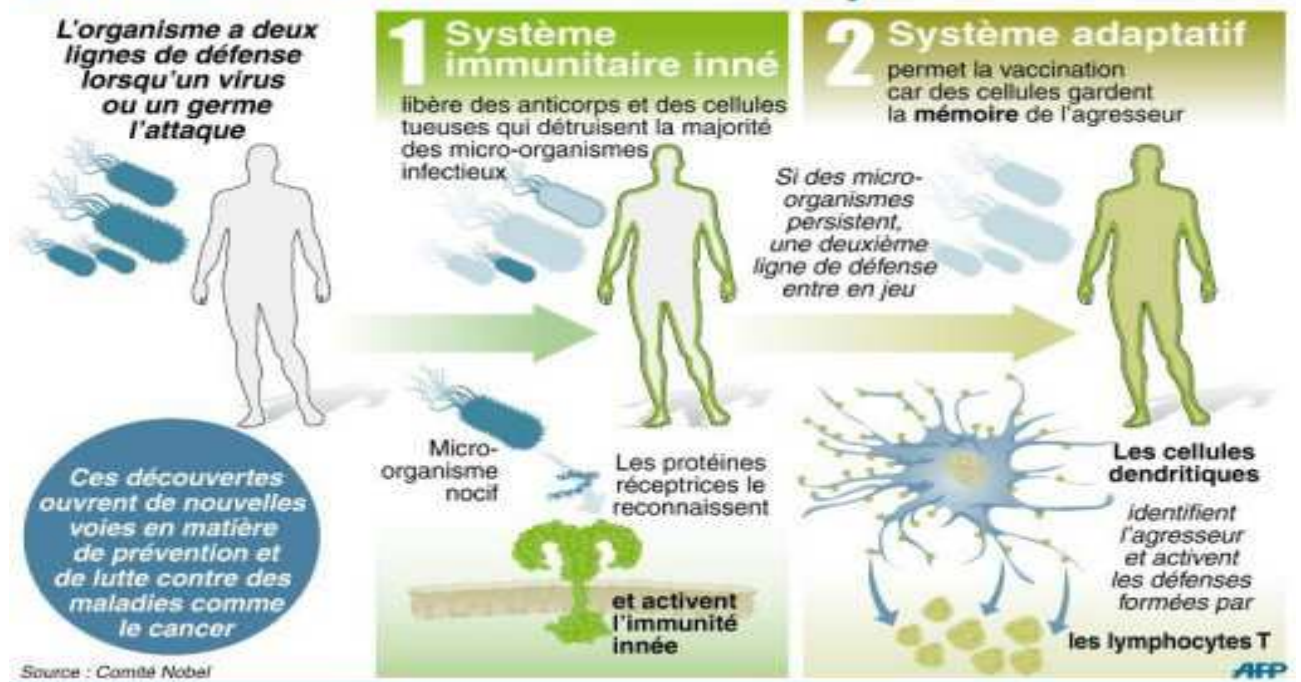


Figure 4 : les mécanismes d'auto-défense du système immunitaire [247].

La réponse immunitaire, qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires, est le résultat de la première rencontre entre les lymphocytes naïfs et l'antigène. La réponse secondaire se produit lors d'expositions ultérieures avec le même antigène. Cette réponse est plus rapide, plus ample et plus durable, donc plus importante et plus efficace pour éliminer l'antigène. La réponse secondaire résulte de l'activation des lymphocytes mémoires. Ces cellules qui ont une longue durée de vie ont été induites lors de la réponse primaire. La mémoire permet d'optimiser la capacité du système immunitaire à combattre les infections persistantes et récurrentes.

La mémoire concerne aussi bien les lymphocytes B que les lymphocytes T.

Le principe des vaccins repose sur le concept de la mémoire. Les objectifs sont d'induire une protection durable contre l'agent pathogène, de rendre notamment par les rappels vaccinaux cette réponse la plus adaptée possible aux antigènes du pathogène.

La réponse immunitaire, notamment au cours d'une infection, se déroule en 3 phases (figure 5 et 6) :

- une réponse précoce entre 0 et 4 h par l'intermédiaire de l'immunité innée qui aboutit à 99% à l'élimination des pathogènes
- une réponse intermédiaire entre 4 et 96 h mettant en jeu également la réponse immunitaire innée permet d'éliminer l'agent infectieux à 99,9%.
- une réponse plus tardive après 96 h mettant en jeu l'immunité adaptative. Celle-ci aboutit à l'expansion clonale de cellules B et T reconnaissant spécifiquement les antigènes de l'agent pathogène. Cela permet l'élimination à 99,99% de l'agent infectieux et surtout à l'éducation du système immunitaire avec génération de lymphocytes mémoires. Après élimination de l'antigène, la réponse immunitaire décline.

Au cours de la réponse immunitaire, il existe :

- une interaction étroite entre l'immunité innée et adaptative : c'est là qu'intervient notamment le rôle des cellules présentatrices d'antigène qui permettent de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T.
- de nombreuses coopérations cellulaires entre les lymphocytes B et T pour aboutir à une réponse humorale efficace.
- des coopérations cellulaires entre les lymphocytes T CD4 et CD8 pour aboutir une réponse cellulaire efficace.

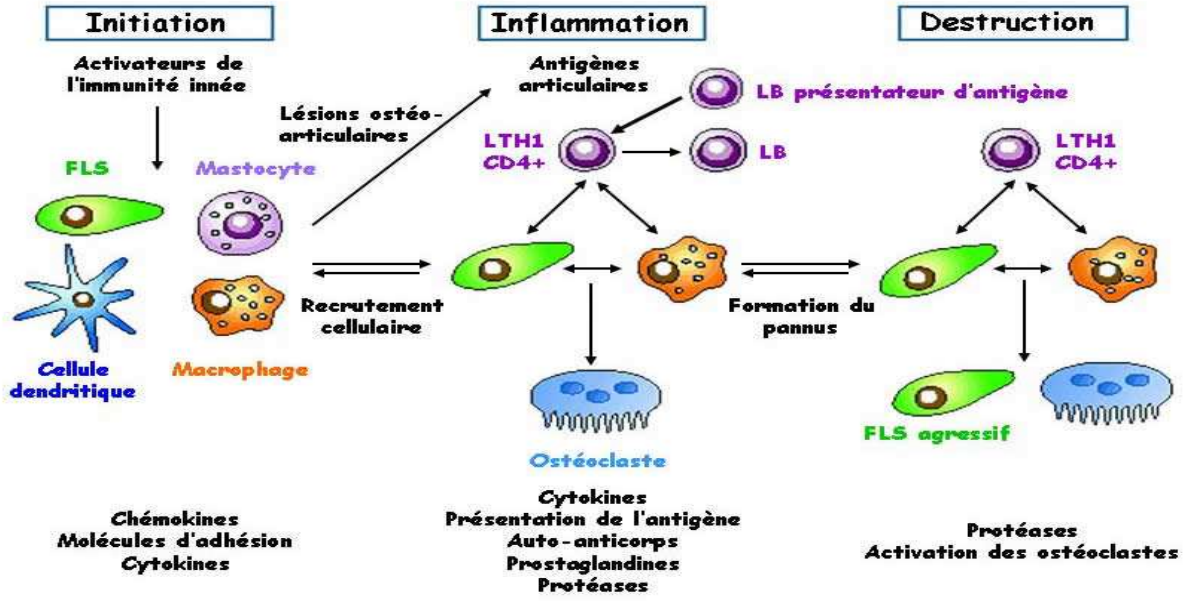


Figure 5 : phases de la réponse immunitaire [248].

Les réactions immunitaires à l'intrusion d'un antigène

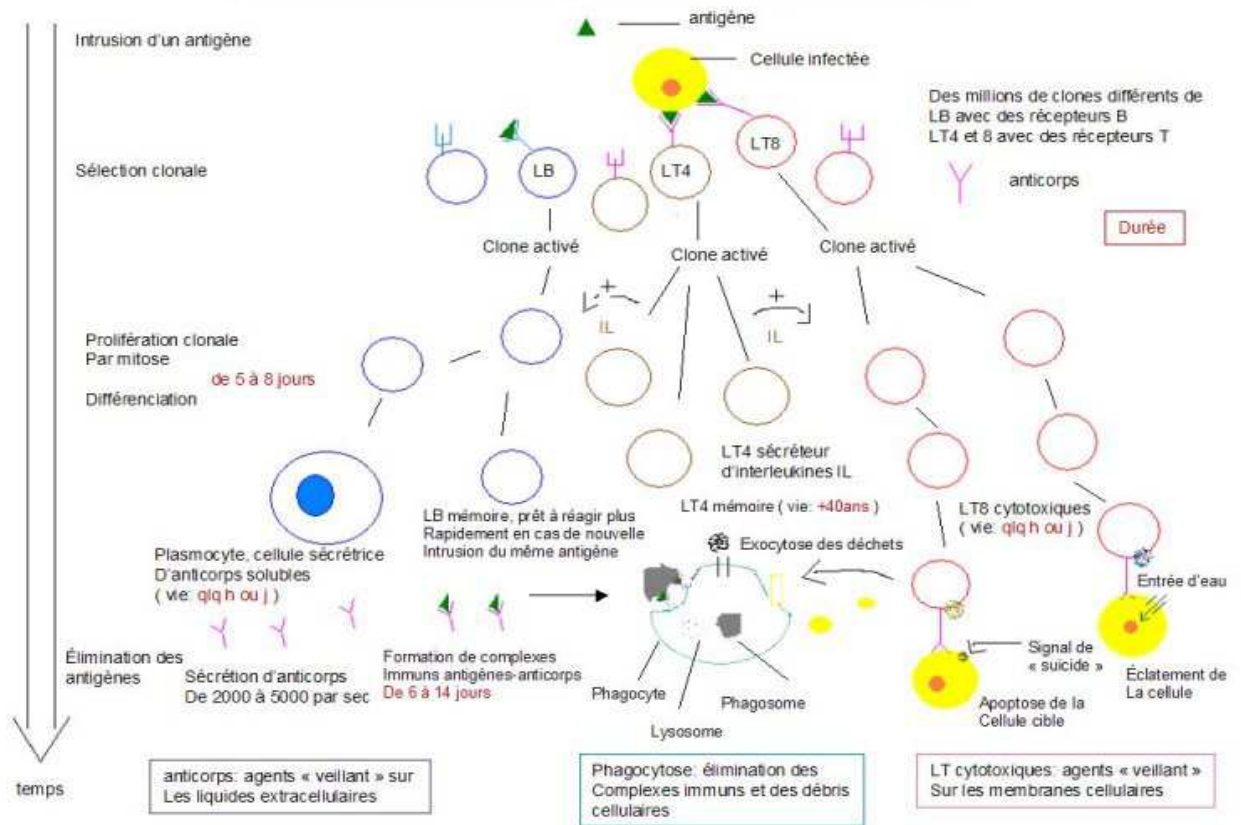


Figure 6 : Les étapes détaillées de la prise en charge d'un antigène par le système immunitaire [249].

3-2.2 Physiopathologie de l'allergie alimentaire :

3-2.2.1 Définitions :

L'hypersensibilité est une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère (terme générique = antigène). Selon le mécanisme, on différencie l'allergie ou hypersensibilité allergique de l'intolérance ou hypersensibilité non allergique (Figure 7).

L'allergie est une réponse immunitaire spécifique, anormale et excessive vis-à-vis d'un antigène de l'environnement appelé dans ce cas allergène.

On différencie les allergies consécutives à la reconnaissance de l'allergène par des immunoglobulines de type E (allergies IgE-dépendantes) de celles qui ne sont pas liées aux

IgE (allergies non-IgE dépendantes). Ces dernières peuvent impliquer des IgG ou des lymphocytes T.

L'allergie se traduit par des symptômes multiples non spécifiques mais reproductibles systématiquement après chaque nouvelle exposition. Un allergène est donc un antigène capable, chez les individus prédisposés et dans un environnement favorable, d'induire des réponses immunes de type allergique.

L'hypersensibilité non allergique est une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère mais dont le mécanisme n'est pas lié à la reconnaissance spécifique par le système immunitaire. Les récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent cette substance étrangère comme un signal de danger sont très souvent impliqués.

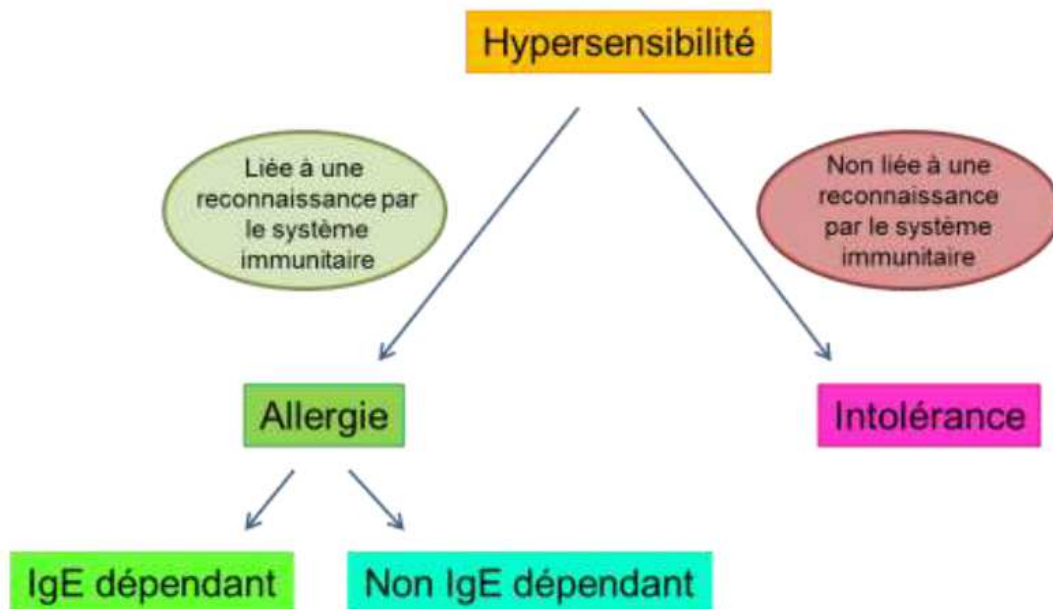


Figure 7 : Classification des réactions d'hypersensibilité selon l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) [250].

L'atopie correspond à un ensemble de symptômes associés à une prédisposition le plus souvent familiale, à produire des immunoglobulines de type IgE en grande quantité.

3-2.2.2 Classification des hypersensibilités

En fonction des cellules et des médiateurs impliqués, les hypersensibilités peuvent être classées en quatre types (Classification de Gell et Coombs) :

Type I dépendant des IgE encore appelé hypersensibilité immédiate car les symptômes apparaissent rapidement après contact avec l'allergène. La réaction prend habituellement 15 - 30 minutes à partir du moment de l'exposition à l'antigène, bien que parfois il puisse y avoir un début retardé (10-12 heures).

Type II dépendant des IgG et/ou du complément, ce type de réaction apparaît quelques minutes à quelques heures après l'exposition.

Type III dépendant des complexes immuns, appelé hypersensibilité semi-retardée. La réaction peut débiter 3 à 10 heures après l'exposition à l'antigène.

Type IV dépendant de lymphocytes T et des cytokines qu'ils produisent, est appelé hypersensibilité retardée parce qu'elle apparaît 48 à 72 heures après le contact avec l'antigène

Seuls les mécanismes de type I, dépendant de la reconnaissance par les IgE, sont détaillés ici.

3-2.2.3 les allergènes

a) Généralités :

Un allergène est un antigène induisant une réponse allergique, chez des individus génétiquement prédisposés et dans un environnement propice. Les allergènes sont généralement inoffensifs en tant que tels : protéines des pollens, du lait, des fruits, parfois des homologues de protéines humaines. Néanmoins, comme dans l'allergie aux acariens de la poussière de maison, les propriétés fonctionnelles des allergènes, telles qu'une activité enzymatique, peuvent contribuer à l'induction d'une réponse à IgE. La propension à induire des réponses IgE augmente avec la taille, la complexité moléculaire, la stabilité

physicochimique et l'ubiquité de l'allergène. Cependant, toutes les protéines ne sont pas des allergènes et seules 5% des familles protéiques contiennent des allergènes prouvés.

Un pollen, un aliment ou des phanères d'animal contiennent des dizaines de protéines, dont certaines seulement sont des allergènes. Il est donc important de distinguer la source allergénique (un pollen, un aliment, un animal), ses composants (protéines allergéniques ou non) et au sein de ceux-ci les épitopes allergéniques. Le terme allergène majeur caractérise une structure reconnue par des IgE présentes chez au moins 50% des patients qui y sont allergiques. Inversement, un allergène pour lequel moins de 50% des patients allergiques présentent des IgE spécifiques est dit allergène mineur. Une source allergénique peut contenir un ou plusieurs allergènes majeurs et mineurs. Ces allergènes sont aujourd'hui classés par familles moléculaires hautement conservées dans l'évolution.

Ceci explique l'existence de réactions croisées entre différentes espèces éloignées sur le plan de la taxonomie.

b) Structure des allergènes :

b-1. Les épitopes

Les protéines allergéniques ont une structure tridimensionnelle (3D) caractéristique de l'allergénicité. Au niveau moléculaire, elles sont constituées d'une multitude de structures antigéniques immunoréactives, les épitopes, largement réparties sur toute la molécule et susceptibles de réagir avec les acteurs du système immunitaires : immunoglobulines, lymphocytes B et T.

La sensibilisation aux divers épitopes d'un allergène diffère d'un individu à l'autre et la diversité des récepteurs IgE des patients est très grande.

b-2. Nature des épitopes :

La plupart des épitopes sont de nature peptidique et se répartissent en deux groupes :

- Les épitopes discontinus et conformationnels et les épitopes continus ou séquentiels appelés épitopes linéaires (figure 5).

- Les épitopes conformationnels sont liés à la structure de la protéine dans son état natif c'est à dire en 3D. Ces structures tridimensionnelles, responsables de l'allergénicité sont formées par le rapprochement d'acides aminés éloignés et sont responsables de l'activation des lymphocytes B. Les IgE spécifiques des épitopes discontinus ont une plus forte affinité que les IgE spécifiques des épitopes continus [79].

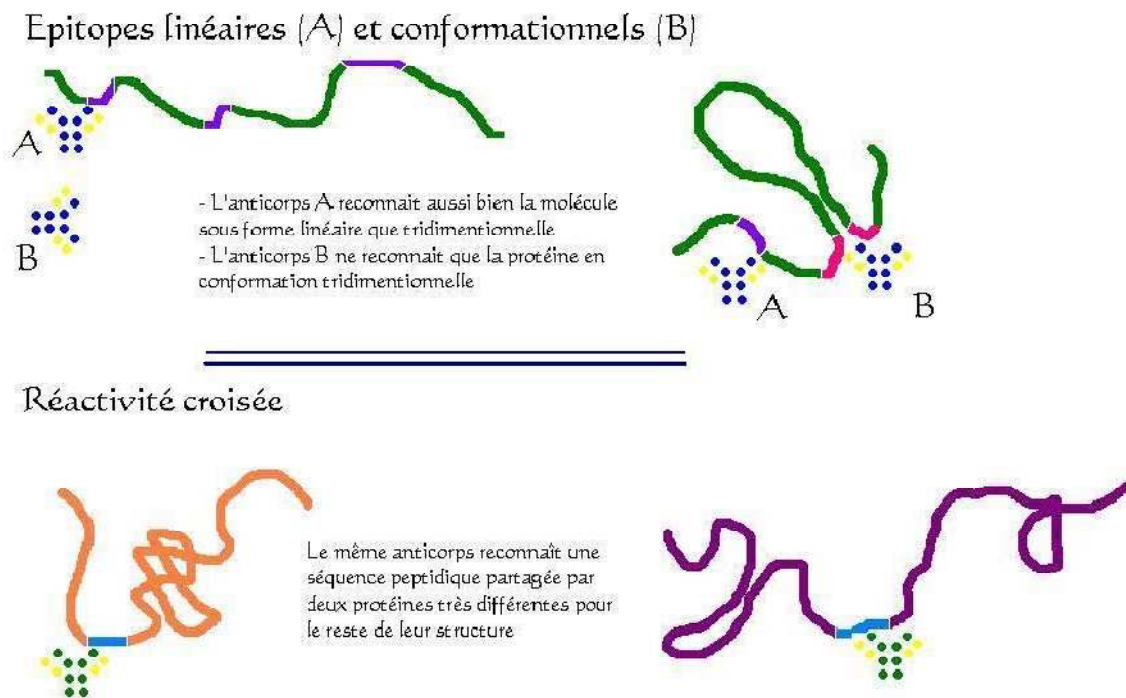


Figure 8 : Schéma des épitopes linéaires et conformationnels [240].

Les épitopes linéaires sont constitués de séquences peptidiques de 5 à 10 acides aminés le long de la séquence primaire. L'immunoréactivité de ces épitopes est due au seul enchaînement des résidus d'acides aminés. Certains épitopes concernent aussi des molécules liées à l'allergène, les déterminants carbohydrates (CCD : carbohydrate cross-reacting determinants). Les CCD sont des chaînes glucidiques (glycanes) portées par des glycoprotéines. Les CCD sont immunogènes.

b-3. Les haptènes

Ce sont généralement des substances de faible poids moléculaire, incapables de susciter par elles mêmes la réaction immunitaire, mais pouvant devenir immunogènes et acquérir les propriétés d'un véritable antigène grâce aux molécules porteuses (couplage avec une protéine qui leur sert de support, ou par adsorption à la surface de particules en suspension). Dans ces conditions, l'haptène devient souvent le déterminant antigénique dominant de la molécule. S'il est incapable d'induire la formation des anticorps, il peut toutefois réagir avec eux et déclencher des réactions allergiques.

c) Les aliments et leurs allergènes :

Les allergènes alimentaires ou trophallergènes sont classés en deux groupes en fonction de leur provenance (végétale ou animale).

c-1. Aliments d'origine végétale :

c-1.1. L'arachide

L'arachide est une légumineuse annuelle originaire du Brésil, mais l'Inde reste le principal producteur de ses graines. Elle est cultivée pour son fruit, une gousse connue sous le nom de cacahuète. Ces graines renferment de 35 à 55% de matière grasse et sont utilisées en tant qu'ingrédient nutritionnel, complément protéique ou améliorant des caractéristiques fonctionnelles des aliments. L'obtention d'un produit de texture définie avec un goût résiduel de cacahuète, plus au moins prononcé, en fait toute sa dangerosité car c'est un allergène masqué, qui peut être intégré à n'importe quelle préparation culinaire, pharmaceutique ou cosmétique [85, 107, 110]. L'allergie à l'arachide est un véritable problème de santé publique dans certains pays en raison de sa fréquence, de la sévérité des manifestations cliniques et de sa persistance. L'arachide est un aliment très riche en protéines (globulines, solubles dans les solutions salées, et albumines, hydrosolubles). L'arachine et la conarachine sont les principales globulines de l'arachide et leurs sous-unités *Ara h I*, *Ara h II* sont extrêmement allergéniques. Ces protéines seraient présentes uniquement dans la graine et non dans les autres parties de la plante [114-117]. Ces derniers, sont thermostables et résistent à l'hydrolyse enzymatique notamment lors de la digestion. Elle constitue la principale cause des

réactions anaphylactiques [101]. Sa prévalence de l'allergie à l'arachide varie entre 0,5 et 1,1% [102] mais elle dépend de la population étudiée. Les allergies alimentaires à l'arachide sont de plus en plus fréquentes.

Le problème prend plus de taille particulièrement Outre-Atlantique, suscitant des réactions consistantes de la part des autorités compétentes. Au Canada, où la législation impose un étiquetage complet de tous les ingrédients, les autorités ont développé diverses méthodes visant à détecter la présence des protéines d'arachide dans des aliments suspects. Ainsi, les agences d'inspection utilisent, pour le contrôle de la qualité dans l'industrie alimentaire, des techniques très précises telles l'immunoélectrophorèses ou l'ELISA.

Aux Etats-Unis et dans plusieurs pays d'Europe de l'Ouest la prévalence cumulée de l'allergie à l'arachide est de 0,5 à 1,2% chez l'enfant [102]. En France, l'allergie à l'arachide occupe la deuxième place derrière l'œuf dans les allergies alimentaires de l'enfant de moins de 3 ans [109]. La prévalence des allergies alimentaires chez l'adulte est censément moins commune, mais un aperçu récent aux USA a constaté que 1,3% des adultes sont allergiques aux arachides [113].

La fréquence de l'allergie à l'arachide est bien plus forte dans les pays occidentaux, notamment aux Etats-Unis, que dans les pays d'Extrême-Orient, particulièrement en Chine.

Cette différence ne s'explique pas seulement par l'importance de l'arachide dans l'alimentation ou par la nature des variétés consommées, les habitudes alimentaires et les modes de consommation peuvent aussi intervenir. En effet, il a été montré que le fait de griller, les arachides pouvaient augmenter leurs propriétés allergéniques, notamment leur capacité de liaison aux IgE spécifiques par comparaison aux arachides crues [118]. A l'inverse, l'allergénicité des arachides bouillies ou frites, telles qu'elles sont consommées traditionnellement en Chine, serait diminuée [119]. L'influence des traitements thermiques sur l'allergénicité de l'arachide est particulièrement importante car ils interviennent lors des procédés industriels comme lors des méthodes de cuisson traditionnelle. Toutefois, les études publiées montrent des résultats parfois divergents. Un traitement à très hautes températures aboutit à des réactions de brunissement (réactions enzymatiques de Maillard). Un sucre

réducteur peut réagir avec une amine (acide aminé ou protéine) donnant un composé N glycyqué. Cette particularité conduit à la stabilité de la structure et à l'augmentation de l'allergénicité de l'arachide. Selon l'équipe de Maleki, la capacité de liaison aux IgE est 90 fois plus importante pour l'arachide grillée que pour la forme crue [237]. A l'inverse, Burks et ses coéquipiers en 1992 n'obtiennent aucune modification de la capacité de liaison aux IgE et aux IgG spécifiques lorsque l'arachide est soumise à différents traitements thermiques [238]. En accord avec cette dernière étude, les résultats de Mondoulet ne permettent pas de montrer de différence significative d'allergénicité entre l'arachide grillée et l'arachide crue [120]. Par opposition à ce que l'on observe lors du traitement thermique par voie sèche, la cuisson de l'arachide par ébullition entraîne une forte diminution d'allergénicité. Leurs résultats soulignent que les effets des procédés technologiques sur l'allergénicité des aliments sont très complexes et dépendent de l'interaction de nombreux paramètres comme la température, la cinétique de chauffage, les caractéristiques physicochimiques du milieu. La matrice alimentaires intervient également, et notamment la composition en protéines. Cette composition est elle même variable en fonction de la variété d'arachide des conditions de culture, de stockage.... La baisse d'immunoréactivité des arachides bouillies, associée à une spécificité des IgE de patients allergiques contre de nombreuses protéines solubilisées dans l'eau de cuisson, semble avoir un impact positif sur la prévalence de l'allergie à l'arachide dans les populations pour lesquelles ce mode de consommation est traditionnel.

Des études ont suggéré que des facteurs pourraient conduire à plus de sensibilisation à l'arachide, à savoir l'atopie et les antécédents familiaux (122, 122). Elles ont aussi rapporté que l'apparition de plus en plus précoce chez l'enfant de cette allergie serait due à la consommation des cacahouètes par les mères au cours de la grossesse ou de l'allaitement, la présence des dérivés de l'arachide dans les laits et les préparations huileuses de vitamines (85, 107, 110), ainsi que le recours à la diversification alimentaire prématurément et sans respect des règles diététiques. Un autre composé serait un élément de poids dans la diffusion de l'allergie à l'arachide ; il s'agit de la présence ubiquitaire de cet aliment et ses dérivés dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique. Cette présence élargie dans l'environnement du consommateur est associée à une défaillance réglementaire dans le système de l'étiquetage

des produits. Par conséquent on consomme des dérivés de l'arachide sans s'en rendre compte. Par exemple on retrouve l'indication « huile végétale » sans précision détaillée : un patient dont la réaction allergique est bien maîtrisée par l'éviction du composé allergisant, risque une réaction plus importante et imprévisible en prenant des produits non bien étiquetés. Les voies de sensibilisation à l'arachide sont l'ingestion, le contact et l'inhalation.

c-1.2. Le lupin

Le lupin est une légumineuse du genre *Lupinus* de la sous famille des Papilionacées qui comporte 450 espèces. Il est cultivé depuis plus de 4 000 ans, c'est un proche parent du pois, de la fève, du soja et du haricot. Aujourd'hui quatre espèces ont un intérêt agronomique : le lupin blanc (*Lupinus albinus*) dans les pays méditerranéens, le lupin bleu (*Lupinus angustifolius*) en Australie, le lupin jaune (*Lupinus luteus*) en Europe centrale, le lupin sud-américain (*Lupinus mutabilis*) [123]. La farine de lupin est une excellente source protéique variant de 39 à 45% selon les espèces, et contenant particulièrement des acides aminés essentiels (lysine, leucine et thréonine). Elle est également une source intéressante d'acides gras monoinsaturés [124]. L'inclusion de la farine de lupin blanc dans la farine de blé a été proposée récemment en alimentation humaine. L'addition de farine de lupin intéresse les produits céréaliers : elle limite la rétraction des biscuits après cuisson, améliore le moelleux et la conservation, ainsi que la couleur grâce à sa teinte jaune. Des concentrés sont à l'étude pour leurs propriétés émulsifiantes destinées aux industries de la viande et de la charcuterie. Elle est également utilisée dans l'élaboration de plats végétariens. Enfin, le lupin ne contient pas de gluten et pourrait être utilisé dans les aliments sans gluten [125].

A ce jour les cas rapportés sur l'allergie au lupin concernent des réactions de type urticaire, un syndrome oral [126, 127] et de réaction anaphylactique sévère [128]. Kanny, rapporte le premier cas d'asthme aigu grave à la farine de lupin. La dose réactogène est faible (965 mg) et pourrait être contenue dans 100 g de pain, ce qui souligne le haut risque allergique de l'utilisation de farine de lupin en boulangerie. Il existe une réactivité croisée entre lupin et arachide, celle-ci a été évaluée par prick-tests par Helf et son équipe et a été estimée à cinq patients sur sept [126]. Dans l'étude de Kanny, elle est évaluée à 44% (11 patients sur 24). Les manifestations cliniques liées à une réactivité croisée entre légumineuses sont évaluées à

5% des cas [129]. Le lupin se singularise donc par la fréquence des réactions croisées avec l'arachide d'où l'importance d'étiquetage. Les allergènes du lupin sont multiples. L'étude par inhibition de l'immunoblot de farine de lupin par l'arachide montre que la réactivité croisée concerne des protéines de 43-45, 58 et 65 kDa. La protéine de 43-45 kDa pourrait correspondre à l'allergène majeur [130].

D'après plusieurs études le risque de l'allergie au lupin serait élevé, car le test de provocation orale est positif à moins d'un gramme chaque fois que le prick-test est positif. Cependant, un prick test négatif n'élimine pas formellement le diagnostic d'allergie alimentaire au lupin, l'ingestion pouvant déclencher des symptômes même en l'absence de réactivité cutanée à l'allergène.

c-1.3. Autres :

- ❖ **Les noix** : Comme l'arachide, les noix peuvent constituer des allergènes masqués dans de nombreux produits agroalimentaires où elles sont utilisées comme arômes notamment dans le chocolat.
- ❖ **Les noisettes** : L'allergie à la noisette est aussi fréquemment rencontrée.
- ❖ **Le sésame** : L'allergie au sésame est très fréquente en Australie, elle émerge progressivement et rapidement en Europe depuis 3 ans.
- ❖ **Le Soja** : Plante de la famille des légumineuses. Comme l'arachide et les noix, l'allergie au soja s'est développée dernièrement avec son utilisation sous forme d'ingrédient alimentaire dans les produits industriels de nature très diverse.
- ❖ **Les fruits** : Parmi les fruits, l'allergie à l'orange est fréquente, la manipulation des agrumes pouvant entraîner de l'eczéma des mains. Les rosacées, qui regroupent des fruits de consommation courante comme la pêche, la prune, l'abricot, la cerise, l'amande, la pomme, la poire, la framboise, la fraise sont souvent incriminées. Elles représentent la cause la plus fréquente d'allergie alimentaire chez l'adulte, en France, par exemple. Néanmoins chez l'enfant, peu de cas sont rapportés [131]. Cette allergie débute tardivement car, classiquement en Europe du Nord, la sensibilisation aux

rosacées nécessite la sensibilisation préalable au pollen de bouleau (syndrome pomme-bouleau). En Italie et en Espagne, la prévalence de l'allergie aux rosacées chez l'enfant est beaucoup plus élevée [132]. Il est à noter que les allergènes de la pomme sont fragiles et disparaissent du jus en quelques heures. A noter aussi que depuis quelques années on voit de nouvelles allergies apparaître à la banane, au kiwi, à l'ananas, à la mangue, à l'avocat.

- ❖ **Les céréales** : Les céréales en particulier le blé, ont été utilisées depuis les temps les plus anciens. Sous le terme de céréales, on regroupe par commodité des graminées (avoine, blé, maïs, millet, orge, riz, seigle, sorgho, etc.) et le sarrasin [128]. Une quarantaine d'antigène ont été individualisés dont la moitié est commune au blé et à l'orge. D'autres ont été isolés à partir du riz.
- ❖ **Moutarde** : Peut être responsable de choc anaphylactique. C'est un cas typique d'allergie masquée (plats préparés industriellement, sauces de restaurant).

c-2) Aliments d'origine animale :

c-2.1. Le poisson

Le poisson est également un aliment à fort potentiel allergisant, en particulier les poissons de mer. Il existe souvent une allergénicité croisée entre les différentes familles. L'activité allergénique siège dans les constituants sarcoplasmiques qui représentent 20 à 30% du tissu musculaire. Elle est retrouvée dans les molécules volatiles (allergènes aéroportés): odeur de poisson ou vapeur de cuisson. Elle résiste totalement au chauffage. Par ailleurs, certains poissons comme le thon sont riches en histamine et peuvent provoquer ce qu'on appelle une fausse allergie. En France, l'allergie au poisson se situe au troisième rang après l'œuf et l'arachide. L'allergie au poisson est plus courante, dans les pays côtiers, tels que le Japon, l'Espagne et la Scandinavie, où de grandes quantités de poissons sont quotidiennement consommées [133].

L'allergène majeur responsable de l'allergie au poisson, au moins au Japon, est une protéine cytoplasmique liée au calcium, de type parvalbumine et de poids moléculaire 12 kDa, appelée

Gad c1 [134, 135]. Elle a été retrouvée chez plusieurs espèces de poissons tels que le cabillaud [136], le saumon d'Atlantique [137], la carpe [138], et le chinchard japonais [139]. Chez des patients allergiques aux poissons, des IgE spécifiques à la gélatine de poisson (collagène) ont aussi été mis en évidence. De plus, une étude réalisée par une équipe japonaise a identifié un allergène de haut poids moléculaire chez le thon. Cinq fractions protéiques préparées à partir du muscle du thon et analysées par la technique ELISA ont montré que l'allergène de haut poids moléculaire se trouvait dans la fraction protéique [140]. A partir des tests de SDS-PAGE, immunoblot et analyse d'acides aminés de cette fraction, il a montré que cet allergène de haut poids moléculaire reconnu par le sérum de plusieurs patients était le collagène [133].

c-2.2. L'œuf :

L'allergie à l'œuf de poule est la principale allergie alimentaire chez l'enfant âgé de moins de trois ans. Cette allergie disparaît avec l'âge, cependant, dans certains cas, elle peut durer toute la vie. Cette allergie peut être responsable de réactions sévères. Les manifestations allergiques à l'œuf peuvent être cutanées (urticaire, eczéma), respiratoires (asthme), voire systémiques (anaphylaxie). C'est principalement dans le blanc d'œuf que se trouvent les allergènes : ovalbumine (58%), ovomucoïde (11%), conalbumine (14%), lysozyme (3,4%). Le jaune d'œuf paraît beaucoup moins allergisant. Plus que n'importe quel autre allergène, l'œuf est très présent dans les produits alimentaires industriels en tant qu'ingrédient ou additif (conservateur, liant, émulsifiant, coagulant).

c-2.3. Le lait de vache :

Le lait est constitué en majorité d'eau (90%). La matière sèche comprend des glucides, principalement sous forme de lactose, de la matière grasse en émulsion, de la matière azotée (protéines et azote non protéique) et des sels minéraux. Les protéines du lait de vache se répartissent en deux groupes : les caséines (80%) et le lactosérum (20%) (α -lactalbumine, β -lactoglobuline, sérumalbumine, lactoferrine). Les réactions allergiques sont principalement observées à l'égard de l' β -lactoglobuline et de l' α -lactalbumine [141].

L'allergie aux protéines du lait de vache se caractérise par sa prévalence élevée puisque l'on estime qu'elle atteint 2 à 3% des nourrissons dans la population générale [142]. Elle est au 4^{ème} rang de l'allergie alimentaire chez l'enfant, derrière l'œuf, l'arachide et le poisson. Dans l'allergie au lait de vache, les symptômes apparaissent précocement, le plus souvent avant l'âge de 6 mois. Les manifestations cliniques sont essentiellement cutanées (urticaire, eczéma). Elles peuvent être digestives (vomissements, diarrhées, reflux gastro-œsophagien) et respiratoires (toux, asthme) [143]. De plus, on notera que les protéines du lait sont de plus en plus fréquentes en tant qu'ingrédient alimentaire dans des produits variés. C'est pourquoi un étiquetage clair et précis est indispensable pour les personnes sensibles.

c-2.4. Autres:

❖ Les crustacés :

Crevettes, crabes, araignées de mer, homard, tourteaux, langoustes, langoustines, écrevisses contiennent tous des trophallergènes puissants. Les crustacées sont présentes dans de nombreux plats préparés (restaurants, cantines). Il s'agit le plus souvent de crevettes qui jouent le rôle d'allergène masqué.

❖ Les mollusques : Escargots, huîtres, moules ...

❖ **Les viandes :** L'allergie à la viande de cheval a été décrite par Richet, chez les sujets sensibilisés par injection de sérum antidiphthérique. La sensibilisation à la viande de porc est la plus fréquente. On notera de rares sensibilisations au bœuf pour lequel il peut exister une allergie croisée au lait de vache (bœuf peu cuit) ainsi qu'au poulet. Dans ce dernier cas, il existe aussi une allergie croisée à l'œuf.

c-3) Les additifs alimentaires

Les additifs alimentaires sont très répandus en raison d'une consommation croissante des produits transformés dans les sociétés. Les additifs les plus fréquents sont les colorants, les conservateurs antiseptiques, les conservateurs antioxydants, les agents de texture (*gélifiants, émulsifiants, épaississants*), les arômes et édulcorants et les gélatines.

Si les réactions indésirables aux additifs alimentaires sont largement rapportées, la prévalence de ces réactions, après confirmation, reste faible : 0,03 à 0,15[107]. Les réactions possibles

sont variées : elles sont généralement cutanées (urticaire), respiratoires (asthme), voire anaphylactiques. Il peut s'agir de réactions allergiques (IgE médiée ou cellulaire), d'intolérances, voire de pseudo-allergies.

Les additifs mis en cause peuvent être aussi bien des colorants (azoïques comme la tartrazine), que des antioxydants (Butylhydroxyanisol(BHA) Butylhydroxytoluène (BHT), sulfites) ou des conservateurs (benzoate).

Les sulfites semblent être le groupe d'additif posant le plus de problèmes allergiques notamment chez les asthmatiques. Dans ce sens, Des agents pharmaceutiques utilisés dans le traitement de l'asthme et des maladies allergiques, contiennent ainsi des sulfites en faible quantité.

Les sulfites forment un groupe d'additifs alimentaires grandement utilisés, notamment dans la conservation des fruits séchés et dans certaines boissons (comme les vins...) mais aussi d'autres aliments frais et transformés et de médicaments, pour leur activité surtout antibactérienne et antioxydante.

Les sulfites sont à l'origine de réactions indésirables, soit médiées par les IgE (allergie vraie) et c'est exceptionnel, soit provoquées par une carence en sulfite oxydase ; cette enzyme transforme le sulfite (SO_3^-) en composé inactif (le sulfate excrété dans les urines). Cependant ce mécanisme n'est postulé que dans de rares études, il est soit dues au caractère irritant de la molécule de SO_3^- qui induit un réflexe cholinergique de bronchoconstriction (mécanisme le plus fréquent). Les réactions sont fonction de la forme du sulfite impliqué (SO_3^- étant la forme la plus réactive), de la quantité présente dans l'aliment et du mécanisme de sensibilité aux sulfites. Elles se manifestent par des nausées, des douleurs abdominales, des convulsions, de l'asthme, voire des réactions anaphylactiques. Dans la vie courante l'exposition aux sulfites est double : ingestion et inhalation. La dose nécessaire au développement de symptômes d'intolérance peut être très faible (1 ppm par inhalation) mais on considère que 10 ppm par ingestion sont tolérés par les personnes sensibles.

c-4) Organisme génétiquement modifié et allergie alimentaire

Les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) sont définis par la directive du Conseil 2001/18/CE (qui abroge la directive 90/220/CEE) comme « un organisme dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle» (art. 2). Ils résultent des techniques de génie génétique qui permettent, du fait de l'universalité du code génétique (ADN), d'introduire dans le patrimoine génétique d'un organisme donné un ou plusieurs gènes d'intérêt (transgènes) provenant d'un autre organisme. Ainsi, des plantes, des animaux ou encore des micro-organismes qui ont été modifiés selon des techniques listées dans l'annexe IA de la directive 2001/18/CE, seront qualifiés d'OGM.

Les techniques de génie génétique permettent de modifier, supprimer certains caractères de l'organisme hôte ou en introduire de nouveaux. On peut donc :

- conférer une nouvelle fonction : plantes résistantes à un herbicide ou à un ravageur, organismes utilisés pour la production de molécules d'intérêt (insuline ou additifs alimentaires), ou encore plantes enrichies en acides gras essentiels ou en vitamines.
- supprimer ou atténuer un caractère : suppression de l'expression d'une protéine naturellement présente dans une plante pour retarder la maturité des fruits (cas d'une tomate autorisée aux USA) ou encore diminution du caractère allergisant d'un aliment (travaux actuellement menés sur le riz).

Les premiers aliments issus d'OGM n'ont été commercialisés qu'en 1994 (tomate à mûrissement ralenti), expliquant le manque de recul sur les effets de leur consommation et en partie la crainte des consommateurs.

Le débat sur l'allergénicité des OGM est apparu avec l'épisode du soja transgénique, dont on avait voulu améliorer les qualités nutritionnelles (teneur en acides aminés méthionine et cystéine) en insérant un gène de la noix du Brésil. Il s'est révélé que ce gène codait pour l'albumine 2S de la noix du Brésil, un allergène majeur. Le développement, encore au stade de la recherche, de ce soja transgénique n'a donc pas été poursuivi. Cet exemple montre que

les transgénèses effectuées peuvent avoir une incidence sur l'allergénicité de l'aliment modifié final, en transférant de nouveaux épitopes allergéniques, ce qui est particulièrement démontré quand la source du transgène est allergénique et plus discuté lorsqu'elle ne l'est pas.

Ainsi, il conviendra d'évaluer les risques potentiels en matière d'allergie présentés par les OGM lorsque:

- la protéine exprimée est codée par un transgène qui provient d'une source allergénique connue ;
- la protéine codée par le transgène présente une homologie de séquence avec un allergène connu ;
- la protéine codée par le transgène est résistante aux processus digestifs ;
- l'introduction du transgène peut modifier l'expression des gènes codant pour les allergènes naturels de l'hôte (ex : surexpression des allergènes naturels jusqu'à un seuil qui peut provoquer une réaction allergique).

L'exemple suivant qui s'est déroulé en septembre 2000 est symptomatique de la problématique OGM/Allergie alimentaire [166]:

Aux Etats-Unis, des tortillas de maïs destinées à la consommation humaine se sont avérées contaminées par un maïs transgénique (maïs Starlink), autorisé en alimentation du bétail, mais pas en alimentation humaine. Ce maïs, modifié par un gène de résistance à la pyrale (papillon ravageur), aurait été à l'origine de réactions allergiques chez certains consommateurs. D'après l'agence américaine de l'environnement, la consommation de ces produits serait sans danger pour deux raisons : les premières expertises n'ont pas trouvé de potentiel allergénique à ce maïs et, plus particulièrement, à la protéine codée par le transgène, par ailleurs la quantité infime de protéine étrangère présente dans les tortillas (0,0129% du total) ne pourrait suffire à provoquer des réactions allergiques. De plus, à ce jour, l'imputabilité des cas n'a pu être établie. Cet épisode a permis de dénoncer un indiscutable manque de traçabilité des OGM dans la filière alimentaire.

Les risques potentiels d'allergénicité des OGM ont conduit les autorités de nombreux pays à définir des procédures d'évaluation de l'innocuité des OGM avant leur mise sur le marché, mais aussi à insister sur l'importance d'une surveillance des éventuels accidents liés à la consommation de ces aliments OGM ou issus d'OGM après leur mise sur le marché ce qui nécessite étiquetage et traçabilité[144]. C'est dire qu'il serait plus utile d'instaurer un système d'allergovigilance.

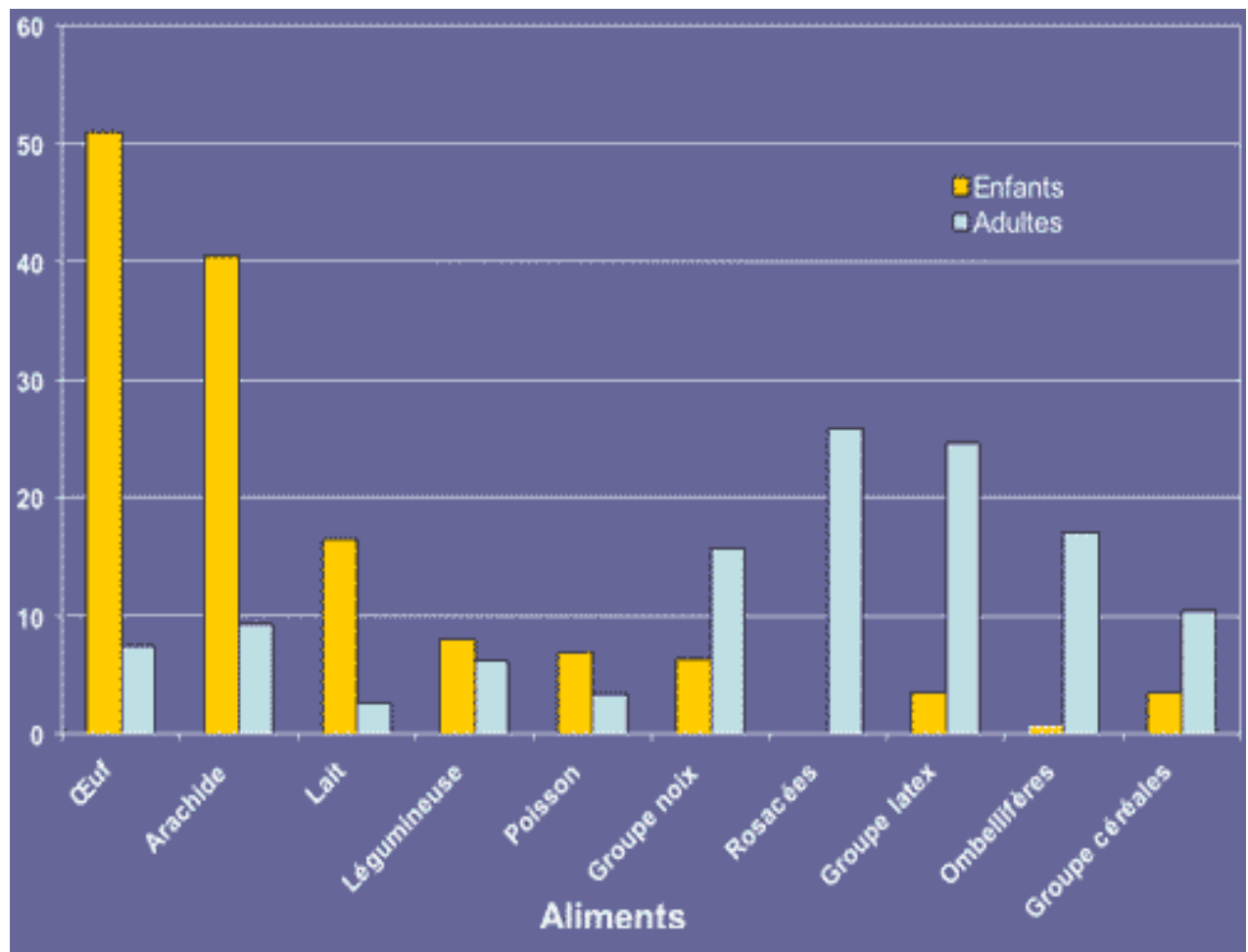


Figure 9: Fréquence des allergies alimentaires à 10 catégories d'aliments chez l'enfant et chez l'adulte [251].

3-2.2.4 Mécanismes physiopathologique de l'AA :

a) Les acteurs impliqués dans le mécanisme de la réaction allergique :

Pour comprendre mieux le phénomène allergique nous somme contraint de rappeler au moins brièvement les mécanismes de l'immunité.

Le développement d'une allergie alimentaire médiée par les IgE nécessite la coordination de différents acteurs de type cellulaire et moléculaire. Certains de ces acteurs seront définis avant de détailler les mécanismes immunologiques de l'allergie alimentaire.

a-1) Le système immunitaire associé à l'intestin :

Les muqueuses du tractus gastro-intestinal représentent en moyenne, une surface comprise entre 200 et 300 m², ce qui représente une importante zone de contact entre les cellules de l'organisme et le milieu extérieur notamment les aliments ingérés ainsi que les bactéries [148].

On considère que l'intestin est le premier organe immunitaire de l'organisme humain car 60 à 70% des cellules immunes sont présentes dans la muqueuse intestinale. Les sites inducteurs et effecteurs d'une réponse immunitaire spécifique sont composés par les structures lymphoïdes décrites comme étant des tissus ayant différents niveaux d'organisation. Les plaques de Peyer (PP) et les ganglions mésentériques (MLN : Mesenteric Lymph Nodes) sont des structures organisées en follicules alors que la *lamina propria* est une structure diffuse. Ces différents éléments forment le « Gut-Associated Lymphoid Tissue » (GALT) (**Figure 10**).

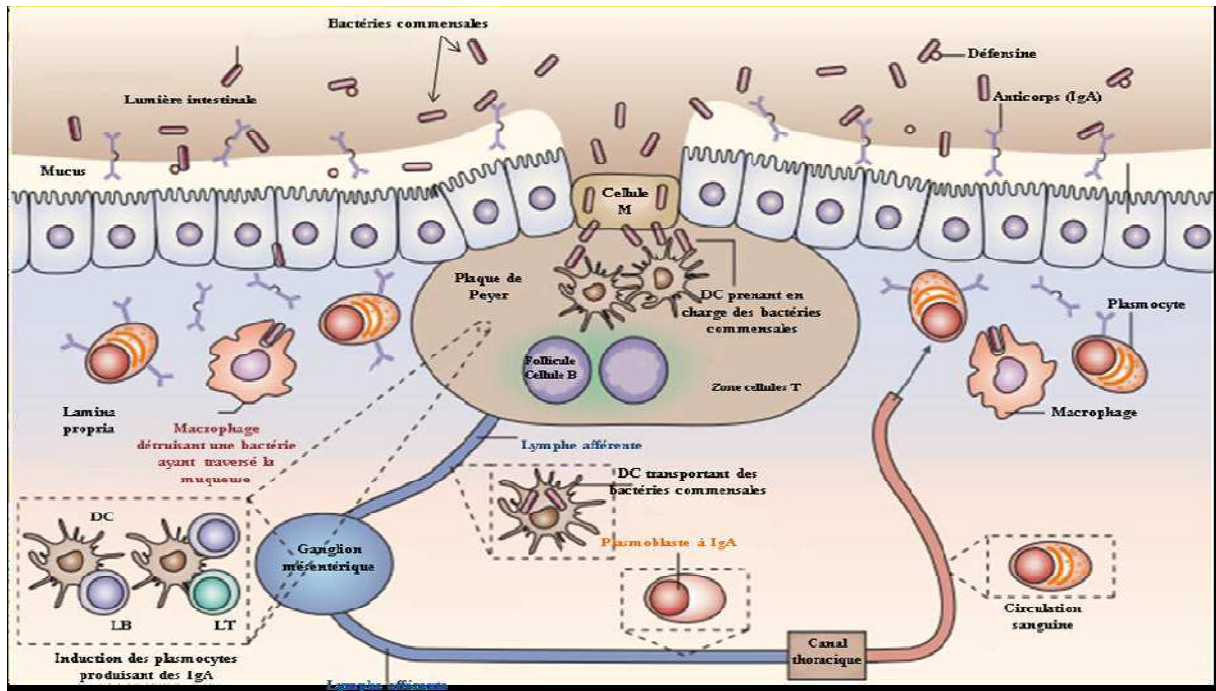


Figure 10: Le système immunitaire intestinal (GALT : Gut Associated Lymphoid tissue)
[252].

Les PP contiennent de nombreux lymphocytes T et B naïfs apportés par les vaisseaux nommés HEV (High Endothelial Venule). Les ganglions mésentériques centralisent la réponse immunitaire intestinale. Un ganglion est irrigué par une lymphe afférente qui draine les PP et la *lamina propria*. Ce type de lymphe transporte différentes cellules dendritiques qui permettent d'initier la réponse immunitaire et la lymphe efférente assure la mise en circulation des cellules activées (LT et LB) dans le compartiment sanguin. Ces tissus sont composés de différentes cellules immunocompétentes qui participent aux mécanismes de défense contre les pathogènes, tout en permettant une tolérance face aux antigènes alimentaires mais également face à la grande diversité des bactéries du microbiote intestinal. Les réponses immunes protectrices comprennent entre autre la production des IgA sécrétées (sIgA). Ces immunoglobulines adaptées à l'intestin, participent à l'inhibition de la translocation

bactérienne et de la multiplication virale dans les entérocytes. Elles peuvent également neutraliser les toxines et bloquer l'adhésion des bactéries à la muqueuse intestinale.

a-1.1. Les cellules M (microfold cells ou cellules membraneuses)

Ces cellules recouvrent les PP (**Figure 11**) qui constituent un site important pour l'initiation de la réponse immunitaire intestinale car elles contiennent de nombreux lymphocytes naïfs.

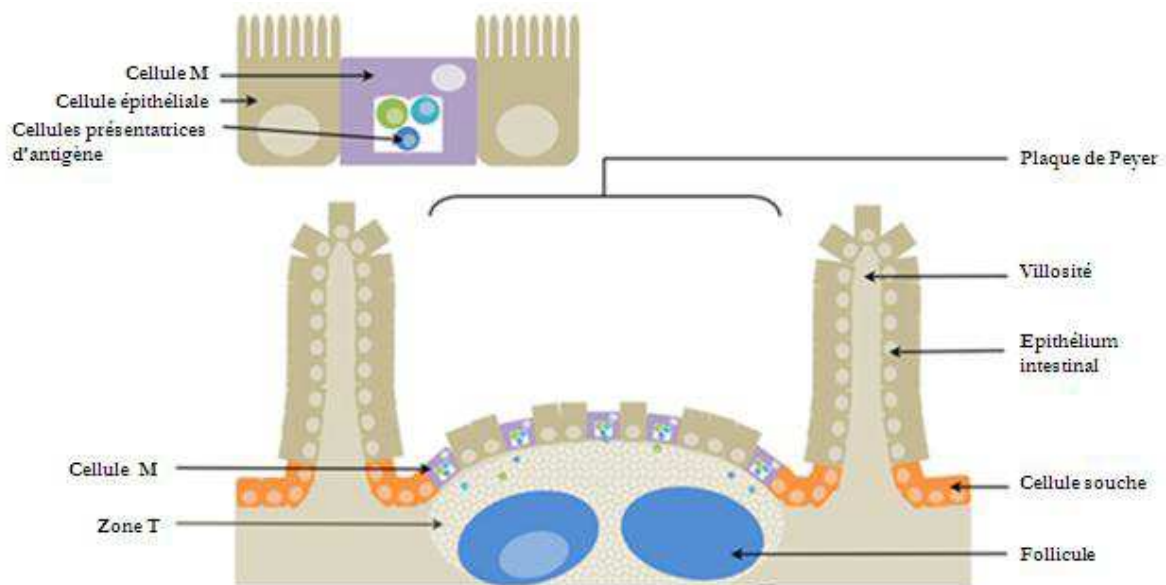


Figure 11: Représentation de la structure tissulaire d'une plaque de Peyer [253].

Les cellules M peuvent intercepter des macromolécules présentes dans la lumière intestinale pour les transmettre de façon intacte au niveau du site d'induction de la réponse immune où elles seront prises en charge par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Ce passage par les cellules M représente une étape clef dans l'induction d'une réponse locale et systémique spécifique [149].

Cependant, il existe des études qui contestent le rôle potentiellement actif de ces cellules dans la capture des antigènes aboutissant au développement d'une hypersensibilité alimentaire [150]. De plus, leur capacité de prise en charge de protéines solubles n'a pas réellement été démontrée [151].

a-1.2. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Ces différentes cellules constituent un groupe hétérogène. Elles peuvent être des cellules dendritiques, des macrophages activés ou des lymphocytes B activés. Elles sont responsables de la dégradation intracellulaire des antigènes et de leur présentation à la surface cellulaire sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). La formation du complexe CMH-peptide antigénique est un élément clé de la présentation car ce complexe pourra être reconnu de façon spécifique par un lymphocyte T naïf via son récepteur à l'antigène (T Cell Receptor, TCR) déclenchant l'activation de ce lymphocyte (Figure 12).

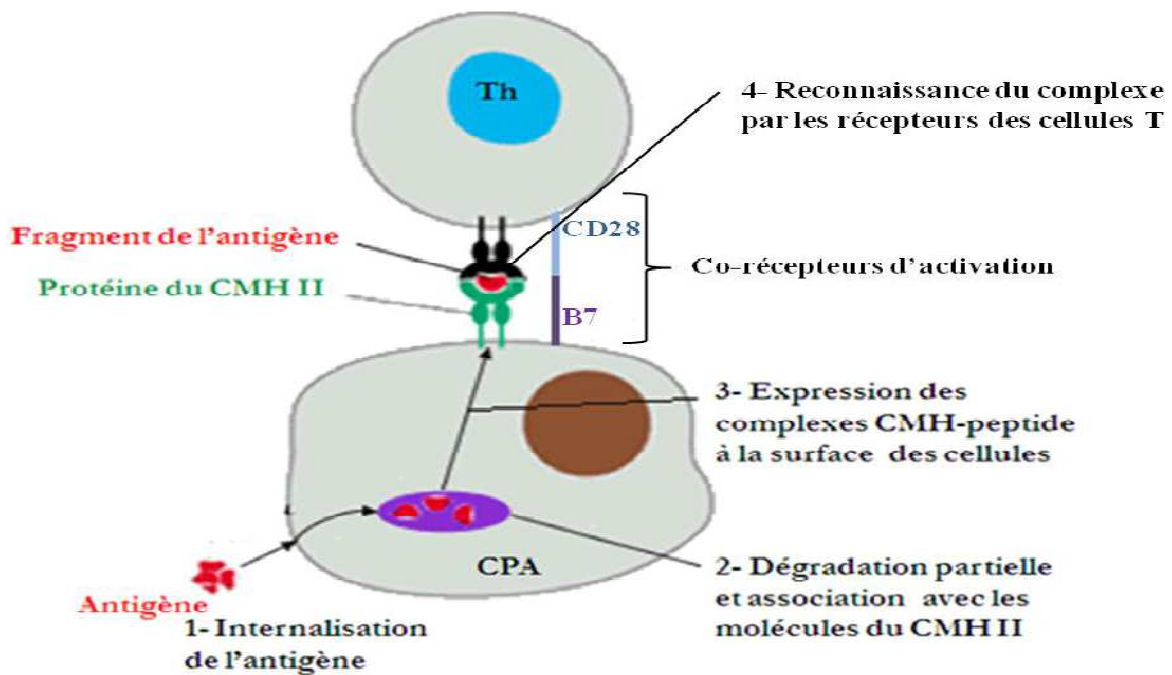


Figure 12: Schéma de la présentation d'un peptide exogène par la protéine CMH II [254].

Les CPA expriment également des molécules de co-stimulation indispensables à l'activation des lymphocytes ainsi que des récepteurs de reconnaissance de motifs antigéniques (pattern recognition receptor, PRR) incluant les récepteurs de type Toll (Toll Like receptor, TLR) et les récepteurs de type NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) [150].

Les cellules dendritiques sont appelées CPA professionnelles car leur principale fonction est la présentation d'antigène. Leurs dendrites ramifiées augmentent la capacité de captation de l'antigène. Ces cellules appartiennent à trois populations différentes selon leur localisation dans l'organisme : les cellules de Langerhans dans la peau et les épithéliums muqueux, les cellules dendritiques myéloïdes dans les tissus interstitiels et le derme ainsi que les cellules dendritiques plasmacytoïdes dans les organes lymphoïdes et le sang.

a-1.3. Les entérocytes

Ce type de cellules épithéliales est le plus répandu au niveau de la muqueuse intestinale et est caractérisé par sa fonction d'absorption de nombreux nutriments. Ces cellules possèdent également des activités enzymatiques qui interviennent dans la digestion des glucides et des protéines. Des études indiquent que ces cellules pourraient influencer l'induction de la tolérance ou le développement de l'allergie alimentaire. Ces cellules seraient capables de phagocyter des antigènes alimentaires puis après dégradation cellulaire par voie lysosomale, de les présenter en association avec des molécules du CMH II, fonctionnant ainsi, comme des CPA [152]. De plus une étude indique que le récepteur de haute affinité pour les IgE est exprimé à la surface de cellules de l'épithélium intestinal humain, plus précisément au niveau du colon et de l'intestin grêle [150].

a-1.4. Les lymphocytes

Ces cellules jouent un rôle majeur dans le système immunitaire en agissant selon un mécanisme dépendant du type de lymphocyte. Elles sont produites au niveau de la moelle osseuse mais le lieu de leur maturation diffère en fonction du type de lymphocyte. Elles sont présentes dans le sang, dans la lymphe et dans tous les organes lymphoïdes. Ces cellules se caractérisent par l'expression de marqueurs membranaires de différenciation (Clusters of differentiation (CD)), permettant leur identification. Les lymphocytes T sont impliqués dans

l'immunité à médiation cellulaire tandis que les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps (immunité humorale).

a-2) Le système lymphocytaire hors intestin

a-2.1. Les lymphocytes T (LT)

Les lymphocytes T immatures migrent de la moelle osseuse vers le thymus afin d'acquérir l'immunocompétence. Les lymphocytes T périphériques sont caractérisés par la présence de marqueurs membranaires spécifiques comme les récepteurs pour les antigènes (TCR) dont la liaison au complexe CMH II-antigène entraîne l'activation cellulaire. On distingue deux grands groupes de cellules T : les cellules effectrices (LT cytotoxiques ou LT CD8+) qui agissent contre l' « agresseur » et les cellules modératrices (LT auxiliaires, Th pour T helper ou LT CD4+) qui contrôlent le fonctionnement des cellules effectrices. Les LT CD4+ activés sont des piliers de la mise en place de la réponse spécifique car ils peuvent réguler l'activation, la prolifération et la différenciation d'autres cellules immunes qui agiront de manière plus directe. Il existe différentes sous-populations de LT CD4+ qui dérivent toutes d'un même précurseur, le LT naïf (Th0).

Ces différences sont établies en fonction de la nature des cytokines sécrétées et du type de réponses induites (Figure 13). Les cytokines sont des glycoprotéines spécialisées dans la communication intercellulaire, produites en réponse à une activation cellulaire. On distingue plusieurs familles de cytokines (interleukines (IL), interféron (IFN)...) qui exercent leur action en se fixant sur des récepteurs présents sur des cellules cibles.

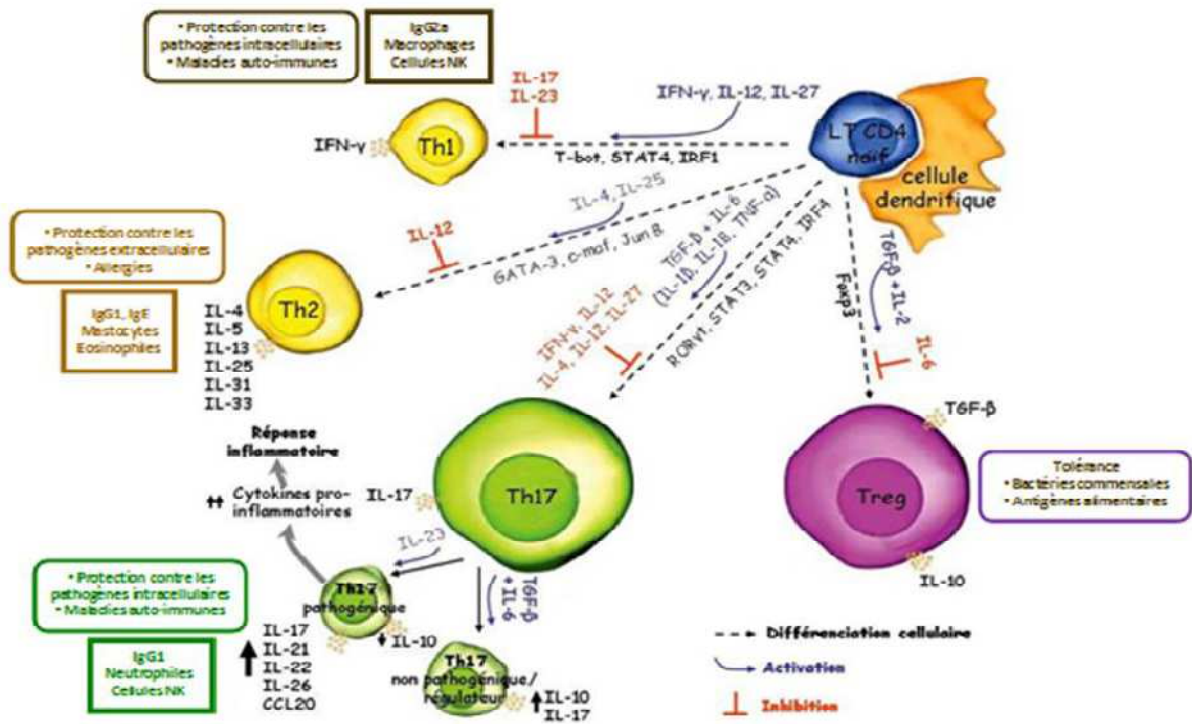


Figure 13: Induction, régulation et fonctions des cellules Th1/Th2/Th17 et T régulatrices [255].

La différenciation des LTh0 en LTh1 est induite en présence d'IL-12 *via* l'activation de STAT-4 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), pour lutter contre les pathogènes intracellulaires (bactéries ou virus). Le facteur de transcription T-bet (*T-box expressed in T cells*) joue un rôle important dans le développement et le maintien des LTh1, caractérisés par la production d'IFN- γ . Ces cellules favorisent l'immunité à médiation cellulaire [153].

Les LTh2 sont induits en présence d'IL-4 *via* l'activation de STAT-6.

Ils sont impliqués dans les processus d'élimination de pathogènes extracellulaires, dont certains parasites comme les Helminthes. Ils sécrètent de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-13 qui favorisent l'immunité à médiation humorale [239].

L'activation du facteur de transcription GATA-3 induit le développement d'une réponse de type Th2 [154].

Les LTh17 ont été identifiés en 2005 [155]. Les données d'une revue récente indiquent que chez l'homme, les cytokines qui induisent la différenciation vers le profil Th17, sont l'IL-6, l'IL-21, l'IL-23 et l'IL-1 β . Le TGF- β aurait un rôle potentiellement synergique du fait de sa capacité à stopper la différenciation vers le profil Th1 [156]. Les LTh17 produisent principalement de l'IL-17 mais aussi d'autres cytokines comme l'IL-21 et l'IL-22. Ils peuvent intervenir en cas d'infection et sont également impliqués dans l'auto-immunité et l'immunodéficiences. Le facteur de transcription ROR γ t (Retinoïd-related Orphan nuclear Receptor) contrôle la différenciation de ces cellules [157].

Les lymphocytes T régulateurs sont chargés de maintenir l'homéostasie de l'organisme en agissant sur les réponses immunitaires induites. Il s'agit de plusieurs types de cellules exprimant toutes le CD4 : les cellules Th3, Tr1 et Treg. Les LTh3 sont notamment induits suite à l'administration orale d'antigène et exercent leur activité suppressive via la production de TGF- β [158]. Les LTr1 sont induites en présence d'IL-10 et exercent leur activité suppressive non spécifique, indépendamment du CMH via la production d'IL-10 [159]. Les LTreg expriment le récepteur de l'IL-2 (CD25+) à leur membrane et le facteur intracellulaire de transcription *Forkhead box p3* (Foxp3) [160]. Ce facteur de transcription semble jouer un rôle majeur dans le développement et la fonctionnalité des Treg [161]. Ces LTreg (CD4+ CD25+Foxp3+) se différencient sous l'effet du TGF- β et de l'IL-2 et agissent par contact direct avec d'autres cellules via le TGF- β lié à leurs membranes.

Elles expriment des molécules CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) et GITR (Glucocorticoid Induced TNF Receptor) qui sont impliquées dans l'action immunosuppressive des Treg.

Il existe une relation entre les LTreg et les LTh17 (Figure 14). Le TGF- β peut induire l'expression des facteurs de transcriptions Foxp3 et ROR γ t, mais en présence de cytokines

pro-inflammatoires comme l'IL-6 ou l'IL-2, la différenciation sera orientée vers le profil Th17 [157].

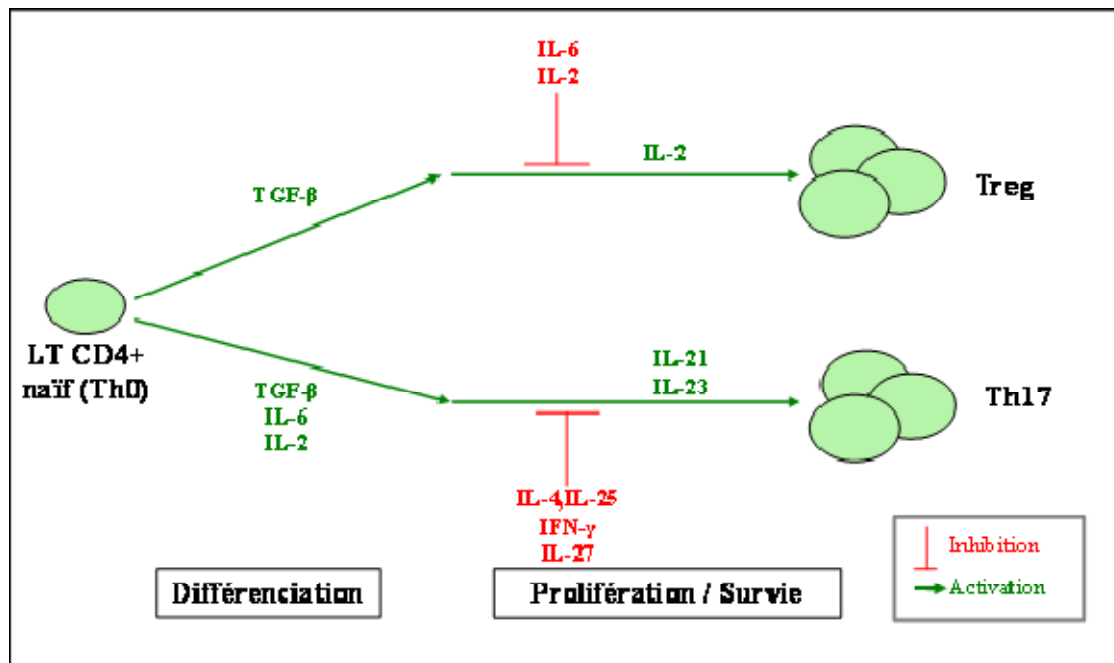


Figure 14: Régulation réciproque des cellules Treg et Th17 [256].

a-2.2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B terminent leur développement dans la moelle osseuse. Les cellules matures expriment un récepteur membranaire spécifique (BCR pour « B cell receptor ») qui peut reconnaître directement les antigènes natifs, en solution ou à la surface des CPA. Cette reconnaissance conduisant à l'activation du lymphocyte B est le support de la spécificité de la réponse humorale. L'activation du lymphocyte B va aboutir à sa différenciation en plasmocyte, capable de produire des anticorps spécifiques de l'antigène. Cette différenciation est régulée par le profil des cytokines produites par les lymphocytes T. Dans le cas d'une réaction suite à l'ingestion d'une protéine alimentaire, l'IFN- γ produit par les cellules Th1, favorise la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgG2a chez la souris. Les cytokines de type Th2 comme l'IL-4, l'IL-13 et l'IL-5 induisent la prolifération

des lymphocytes B et favorisent une commutation de classe du lymphocyte B vers la production d'IgE et d'IgG1. La production d'IgA par les lymphocytes B peut être stimulée par les cellules régulatrices via la sécrétion de TGF- β [161].

➤ **Les immunoglobulines de type E et leurs récepteurs**

Il existe cinq classes d'immunoglobulines ou anticorps (IgD, IgM, IgA, IgG et IgE) produits par les plasmocytes en réponse à une stimulation par un antigène.

Les IgE (Epsilon) sont les marqueurs de la sensibilisation allergique. Elles se distinguent des IgG par la présence d'un domaine constant supplémentaire et font partie des immunoglobulines les moins abondantes. Chez l'adulte normal leur concentration sérique varie de 0,05 à 1 μ g/ml contre 10mg/ml pour les IgG. Malgré cette faible concentration, les IgE peuvent occuper en permanence une grande proportion de leurs récepteurs grâce à la haute affinité de leur liaison avec ces récepteurs [145]. Les parties C-terminales constantes des chaînes lourdes contiennent le site de liaison aux récepteurs pour les IgE (Fc ϵ RI).

Il existe deux types de récepteurs pour les IgE : le récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI) et le récepteur de faible affinité (Fc ϵ R2 ou CD23). Ces récepteurs exprimés à la surface de cellules cibles, assurent la connexion entre les composants humoraux (anticorps) et cellulaires du système immunitaire [146]. Le Fc ϵ RI est un complexe membranaire tétramérique composé d'une chaîne α (site de fixation des IgE), d'une chaîne β et d'un dimère de chaînes γ . Chez la souris le Fc ϵ RI n'est exprimé qu'à la surface des mastocytes et des basophiles alors que chez l'homme, il existe aussi une forme trimérique ($\alpha\gamma$ 2 sans chaîne β) qui est exprimée par les cellules présentatrices de l'antigène (monocyte/ macrophage, cellules dendritiques) ainsi que par les éosinophiles et les plaquettes. Selon certaines études, la chaîne β , aurait un rôle amplificateur de l'expression et de la capacité de signalisation du Fc ϵ RI. Le récepteur Fc ϵ R2 (ou CD23) est un homotrimère membranaire existant sous deux formes: CD23a et CD23b. La forme CD23a est exprimée par les lymphocytes B et l'autre forme (CD23b) est induite par l'IL-4 sur les lymphocytes T, les cellules de Langerhans, les monocytes, les macrophages et les éosinophiles. Ce second récepteur est également capable de lier des IgE mais présente une plus forte affinité pour les complexes immuns IgE-antigène comparée aux IgE libres [147].

a-2.3. Les cellules effectrices :

✓ *Les mastocytes*

Il existe deux types de mastocytes en fonction de leur localisation et de leurs propriétés. Ces cellules sont situées au niveau des tissus muqueux ou conjonctifs à proximité des vaisseaux sanguins. Elles sont des acteurs majeurs de la réaction allergique car elles sont caractérisées par leur forte capacité d'expression de la forme tétramérique du FcεRI. Leur cytoplasme contient de nombreuses granules renfermant des médiateurs chimiques. Parmi les médiateurs chimiques préformés on retrouve notamment l'histamine, des enzymes (tryptase, carboxypeptidase A...) ainsi que des protéoglycanes comme l'héparine et les sulfates de chondroïtine. Les médiateurs néoformés comprennent la prostaglandine D2 (PGD2), les leucotriènes et les facteurs activant les plaquettes (Platelet Activating Factor (PAF)). L'activation de ces cellules *via* les récepteurs aux IgE déclenche la libération du contenu des granules dans le milieu extracellulaire et la synthèse des médiateurs néoformés. Ces cellules peuvent également produire des chimiokines et des cytokines comme l'IL-4 et l'IL-13 qui vont entretenir la réponse Th2. Elles sont aussi impliquées dans les réactions anaphylactiques observées au cours des réactions allergiques non médiées par les IgE. Dans ce cas, la libération du contenu des granules est indépendante de la présence d'IgE spécifiques, on peut citer l'exemple des produits radiographiques de contraste dont certains sont capables d'activer le FcεRI. D'autres conditions non immunologiques peuvent être à l'origine de la libération des médiateurs chimiques comme l'exercice physique, l'exposition à de faibles températures ou à des médicaments [162].

✓ *Les basophiles*

Les basophiles sont des cellules circulantes (localisation principalement sanguine) se différenciant sous l'influence de l'IL-3. Leurs inclusions cytoplasmiques contiennent de nombreuses molécules chimiques, et en particulier l'histamine, la sérotonine et l'héparine. Ils expriment fortement le FcεRI (30000 FcεRI / cellule).

Des études indiquent que leur nombre est corrélé avec la sévérité des maladies allergiques[163].

✓ **Les éosinophiles**

Ces cellules jouent un rôle important dans l'inflammation allergique. Leur localisation est surtout tissulaire. L'IL-5 et l'éotaxine stimulent la différenciation et la migration de la lignée éosinophile. Ces cellules renferment des substances participant à l'amplification de la réponse allergique. Des médiateurs de l'inflammation peuvent en effet être libérés suite à leur activation par la fixation de complexes IgE-allergène sur les récepteurs de faible affinité (FcεRII). Elles peuvent également produire des cytokines capables d'accentuer les réponses de type Th2 au niveau local.

b) Prise en charge de l'allergène :

Comme dans toutes les réponses d'hypersensibilité, il existe deux phases immunologiques dans l'hypersensibilité immédiate. Une première phase de sensibilisation / immunisation conduit à la synthèse des IgE spécifiques. Elle est cliniquement muette. La deuxième phase, dite « de révélation » ou encore « effectrice », est cliniquement symptomatique, liée à l'activation immédiate par l'allergène des cellules (principalement mastocytes et basophiles) porteuses des IgE à leur surface (Figure 15).

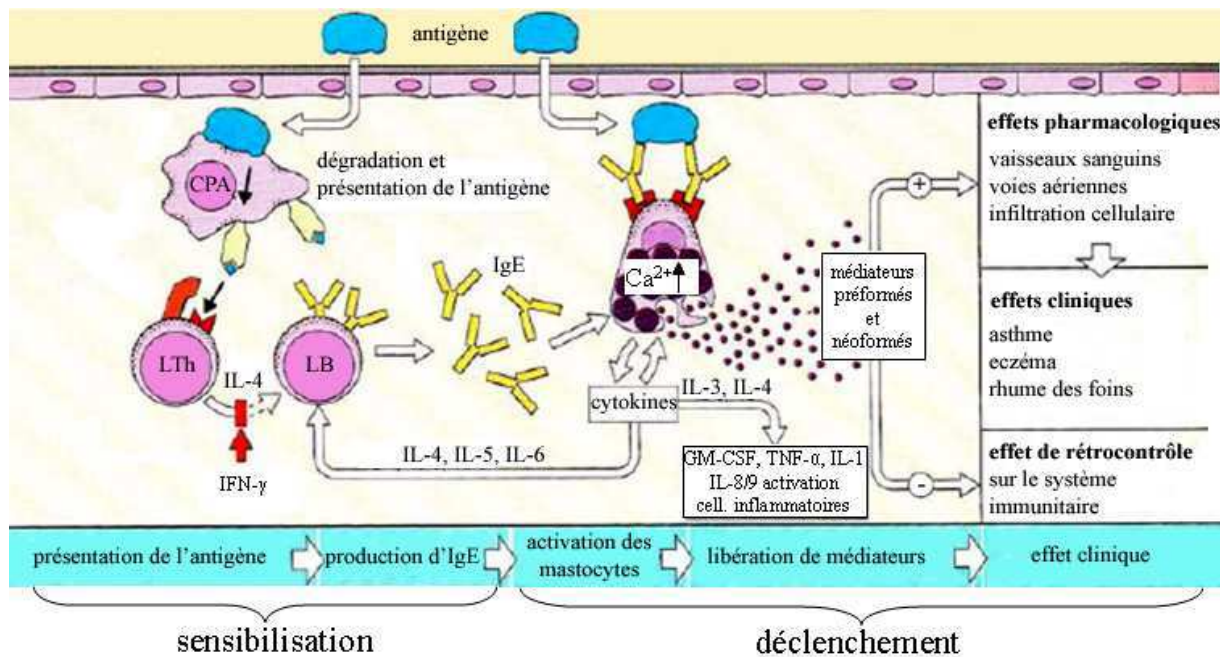


Figure 15 : Mécanisme de l'allergie alimentaire immédiate IgE-dépendante. [257]

➤ **Phase de sensibilisation :**

Les tissus frontières de l'organisme (comme la peau ou les muqueuses respiratoires ou digestives) constituent l'interface entre l'environnement et le système immunitaire et ont une double fonction de défense anti-infectieuse et de maintien de la tolérance vis à vis des antigènes environnementaux. Selon la taille ou la nature de l'antigène, les tissus frontières empêchent la pénétration des antigènes, ou, si cette pénétration a lieu (par exemple dans le tube digestif), maintiennent et entretiennent la tolérance par différents mécanismes.

Les cellules dendritiques, présentes dans tous les tissus frontières, capturent en permanence les antigènes qui y pénètrent. Les cellules dendritiques ayant internalisé des antigènes migrent vers les ganglions lymphatiques locorégionaux en achevant leur maturation. Elles induisent alors une réponse immunitaire cellulaire en interagissant avec les lymphocytes T. Une réponse B spécifique est également mise en place avec l'aide des lymphocytes Th1.

Dans l'hypersensibilité de type I, il existe une production préférentielle d'IgE par les plasmocytes résultant de cette activation B. Cette production excessive d'IgE est liée à un environnement particulier en cytokines :

- ✓ Riche en IL-4, IL-5 et IL-13 (on parle d'hyperpolarisation Th2),
- ✓ Présentant un déficit relatif en IL-10, et en TGFβ (défaut de Tregs),
- ✓ Déficitaire en interféron γ (défaut de polarisation Th1),

Ce profil particulier de production de cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) est par ailleurs responsable d'une augmentation du nombre de mastocytes, de basophiles et d'éosinophiles dans les tissus ou le sang.

Les IgE produites sont présentes dans le sang circulant et dans les tissus, elles sont libres ou fixées à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. A la surface de ces cellules, les IgE sont fixées par leur fragment constant Fc à la sous-unité α du récepteur de forte affinité pour les IgE FcεRI, laissant la région variable Fab libre pour la reconnaissance de l'allergène correspondant. La très forte affinité du FcεRI pour les IgE explique que le taux circulant de ces dernières est en général faible car les cellules exprimant ce récepteur en captent la plus grande partie.

Les IgE persistent plusieurs mois à la surface des cellules mais seulement quelques jours sous forme libre dans le sang périphérique. Il existe aussi un récepteur de faible affinité pour les IgE, FcεRII ou CD23. Comme les autres récepteurs à Fc de faible affinité, et à l'inverse de FcεRI, il ne lie pas les IgE tant que celles-ci ne sont pas couplées à leur allergène. En d'autres termes, CD23 lie des IgE déjà engagées dans des complexes immuns IgE-allergène. FcεRI et CD23 diffèrent par plusieurs points. L'expression cellulaire de CD23 étant beaucoup plus large que celle de FcεRI, le rôle de ces récepteurs de basse affinité est non négligeable.

L'ensemble des processus décrits jusqu'ici correspond à la phase d'immunisation, ou réponse immune primaire, appelée sensibilisation dans le cas de l'allergie, aboutissant à la production d'IgE contre un antigène donné. La production d'IgE vis-à-vis d'une protéine donnée est polyclonale. La phase de sensibilisation peut durer de quelques semaines à quelques années [240].

➤ **Phase effectrice :**

La phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate dépendante des IgE est surtout l'apanage des mastocytes. Dans certains cas, les polynucléaires basophiles peuvent également jouer ce rôle. La fonction la plus importante des mastocytes en pathologie est la phase effectrice de la réponse allergique.

Après la sensibilisation décrite dans le paragraphe précédent, en cas de nouveau contact avec l'allergène, la reconnaissance du même allergène par les IgE portées par les FcεRI à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles, conduit à l'activation en cascade de ces cellules. Cette activation nécessite que l'allergène soit multivalent ou au moins divalent, permettant de relier entre elles deux IgE adjacentes. On appelle ce phénomène le « pontage » ou l'agrégation des IgE par l'allergène. Le FcεRI, exprimé par les mastocytes et les basophiles sous forme de tétramère $\alpha\beta\gamma_2$, dispose en effet de motifs ITAM (*Immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) couplés aux tyrosine-kinases *lyn* et *syk*, et, lorsqu'il y a un pontage, un signal d'activation est transmis à la cellule par la voie de la protéine kinase C. Rapidement amplifié, ce signal provoque la migration des granulations sécrétoires vers la membrane plasmique et l'exocytose du contenu granulaire dans le milieu extracellulaire. Le

phénomène d'exocytose mastocytaire est rapide et brutal, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate. Le couple IgE FcεRI à la surface de la cellule la rend prête à dégranuler brutalement lors d'un nouveau contact avec l'allergène.

Les granulations sécrétoires contiennent les nombreux médiateurs préformés de la phase immédiate : amines vasoactives (histamine principalement), protéoglycanes, polypeptides, enzymes lysosomales, chémokines et cytokines. Elles sont très grosses, avec des diamètres compris entre 500 nm et 1 µm, et de ce fait faciles à distinguer des petites vésicules de sécrétion des cytokines qui ne dépassent pas 80 nm. La formation des granulations sécrétoires, également appelées « lysosomes sécrétoires », nécessite la coopération des voies endocytique et sécrétoire, avec la particularité biochimique d'une importante synthèse de protéoglycanes et notamment de l'héparine, qui stabilisent et protègent le contenu granulaire. Un mastocyte peut libérer en une fois jusqu'à 100% du contenu de ses granulations sécrétoires et participer à de multiples épisodes de dégranulation, avec un temps de régénération des granulations de 72 heures. Ceci explique la nécessité de respecter un certain délai entre la survenue d'un épisode allergique et la réalisation de tests *in vivo* (tests cutanés) ou *ex vivo* (mesure de l'activation des basophiles) pour déterminer l'étiologie de cet épisode.

Lors de l'exocytose du contenu granulaire, l'histamine diffuse à travers les tissus pour se lier à ses récepteurs et provoquer une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire (conséquences cliniques : urticaire, œdème des tissus profonds, insuffisance circulatoire allant jusqu'au choc), un bronchospasme (conséquence : crise d'asthme), une hypersécrétion de mucus bronchique. Les protéases libérées, comme la tryptase, la NOSynthase, la bêta hexosaminidase, initient l'inflammation et la dégradation tissulaire locales.

Les chémokines attirent et activent les leucocytes, effet complété par celui des cytokines préformées TNF-α et IL-4, dont le relargage oriente dès le début une nouvelle réponse immunitaire locale vers le bras Th2.

La phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate comprend une seconde étape après cette phase immédiate. L'activation mastocytaire par stimulation du FcεRI conduit en effet non seulement à l'exocytose rapide du contenu granulaire, mais aussi à la production différée de médiateurs néoformés. Ce sont des médiateurs lipidiques dérivés des phospholipides de la membrane des granulations qui contenaient les médiateurs préformés, des cytokines et des facteurs de croissance résultant de l'induction de la transcription et de la traduction.

L'élévation de la concentration de Ca²⁺ intracellulaire au cours de la signalisation active la phospholipase A₂ cytosolique, qui libère de l'acide arachidonique et de la lysophosphatidylcholine à partir des phospholipides membranaires. L'acide arachidonique est le substrat de cyclooxygénases et de peroxydases, ce qui induit la production de prostaglandines (prostaglandine D₂), et de la 5-lipoxygénases qui conduisent à la production de leucotriènes (leucotriènes B₄, C₄). La lysophosphatidylcholine est le précurseur du Platelet Activator Factor, PAF. Les médiateurs lipidiques sont de puissants chémoattractants leucocytaires, mais aussi des agents bronchoconstricteurs, algogènes ou pro inflammatoires (figure 16). La synthèse et le relargage des médiateurs lipidiques ont lieu environ six heures après la dégranulation. Douze à 24 heures plus tard, une dernière vague de médiateurs transcrits et synthétisés de novo, principalement des cytokines et des facteurs de croissance, est mesurable. Un large éventail de ces médiateurs peut être produit, mais la sécrétion est adaptée au type de stimulus reçu par le mastocyte et à son environnement [240].

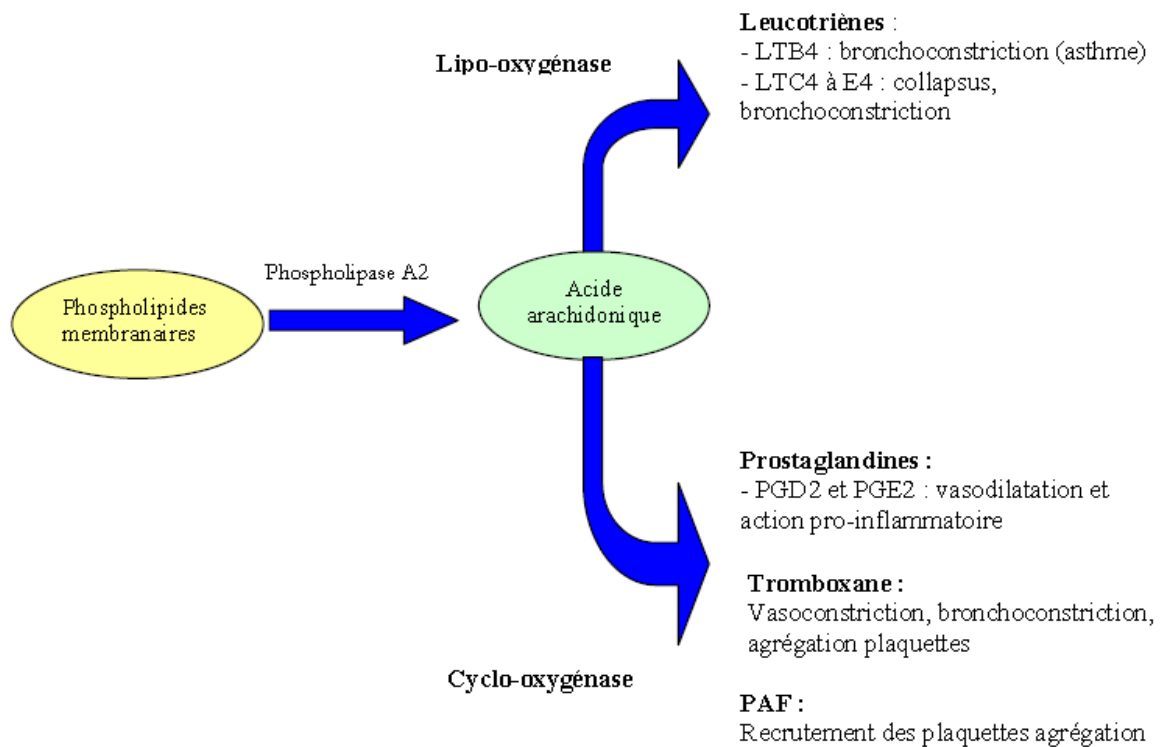


Figure 16 : synthèse de médiateurs lipidiques à partir de l'acide arachidonique [258].

Parmi les cytokines et facteurs de croissance mastocytaires néosynthétisés les plus importants, on retrouve des agents pro inflammatoires (IL-1, TNF-, IL-6), des cytokines impliquées dans l'orientation des réponses Th (IL-10, IL-4, IL-13), l'IL-5 qui favorise le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles, le Stem Cell Factor, principal facteur de croissance du mastocyte, le GM-CSF, facteur de croissance des cellules myéloïdes. Ensemble, ces médiateurs néoformés, sur un mode souvent autocrine, contribuent à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique avec remodelage tissulaire (exemples : remodelage bronchique dans l'asthme, remodelage de la muqueuse nasale dans la rhinite chronique). Le défaut de résolution est fréquent et conduit à l'apparition de lésions anatomiques irréversibles, autoentretenues.

Au total, la phase effectrice de l'hypersensibilité dépendante des IgE est déclenchée par l'activation du mastocyte par pontage antigénique des IgE portées par le FcεRI. Elle met en action une machinerie complexe de signalisation, conduisant à la libération de médiateurs préformés stockés dans les granules sécrétoires (phase immédiate) et à la néosynthèse de médiateurs lipidiques et protéiques (phase retardée) (Figures 16 et 17).

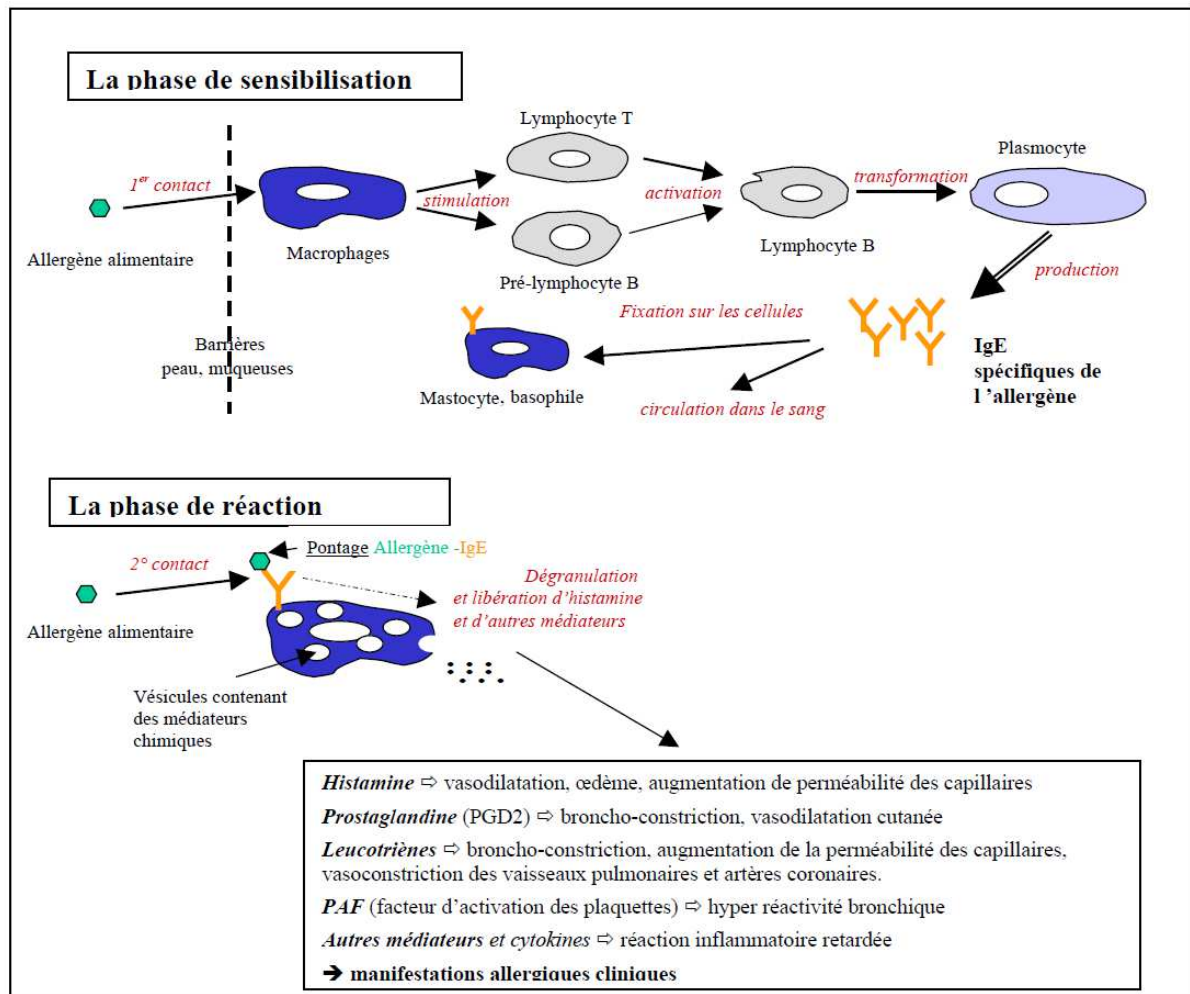


Figure 17 : Mécanismes de l'allergie IgE-dépendante [166].

a) Autres cellules et médiateurs impliqués dans l'hypersensibilité immédiate :

Aux côtés des mastocytes, de nombreuses autres cellules sont impliquées dans la physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate. Les polynucléaires éosinophiles (renfermant de nombreux médiateurs tels que l'ECP ou l'EDN à l'intérieur de leurs granules), neutrophiles et basophiles, attirés sur le site de la réaction grâce aux médiateurs solubles, pérennisent les lésions. Le rôle des basophiles pourrait être prépondérant dans l'orientation Th2 des réponses immunes dès le contact avec l'allergène [166].

b) Régulation de la réponse allergique :

Les IgE et leurs récepteurs ainsi que certaines cellules du système immunitaire intestinal participent activement à la modulation du développement de la réponse allergique.

L'expression du FcεRI à la surface des mastocytes, des basophiles, des monocytes, des éosinophiles et des cellules dendritiques est plus importante chez des sujets atopiques que chez des sujets normaux [163]. Des études indiquent que les IgE peuvent réguler positivement le FcεRI à la surface des mastocytes, basophiles, monocytes et cellules dendritiques. La liaison IgE-récepteurs empêche la dégradation des récepteurs exprimés à la surface tout en maintenant la synthèse basale. Cette stabilisation des récepteurs résulte en une accumulation progressive des récepteurs à la surface de la cellule. Ce haut niveau d'expression entraîne une augmentation de la capacité des mastocytes à fixer un plus grand nombre d'IgE et donc à libérer plus de médiateurs de l'allergie. Chez l'homme, l'IL-4, peut induire l'expression de la sous-unité α du FcεRI par les mastocytes et les CPA [167]. Mais inversement, l'IL-10 diminue l'expression de ce récepteur et ainsi diminue les symptômes de l'allergie.

D'autre part, il existe une régulation réciproque négative entre les LTh1 et les LTh2.

L'IFN-γ inhibe la prolifération des cellules Th2, à l'inverse, l'IL-4 et l'IL-10 produites par les lymphocytes Th2 inhibent la synthèse des cytokines par les cellules Th1.

Dans le cas de l'allergie alimentaire, plusieurs types cellulaires régulent l'orientation vers la tolérance orale ou l'hypersensibilité.

Les cellules aux propriétés régulatrices regroupent les cellules Th3 productrices de TGF-β, les cellules Tr1 productrices d'IL-10, les cellules Treg (FoxP3+), et les cellules T Natural Killer

(NKT). Les Treg agissent sur les deux phases de la réaction allergique. Elles diminuent la capacité des cellules dendritiques à recruter les cellules Th1, Th2, ou Th17, tout en favorisant le développement de cellules dendritiques ayant un phénotype tolérogénique. Elles sont également capables d'inhiber l'activation des cellules Th2 spécifiques de l'allergène, limitant ainsi la production de cytokines de type Th2 impliquées dans la réaction allergique ainsi que la production d'IgE spécifiques de l'allergène. De plus ces cellules peuvent altérer la dégranulation des mastocytes grâce à la production d'IL-10 et TGF- β et par contact cellule-cellule. Elles ont aussi été décrites comme pouvant diminuer l'expression du récepteur Fc aux IgE sur les mastocytes ce qui réduit leur capacité à dégranuler et à induire des réponses cutanées.

Les lymphocytes T Natural killer (NKT) forment une population hétérogène de lymphocyte T, portant le marqueur NK161 (ou CD161). Il existe plusieurs sous-types avec des caractéristiques fonctionnelles distinctes. Parmi ces différents sous-types, les cellules NKT invariantes (iNKT) sont les plus nombreuses et les mieux décrites chez l'homme et chez la souris. Les cellules iNKT peuvent reconnaître des glycolipides et sécréter une fois activées, des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-4 ou IL-13. Elles sont impliquées dans la sévérité de l'asthme allergique expérimentale. En effet, les résultats d'une étude montrent que ces cellules sont nécessaires à l'inflammation pulmonaire et à l'hyperréactivité broncho-pulmonaire dans un modèle d'asthme allergique induit par l'ovalbumine chez la souris. Une autre étude montre qu'un traitement avec un glycolipide, l' α -Galactosylcéramide (α -GalCer) qui agit spécifiquement sur ces cellules peut modifier l'orientation du profil de cytokines sécrétées vers un profil pro-Th1 (producteur d'IFN- γ) et donc diminuer les symptômes de l'asthme. Chez l'homme, des résultats ont montrés que le taux de cellules iNKT était augmenté dans les poumons des enfants adultes et asthmatiques. Une étude réalisée chez la souris a cependant observé que la diminution des lymphocytes iNKT est associée à l'augmentation des symptômes de l'allergie expérimentale aux protéines du lait de vache [169].

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ forment une petite sous population de cellules T avec un TCR particulier composé d'une chaîne γ et d'une chaîne δ . Elles sont très présentes parmi la population des lymphocytes intra-épithéliaux de l'intestin. Selon les données extraites de la revue de Untersmayr [150], ces cellules seraient impliquées dans l'induction de la tolérance orale, mais auraient d'autre part, la capacité de produire des cytokines de type Th2 comme l'IL-13 qui favorisent la production d'IgE et l'inflammation allergique. Elles sont en effet capables de reconnaître des antigènes intacts grâce à leur TCR particulier, sans présentation *via* les molécules du CMH ce qui contribue au développement de réponse de type Th2 en présence d'allergènes alimentaires au niveau des muqueuses. Ce type de lymphocytes peut également être impliqué dans l'induction de la tolérance orale.

La plupart des lymphocytes T CD8⁺ reconnaissent des antigènes via le CMH de classe I. Les autres sont impliqués dans la protection de l'hôte contre les affections virales et dans les réactions du greffon contre l'hôte. Ces lymphocytes jouent un rôle important dans le contrôle du système immunitaire. Chez les animaux tolérés de façon expérimentale aux caséines, ces cellules produisent des quantités importantes de TGF- β comparées à celles des animaux témoins. Une étude récente a décrit le rôle de ces cellules dans la diminution de l'inflammation pulmonaire provoquée par la sensibilisation expérimentale à l'ovalbumine. Dans cette étude, les cellules CD8⁺ exercent leur action régulatrice en présence d'IFN- γ . L'absence de cette cytokine induit une potentialisation de l'inflammation par les cellules CD8⁺ [170].

c) Facteurs intervenant dans la physiopathologie de l'allergie

Véritable problème de santé publique, les allergies alimentaires peuvent être graves, voire mortelles. Leur augmentation est patente dans la population adulte et particulièrement chez les enfants. Les facteurs de risques associés au développement des allergies alimentaires sont néanmoins multiples, et peuvent se diviser en facteurs spécifiques à l'individu et en facteurs liés à l'environnement.

e-1) Les facteurs liés à l'individu :

❖ Facteur génétique :

Les études de la transmission des parents aux enfants montrent que, pour un enfant, le risque d'être atopique est respectivement de l'ordre de 9 à 18%, 25 à 40%, et 50 à 70% lorsque aucun, un seul ou les deux parents sont allergiques.

❖ Sexe :

Il semble que les garçons montrent un risque d'atopie plus élevé envers les acariens, le pollen de graminées, l'allergène de l'épithélium du chat, ainsi que pour le développement de l'asthme. L'allergie alimentaire apparaît dans les trois quarts des cas avant l'âge de 15 ans. Le sexe ratio est de 1,7/1 garçons/filles [171], proportion également rencontrée pour les autres manifestations allergiques chez l'enfant.

L'allergie au lait de vache chez l'enfant semble toucher les deux sexes, et à l'opposé, chez l'adulte, elle concerne essentiellement les femmes (91,2% dans l'étude de [172]). Chez l'adulte, des taux plus élevés d'IgE totales et spécifiques de différents allergènes ont été enregistrés chez l'homme [173].

❖ Age :

Les allergies alimentaires apparaissent au début de la vie, notamment chez les enfants ayant un terrain atopique. En générale, les taux d'IgE sont très élevés dans l'enfance et diminuent rapidement entre 10 et 30 ans [174]. Ainsi, les allergies alimentaires présentent une prévalence très élevée avant l'âge de deux ans. Dans le cas de l'allergie au lait de vache, la consommation précoce de cet aliment, conduit à une sensibilisation durable et à de forts risques de développement d'une allergie alimentaire chez les enfants atopiques [175]. Ceci est dû au fait que l'antigène est administré à un enfant dont la barrière intestinale n'est pas mature, et dont le système immunitaire est essentiellement orienté vers une réponse de type Th2. La perméabilité intestinale est à son maximum pendant les 3 à 4 jours après la naissance, puis diminue avec l'âge, aussi bien chez les enfants atopiques que les non atopiques [176].

e-2) Les facteurs liés à l'environnement :

❖ Exposition aux allergènes :

Présente plus de risques de développer des allergies alimentaires et de l'asthme. Il s'agit en effet d'enfants exposés très tôt aux allergènes comme c'est le cas pour le lait de vache, mais aussi pour la moutarde contenue dans les petits pots et les plats préparés pour les nourrissons et utilisés avant l'âge de 3 ans. Il en est de même pour le poisson et les fruits de mer dans certaines contrées.

❖ Pollution et tabagisme passif :

La pollution et le tabagisme passif sont des facteurs aggravant le phénomène allergique. Ils agissent comme des adjuvants de la réponse allergique. La pollution a des effets directs sur les cellules B via les hydrocarbures aromatiques, conduisant à une augmentation de la réponse IgE. Le tabagisme passif quant à lui augmente la prévalence d'une respiration asthmatique chez l'enfant, et conduit à une augmentation des concentrations d'IgE totales chez l'adulte [172].

❖ Alimentation :

L'alimentation joue un rôle primordial dans le développement correct du système immunitaire. En effet, une alimentation inadaptée, aboutit à une détérioration du système immunitaire. Le lait maternel apparaît en effet comme l'aliment idéal pour les nourrissons car il est parfaitement adapté à sa physiologie. Il apporte quantitativement et qualitativement tous les nutriments nécessaires pour le développement des nouveaux nés sans risque de carence ni de surcharge. Bien qu'il existe dans le lait maternel des allergènes alimentaires, il contient également des facteurs de croissance qui facilitent la maturation de la muqueuse intestinale et des anticorps IgA sécrétoires qui contribuent à diminuer la présence de ces allergènes dans le lait maternel. Il semble que l'effet protecteur du lait soit réel mais transitoire jusqu'à 18 mois. À 2 ans seulement et dans certains cas exceptionnels, des quantités infimes d'allergènes présents dans le lait peuvent déclencher une sensibilisation. Le passage possible des allergènes dans le lait maternel ne remettrait pas en cause son effet protecteur. L'exposition précoce des nourrissons à une plus grande variété d'allergènes est un facteur supplémentaire à

prendre en considération pour expliquer l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires en France et ailleurs dans le monde [177].

❖ **Infection :**

Lors d'une infection virale, le taux des IgE est augmenté chez l'enfant et chez l'adulte. En revanche, les infections bactériennes, peuvent prévenir une sensibilisation allergique. En parallèle, les réactions atopiques sont beaucoup plus fréquentes dans les pays développés que dans les pays en voie de développement où la prévalence des infections bactériennes est plus importante. Différentes observations, tant chez l'homme que chez les modèles animaux [178, 179] semblent montrer que la réduction des infections bactériennes peut contribuer à l'augmentation de la sévérité et de la prévalence des atopies chez l'homme, en modifiant l'équilibre de la balance Th1/Th2.

❖ **Hygiène :**

L'amélioration de l'hygiène dans les sociétés des pays développés peut conduire l'évolution du système immunitaire de l'enfant vers un profil de type Th2 associé à des réactions immunitaires IgE dépendantes. Le développement récent des allergies alimentaires pourrait être ainsi lié à la baisse des infections intestinales chez l'enfant qui empêcherait le système immunitaire de s'orienter vers des réponses cellulaires de type Th1, moins impliquées dans les réactions allergiques [180].

3.3 Diagnostic de l'allergie alimentaire :

A. Symptomatologie et différentiel :

Introduction

L'allergie alimentaire relève d'un mécanisme immunologique en rapport le plus souvent avec une hypersensibilité immédiate. L'établissement du diagnostic repose sur une démarche rigoureuse avec interrogatoire et examen clinique et pratique de tests cutanés et biologiques voire réalisation d'un test de réintroduction de l'allergène éventuel en milieu hospitalier. Dans certains cas, l'allergologue est confronté à des situations cliniques mimant une allergie alimentaire mais qui ne répond pas à un mécanisme immunologique d'hypersensibilité

immédiate. Ainsi, les principaux diagnostics différentiels en allergie alimentaire correspondent à des tableaux cliniques variés (urticaire, anaphylaxie, asthme, troubles digestifs) (Tableau 5) évocateurs d'allergie alimentaire sans sensibilisation IgE envers l'aliment suspecté. Ayant écarté une authentique allergie alimentaire, le clinicien retiendra un des diagnostics différentiels qui résulte soit d'un diagnostic d'élimination soit d'une analyse des éléments déclenchants et circonstanciels.

A-1. Urticaire aiguë et/ou récidivante

L'urticaire (du latin *urtica*, ortie) se réfère à des papules pouvant confluer en placards bien délimités, pâles, sur fond d'érythème, pouvant changer de localisation ou non, associées à un prurit. Les lésions d'urticaire disparaissent sans laisser de traces (figures 19 et 20).

L'urticaire peut ne durer que quelques jours, on parle alors d'urticaire aiguë, extrêmement banale. En cas de crises très espacées l'urticaire est dite récidivante. Si elle est presque quotidienne et dure plus de 6 semaines il s'agit, par convention, d'une urticaire chronique. Celle-ci est presque toujours bénigne et bien que les poussées soient impressionnantes, les lésions sont réversibles et sans gravité. Les formes aiguës ou récidivantes peuvent, elles, s'accompagner de choc anaphylactique, mais les cas sont exceptionnels.

Cette situation clinique occupe une place importante dans le diagnostic différentiel d'une allergie alimentaire et s'intègre dans le cadre des fausses allergies alimentaires ou pseudo-allergies alimentaires décrites pour la première fois il y a plus de 30 ans [181]. Il y a mise en jeu des mêmes médiateurs que dans l'allergie alimentaire mais dont la libération ne relève pas d'une hypersensibilité spécifique. Ainsi, l'apport excessif exogène d'amines biogènes issues de la décarboxylation d'acides aminés comme l'histamine ou la tyramine retiendra notre attention même si d'autres amines biogènes seraient à considérer (putrécine, cadavérine, phényléthylamine). D'autres mécanismes peuvent être envisagés comme, d'une part, une histamino-libération non spécifique par les mastocytes et les polynucléaires basophiles et, d'autre part, une synthèse d'histamine endogène [182].

A-1.1. Urticaire induite par un apport excessif d’histamine exogène ou par histamino-libération :

L’urticaire est liée à l’ingestion d’aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs. Physiologiquement, l’organisme est protégé vis-à-vis de l’histamine introduite par voie digestive grâce au pouvoir histamino-péxiq ue des sucs digestifs et du glycocalix, à la barrière digestive constituée de l’épithélium et enfin grâce aux enzymes catabolisant l’histamine, dont la principale est la diamine oxydase (DAO). L’histamine passée dans la circulation systémique est dégradée par l’histamine méthyltransférase principalement d’origine hépatique [182].

Chez un sujet prédisposé ayant un seuil de tolérance abaissé, l’urticaire peut survenir après ingestion d’aliments naturellement riches en histamine ou secondairement enrichis par un processus de fermentation transformant l’histidine en histamine. L’histamine n’est pas détruite par la cuisson. Les aliments riches en histamine sont : la tomate, les épinards, le foie de porc, le saucisson sec, les poissons comme le thon et le saumon, les conserves d’anchois et de harengs fumés, les fromages fermentés, la choucroute. Inversement, les aliments pauvres en histamine se retrouvent dans les poissons surgelés, les mollusques et crustacés frais, les laits et produits dérivés à l’état frais, jus de fruits, tous les légumes sauf les tomates et les épinards [183].

Les fraises, le chocolat, le blanc d’œuf, les tomates, l’ananas et la papaye sont identifiés comme étant histamino-libérateurs [183].

A-1.2. Facteurs prédisposants favorisant l’apparition d’une urticaire de mécanisme histaminique :

De tels facteurs peuvent être identifiés lors de diverses circonstances comme :

- la compétition avec d’autres amines biogènes : d’autres amines biogènes comme la cadavérine et la putrécine présentes dans certains aliments (poissons, vins, gibiers) sont susceptibles de potentialiser l’urticaire par compétition du pouvoir histaminopéxiq ue des sucs intestinaux et de l’activité de la DAO ;

- l'augmentation de la perméabilité digestive : elle est secondaire à la prise d'alcool, d'épices, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- la baisse de l'activité enzymatique de la DAO : la DAO peut être inhibée par certains médicaments comme les curares, les antibiotiques (acide clavulinique, céfuroxime, imipénem, isoniazide, métronidazole, pentamidine), les mucolytiques (ambroxol, acétylcystéine), les antipaludéens (chloroquine, amodiaquine) et les substances comme la dihydralazine, la propafénone, le vérapamil, la dobutamine, l'aminophylline, la salazosulfapyridine [184];
- la synthèse endogène d'amines biogènes : l'histamine peut être synthétisée par la flore colique et ce d'autant qu'il existe une colopathie de fermentation due à la consommation excessive de féculents (pommes de terre, légumes secs, pain, pâtes et pâtisserie). De plus, les acides organiques libérés par cette flore de fermentation altèrent la perméabilité intestinale ce qui a pour conséquence d'augmenter le passage systémique de l'histamine.

A-1.3. Urticaire induite par la tyramine :

La tyramine est un sympathico-mimétique puissant et peut également stimuler la libération d'autres médiateurs comme l'histamine. La consommation d'aliments riches en tyramine comme le chocolat, les conserves de poissons, le gibier, la levure de bière, le gruyère et le brie peut être responsable d'urticaire, de céphalées [182].

L'établissement du diagnostic d'une pseudo-allergie alimentaire ne repose pas sur des critères absolus mais en revanche résulte de l'élimination d'une allergie et de l'identification des circonstances déchainantes semblables bien souvent récidivantes.

A-2. Anaphylaxie :

L'anaphylaxie peut se définir comme étant une réaction allergique sévère d'installation rapide pouvant causer la mort [185]. Le tableau clinique associe diversement des symptômes cutanés (urticaire, angio-œdème) (figures 18, 19 et 20), cardiovasculaires (tachycardie, baisse plus ou moins importante de la tension artérielle), respiratoires (dyspnée, toux, asthme) et digestifs

(douleurs abdominales, vomissements, diarrhée). En l'absence de mécanisme immunologique démontré, le diagnostic d'anaphylaxie non allergique est retenu [186].

Devant un tableau d'anaphylaxie supposée alimentaire, trois tableaux cliniques différentiels peuvent être évoqués : les mastocytoses, la scombroidose, l'anisakiase.

A-2.1. Les mastocytoses :

Les mastocytoses regroupent des affections hétérogènes caractérisées par une prolifération et une accumulation de mastocytes dans les différents tissus. C'est une maladie rare souvent non diagnostiquée par méconnaissance. La physiopathologie résulte de mutations ponctuelles du récepteur membranaire du mastocyte (c-kit ou CD 117) à une cytokine *stem cell factor* (CSF) induisant son autoactivation par absence de ligand. Chez l'enfant, les formes sont plutôt cutanées et d'évolution bénigne et spontanément résolutive à la puberté.

Les manifestations cliniques reflètent soit l'infiltration tissulaire par les mastocytes (atteinte cutanée avec l'urticaire pigmentaire, atteinte ostéoméduillaire, hépatique et digestive) soit la libération paroxystique des médiateurs contenus dans les mastocytes.

Ainsi, le patient peut présenter des « crises » pouvant durer 15 à 30 minutes et marquées par un flush plus ou moins généralisé prurigineux associé éventuellement à une urticaire. D'autres symptômes peuvent compléter le tableau clinique : céphalées, tachycardie, précordialgies, impression vertigineuse, dyspnée, bronchospasme, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension plus ou moins intense susceptible de conduire à une syncope voire au décès [187].

Les facteurs déclenchants sont variés et désormais identifiés :

- les expositions à des stimuli : variations thermiques (bains), émotions, exercice physique, piqure d'insectes ;
- la consommation d'aliments riches en histamine et histamino-libérateurs (cf. urticaire) ;

- la prise de certains médicaments : aspirine, AINS, bêtabloquants, IEC, vancomycine, quinolones, codéine, morphiniques, produits de contraste iodés, certains curares comme l'atracurium et le mivacurium...

Le diagnostic est suspecté devant les circonstances variées des facteurs déclenchants des crises. On retrouve des lésions cutanées d'urticaire pigmentaire caractérisée par des macules brunâtres, arrondies ou ovalaires, fixes prédominant sur le tronc et qui deviennent prurigineuses et œdémateuses après frottement (signe de Darier). D'autres manifestations cutanées ont été décrites.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une lésion cutanée avec mise en évidence d'une infiltration par des mastocytes. La biopsie sera effectuée de préférence sans anesthésie locale afin de limiter la dégranulation mastocytaire. Le dosage de la tryptase plasmatique en dehors de tout accès paroxystique est élevé ($> 20 \mu\text{g/ml}$) [187].

Dès lors que le diagnostic de mastocytose est confirmé, une prise en charge spécialisée s'impose afin de poursuivre le bilan, d'évaluer et de classer la maladie et de proposer le cas échéant une thérapeutique dont certaines sont en cours d'évaluation.

A-2.2. La scombroidose :

Il s'agit d'une intoxication histaminique après consommation d'un poisson dont la chair contient une grande quantité d'histamine. Cette quantité aussi importante est produite par des bactéries qui prolifèrent suite à une rupture de la chaîne du froid. Les poissons concernés peuvent être des poissons scombroides comme le thon ou le maquereau mais également d'autres espèces comme la dorade, l'espadon, la sériole ou la sardine ...

Les manifestations cliniques, sont celles d'un choc histaminique. Ainsi, au bout de quelques minutes voire au plus tard deux heures après l'ingestion d'un poisson contaminé, surviennent des bouffées de chaleur voire flush et urticaire, céphalées, brûlures buccopharyngées, nausées, vomissements, diarrhées et tachycardie. Plus rarement le tableau est plus sévère avec bronchospasme et hypotension. L'évolution est généralement favorable dans les 24 heures soit spontanément soit après un traitement antihistaminique [190].

Le diagnostic est avant tout clinique ; il doit être évoqué dans de telles circonstances et peut être confirmé par le dosage de l'histamine dans le poisson incriminé qui sera alors immédiatement congelé. Ainsi, des concentrations supérieures de 10 à 20 mg/100 g exposent déjà au risque de scombroidose. Inversement, des valeurs inférieures à 5 mg/100 g de poisson sont acceptables pour la FDA [188].

A-2.3. L'anisakiase :

L'Anisakis simplex est un nématode responsable d'une parasitose qui infeste fréquemment les poissons de mer (hareng, saumon, maquereau, merlan). L'infection de l'homme se fait par consommation d'une chair de poisson insuffisamment congelée ou insuffisamment cuite et dans certains cas, il y a sensibilisation IgE dépendante. Après nouvelle consommation d'un poisson parasité, le patient va présenter une urticaire et/ou un angio-œdème voire une véritable anaphylaxie. Parmi la population consommant plus du poisson comme (Espagne, Japon) une certaine frange est sensibilisée à *Anisakis* sans pertinence clinique [191].

Le diagnostic est évoqué devant des manifestations cliniques d'hypersensibilité immédiate survenant suite à la consommation de poisson sans qu'il soit retrouvé une allergie au poisson ou une histamino-libération non spécifique.

Le diagnostic repose sur la pratique des *prick-tests* avec l'allergène, par la recherche d'IgE spécifiques circulantes et pour certains auteurs par tests de provocation par ingestion de l'allergène d'*Anisakis* [191].

A-3. Asthme :

Les manifestations respiratoires à type d'asthme se voient généralement chez les intolérants aux métabisulfites, agents antioxydants, très utilisés dans l'industrie alimentaire (E220 à E227) et pharmaceutique. Ils sont présents dans l'alimentation naturellement ou après adjonction ; en effet, des taux plus ou moins élevés de sulfites se retrouvent dans les vins, la bière, le cidre, les pommes de terre épluchées sous vide, la moutarde, les fruits et légumes secs, les poissons et autres produits de la pêche séchés [190 ; 191].

Après ingestion, les métabisulfites libèrent de l'anhydride sulfureux en milieu acide (estomac). Celui-ci inhalé entraîne un réflexe vagal lié à la stimulation des récepteurs

épithéliaux provoquant chez certains asthmatiques un bronchospasme immédiat. Un mécanisme IgE dépendant est exceptionnel [192].

Une intolérance aux métabisulfites peut être suspectée devant l'apparition d'un syndrome d'hyperréactivité nasale, d'un larmoiement oculaire, d'une toux ou d'une crise d'asthme apparaissant chez un patient ingérant des boissons riches en sulfites ou des aliments en contenant. Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'un test de réintroduction réaliste en milieu hospitalier [193].

Les métabisulfites relèvent d'un étiquetage obligatoire tant pour les médicaments que pour les aliments.

A-4. Troubles digestifs et fausses allergies alimentaires :

Les troubles digestifs sont rarement isolés en cas d'allergie alimentaire. Face à une allergie alimentaire où le lait et le blé sont suspectés, il convient alors d'écarter respectivement une intolérance au lactose et une maladie cœliaque.

A-4.1. Intolérance au lactose :

Le lactose est le principal glucide contenu dans le lait des mammifères (5 % dans le lait de vache). C'est un disaccharide formé d'un monomère de galactose et d'un monomère de glucose dont l'absorption intestinale nécessite une hydrolyse préalable par une galactosidase (la lactase) présente dans les entérocytes de la bordure en brosse [194 ; 195].

En cas de déficit en lactase, le lactose reste dans la lumière intestinale et en raison de son pouvoir osmotique et de sa métabolisation par les bactéries coliques, l'intolérance au lactose se manifeste cliniquement par des flatulences, des douleurs abdominales, des diarrhées après consommation de lait ou de produits dérivés [194].

Le déficit en lactase peut être secondaire à une pathologie intestinale comme une diarrhée infectieuse virale ou bactérienne, une infection parasitaire, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin... De plus, en cas d'allergie alimentaire, il peut résulter une intolérance secondaire au lactose qu'il convient de ne pas prendre à tort pour une allergie au lait.

Enfin, le déficit en lactase peut être primaire ; en effet après le sevrage vers deux à trois ans, il est observé une diminution de l'activité de la lactase due à une réduction d'expression du gène la codant. Cette situation est la plus fréquemment observée dans le monde de telle sorte que 70 % de la population mondiale présente un déficit en lactase et dépasse même 90 % parmi la population africaine et asiatique. Inversement, l'intolérance au lactose affecte seulement 5 à 10 % de la population européenne car il y a eu une mutation du gène permettant la persistance de l'activité de la lactase [194].

Le diagnostic de l'intolérance au lactose peut être porté grâce au « test de l'hydrogène expiré » qui consiste à mesurer l'hydrogène dans l'air expiré après charge digestive en lactose qui résulte de sa métabolisation par la flore colique. Plus simple, est l'introduction de lait sans lactose bien supportée contrairement à du lait qui en contient.

A-4.2. Intolérance au gluten :

La maladie cœliaque est due à une intolérance au gluten responsable d'une atrophie villositaire générant un syndrome de malabsorption et des complications lésionnelles à long terme. Les formes cliniques typiques avec diarrhée chronique et conséquences nutritionnelles ne posent guère de problèmes diagnostiques chez l'enfant et l'adulte. En revanche, les formes atypiques avec constipation ne doivent pas être méconnues tout comme les formes paucisymptomatiques et d'apparition tardive : 25 % des intolérances au gluten sont diagnostiquées après 60 ans. Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique d'une biopsie intestinale. Elle peut bénéficier du dosage des anticorps anti-endomysium, des anticorps anti-transglutaminase et des anticorps antigliadine [196 ; 197].

❖ Conclusion

Les situations cliniques à évoquer dans le cadre d'un diagnostic différentiel d'une allergie alimentaire sont variées. Elles doivent être parfaitement connues afin qu'elles puissent faire partie intégrante de la démarche diagnostique en cas d'allergie supposée alimentaire. Ainsi, la conduite à tenir et les conseils prodigués au patient ne seront alors que plus appropriés.

B. Diagnostic de l'allergie alimentaire vraie :

Une fois le diagnostic différentiel est posé et que les autres pistes sont écartées, l'allergologue se focalisera sur l'allergie alimentaire à différents niveaux dont le premier est de faire le lien entre les manifestations et un type d'allergène.

B-1. Symptomatologie clinique :

Les manifestations allergiques secondaires à la prise d'aliments sont très diverses et en aucun cas spécifiques. Elles peuvent intéresser tous les organes et diffèrent selon le mécanisme impliqué.

1-1) Les réactions généralisées (dites anaphylactiques) :

Ces manifestations mettent en œuvre des réactions d'hypersensibilité immédiate de type I et sont graves avec risque vital. Les premiers signes cliniques peuvent concerner initialement un territoire particulier (la sphère oro-pharyngée par exemple) puis les symptômes subséquents peuvent intéresser tous les organes avec une prédilection pour les appareils respiratoires et cardio-vasculaires. Le spasme bronchique associé à un état de choc cardiovasculaire (vasodilatation et collapsus) représente la symptomatologie la plus grave ; on parle alors de « **choc anaphylactique** ».

- **Manifestations :**

Pontage Allergène -IgE

Ces manifestations sont classiquement de survenue brutale et se produisent souvent dans les minutes qui suivent l'ingestion de l'aliment même si, parfois, elles peuvent apparaître au bout de quelques heures. En règle générale, la persistance de la symptomatologie n'excède pas 24 heures [202].

L'anaphylaxie induite par l'exercice physique est une forme particulière de réaction généralisée survenant lors de l'ingestion de l'aliment vis-à-vis duquel le patient est sensibilisé sans que l'effort ou l'ingestion de l'aliment en cause ne déclenchent à eux seuls les symptômes [201].

1-2) Les manifestations oro-pharyngées :

Les symptômes, avec les manifestations gastro-intestinales sont les plus fréquents.

Elles vont du simple **œdème des lèvres** au « **syndrome oral de Lessof** » qui associe un prurit labial et palatin, une sensation de striction ou de gonflement oro-pharyngé, un œdème labial ou une urticaire de contiguïté pouvant se généraliser secondairement (figure 18).



Figure 18 : urticaire et angio-œdème du à une allergie alimentaire [259].

1-3) Les manifestations gastro-intestinales :

Elles sont variées. Ces manifestations digestives peuvent être des **épigastralgies**, des **nausées** et **vomissements**, des **douleurs abdominales** et/ou des **épisodes diarrhéiques**. L'œsophagite et la gastro-entérite à éosinophile sont des pathologies chroniques rares caractérisées par une

infiltration éosinophile de la muqueuse digestive. Il est admis que ce type de symptômes correspond à des réactions d'hypersensibilité de type I.

1-4) Les manifestations respiratoires :

L'allergie alimentaire peut toucher l'ensemble de l'arbre respiratoire. Les manifestations respiratoires sont cependant rarement isolées. La forme la plus classique, par ailleurs principal facteur de létalité, est l'**asthme bronchique**. Dans ce cas, il peut s'agir d'une simple crise ou au maximum d'un bronchospasme sévère au cours d'un choc anaphylactique [201].

Ces manifestations respiratoires correspondent généralement à des réactions d'hypersensibilité de type I dans la classification de Gell et Coombs.

1-5) Les manifestations cutanéomuqueuses :

Elles sont fréquentes et polymorphes.

L'**urticaire aiguë** est une manifestation cutanée fréquente ; elle est liée à un mécanisme IgE dépendant de type I.



Figure 19 : Urticaire : lésions circonscrites [259].



Figure 20: Urticaire aiguë [259].

La **dermatite atopique** (ou eczéma atopique) (figure 21), en particulier chez le nourrisson, est causée dans 30% à 80% des cas par une allergie alimentaire [199]. L'apparition ou l'aggravation de lésions d'eczéma après consommation de certains aliments, l'amélioration sous régime d'exclusion, la positivité des tests cutanés et des tests de provocation ainsi que la présence d'IgE spécifiques contre des allergènes alimentaires sont des arguments de poids en faveur d'une allergie alimentaire [201].

La dermatite atopique débute à tout âge mais le plus souvent entre le 2ème et le 4ème mois de vie. Son évolution est chronique et se fait par poussées. La symptomatologie varie d'une simple sécheresse cutanée avec lésions eczématiformes minimales aux formes sévères érythrodermiques (rougeur marquée généralisée et desquamation).



Figure 21 : Eczéma aigu du visage [259].

On citera également, l'urticaire de contact péribuccal, la dermatite herpétiforme et la vascularite leucocytoplasmique.

1-6) Autres manifestations :

Beaucoup plus rares et controversées, certaines situations cliniques ont été rattachées à une prise alimentaire. On peut citer les migraines, l'insomnie, le syndrome hyperkinétique de l'enfant....

On cite un exemple qui gagne sa place de plus en plus comme syndrome du à l'allergie alimentaire : **le syndrome d'allergie induit par le baiser (SAIB)** : le baiser affectueux ou « good night kiss » : Le syndrome d'allergie induite par le baiser (SAIB) constitue une modalité originale d'allergie par procuration. Sa fréquence, probablement sous-estimée, est assez mal connue puisque les évaluations la situent entre 1 et 10 % dans des populations d'individus suspects d'allergie alimentaire ou réellement atteint de cette affection. Les symptômes du SAIB, locaux ou régionaux, légers à modérés dans 70 % des cas, peuvent aussi s'avérer graves à type d'angio-œdème, de bronchospasme, de détresse respiratoire aiguë ou d'anaphylaxie. Il faut systématiquement rechercher un SAIB :

- ❖ chez les patients allergiques aux pollens et atteints d'un syndrome d'allergie orale aux fruits et aux légumes ;
- ❖ chez ceux qui ont une allergie alimentaire sévère à seuil réactogène faible (quel que soit l'allergène) ;
- ❖ au cours des anaphylaxies dites idiopathiques.

Le diagnostic, avant tout clinique, repose sur un interrogatoire soigneux : les symptômes apparaissent quelques minutes après le baiser. Le temps entre la consommation de l'allergène et le baiser est très variable, de quelques minutes à plus de deux heures. Tous les aliments peuvent être en cause, en particulier les fruits courants (pomme, kiwi), les fruits secs à coque (arachide, amande, noisette, noix exotiques), le poisson, les fruits de mer, l'œuf, le lait de vache (etc.). Tous les âges sont concernés par ce syndrome. Il faut bien informer les patients atteints de SAIB et leurs familles des risques encourus. Les symptômes, d'apparition rapide, en quelques minutes, sont le plus souvent locaux et/ou régionaux (70 % des cas) sont régressifs sous antihistaminiques H1, le plus souvent seuls, parfois associés aux corticoïdes

per os. Les manifestations systémiques à type de bronchospasme ou d'anaphylaxie (30 %) peuvent mettre en jeu le pronostic vital, ce qui a justifié l'appellation de « *kiss of death* ». Dans ces formes graves, il faut mettre en place des moyens préventifs (projet d'accueil individualisé en milieu scolaire, stylo d'adrénaline auto-injectable) [203].

Le type et la fréquence des réactions allergiques dues à des aliments ingérés sont cependant diversement appréciés par le clinicien en raison de grandes difficultés d'identification. En effet, tous les aliments peuvent être potentiellement allergisants, aussi bien l'aliment brut que l'un de ses produits de dégradation, ainsi qu'un de ses additifs. Ces difficultés d'identification sont d'autant plus importantes quand il existe des allergies croisées.

Tableau 5. Les principales réactions allergiques cliniques [198].

Type de réaction	Tableau clinique	Organe cible	Symptomatologie
Cutanées	Dermatite atopique	Peau	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions d'eczéma (mal limitées, érythémateuses) sur le visage, faces d'extension des muscles, siège, plis de flexion • Prurit
	Urticaire	Peau	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatose éruptive dues à un œdème dermique secondaire à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité capillaire. • Présence de papules roses, oedémateuses, prurigineuses
	Œdème de Quincke	Muqueuses	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatose due à un œdème hypodermique pouvant être fatal s'il touche la muqueuse pharyngo-laryngée. • Tuméfaction blanc rosé, non prurigineuse mais accompagnée d'une sensation de tension.
	Syndrome oral de Lessof	Muqueuse buccale	<ul style="list-style-type: none"> • Prurit et œdème labial, gingival, buccal, voire un œdème de la glotte.
	Rhinite	Muqueuse nasale	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruction et prurit nasal (inflammation de la muqueuse), toux et crise d'éternuement, conjonctivite.
Respiratoires	Asthme	Poumon	<ul style="list-style-type: none"> • Constriction bronchique conduisant à une gêne respiratoire, avec dyspnée sifflante due principalement à une libération d'histamine.
Systémiques	Choc anaphylactique		<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance circulatoire aiguë, provoquée par une vasodilatation primitive périphérique liée à la libération massive de médiateurs. • Mise en jeu du pronostic vital

B-2. Le diagnostic d'une allergie alimentaire :

Le diagnostic repose sur les éléments cliniques, sur l'identification des sensibilisations alimentaires et sur le diagnostic objectif de l'allergie par des tests de provocation orale.

L'examen clinique est important en particulier chez les nourrissons et les enfants. Il permet d'objectiver les symptômes décrits. Parallèlement on établit un questionnaire détaillé. Pour mettre en relation certains aliments avec la symptomatologie. La chronologie entre l'ingestion d'un aliment et l'apparition des symptômes, le détail de ces symptômes, leur constance avec les expositions successives au même aliment, sont tous des éléments importants à faire préciser par le patient. Parfois, le questionnaire seul permet d'établir le diagnostic, surtout dans les cas de réactions rapides de type anaphylactique, urticarien, et asthmatique. Cependant, une enquête alimentaire complémentaire, se révèle nécessaire. Le patient note alors tous les jours, l'ensemble de ses consommations, conserve les étiquettes correspondantes et décrit les réactions inhabituelles survenues dans le cadre d'un journal alimentaire pendant une période de une à deux semaines. Cette enquête permet de repérer les fausses allergies alimentaires ainsi que la consommation d'allergènes masqués. En fonction de ces renseignements, un régime d'éviction alimentaire est pratiqué, qui avant d'être la thérapie quasi exclusive de l'allergie alimentaire, fait partie des tests de diagnostic.

L'identification des sensibilisations alimentaires immédiate est démontrée par les tests cutanés et les tests biologiques. Avant ces examens de confirmation, la clinique garde une place importante : celle-ci passe par un interrogatoire avant d'arriver à un examen physique proprement dit.

À l'issue de cette étape sont programmés des tests cutanés (prick-tests) et une enquête alimentaire, régime d'éviction et des tests de provocation labiale et/ou orale.

Les examens biologiques sont importants et parfois la pierre angulaire du diagnostic.

2.1) Les éléments cliniques :

2-1.1. L'interrogatoire

Constitue la partie la plus importante de l'enquête allergologique proprement dite, minutieux et précis, il a pour objectif de déterminer le ou les aliments provoquant une réaction indésirable. Celui-ci porte généralement sur les conditions de survenue des réactions : aliments ingérés dans les 2 heures précédentes, activités physiques...

2-1.2. L'examen clinique

Il est important en particulier chez le nourrisson et l'enfant, permet d'effectuer un bilan de son état staturo-pondéral et de son comportement. L'examen de l'appareil cardio-pulmonaire est indispensable à la recherche de signes respiratoires, comme l'examen cutané recherchant eczéma et urticaire principalement.

2-1.3. Tests cutanés

Le *prick test* est la technique la plus utilisée. Une histoire clinique évocatrice d'allergie alimentaire conduit à la réalisation de tests cutanés à lecture immédiate. C'est la première étape du diagnostic allergologique qui, en cas de positivité, permettra de conclure à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate dépendant des IgE et conduira à d'autres investigations pour authentifier l'allergie alimentaire [243]. Les prick-tests sont considérés comme la méthode de référence en allergologie alimentaire. Ils mesurent la libération de l'histamine et des autres médiateurs préformés produits par les mastocytes après l'interaction allergène - IgE. Les intradermoréactions ne sont pas recommandées en raison d'un risque élevé de réactions systémiques et de réactions faussement positives par irritation non spécifique. Les tests épicutanés aux aliments pourraient représenter une technique d'avenir chez le nourrisson atteint de dermatite atopique. Néanmoins, l'absence de standardisation ne permet pas encore leur utilisation en routine.

Matériel utilisé

Le matériel utile à la réalisation des prick-tests alimentaires est décrit dans le tableau 6. En l'absence d'extraits commerciaux ou en cas de forte suspicion clinique et de négativité des prick-tests avec les extraits commerciaux, les prick-tests sont effectués en deuxième intention

avec l'aliment frais ou dit « natif » [244]. Les prick-tests sont comparés à un témoin positif. Les données de la littérature recommandent le témoin histamine 10 mg/ml [244]. De plus, l'âge de l'enfant n'influence pas la réactivité de l'histamine.

Tableau 6 : Matériel nécessaire à la réalisation des prick-tests alimentaires [244].

<i>– Prick-lancettes ;</i>
<i>– Extraits alimentaires commerciaux (cf. batterie) ; témoin positif et négatif (conservation à + 4° C) ;</i>
<i>– Aliments frais (fruits et légumes) à congeler à – 18° C en petits cubes de 1 mm³ ;</i>
<i>– Coton ;</i>
<i>– Trousse d'urgence : stéthoscope, tensiomètre, débit expiratoire de pointe, matériel pour pose de perfusion, antihistaminiques et corticoïdes voie orale et injectable, adrénaline IM.</i>

Procédures à suivre

MESURE DE LA RÉACTIVITÉ CUTANÉE

Les tests sont effectués après arrêt des médicaments antihistaminiques, dans des délais variables selon la molécule utilisée (4 jours en moyenne). La réactivité de la peau est précisée à l'aide de prick-tests aux témoins positifs (chlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml et phosphate de codéine à 9 %). Le témoin négatif élimine un dermographisme.

TECHNIQUES

La peau est dégraissée en cas d'application d'émollient ou d'un corps gras. Les prick-tests sont réalisés en peau saine successivement et accompagné d'un repérage écrit de l'extrait utilisé. La lancette est pressée à travers une goutte de solution préalablement déposée sur la peau formant un angle de 90° avec la peau. La pression doit être similaire pour tous les prick-tests afin d'obtenir une même pénétration des allergènes (figure 22 : A et B).

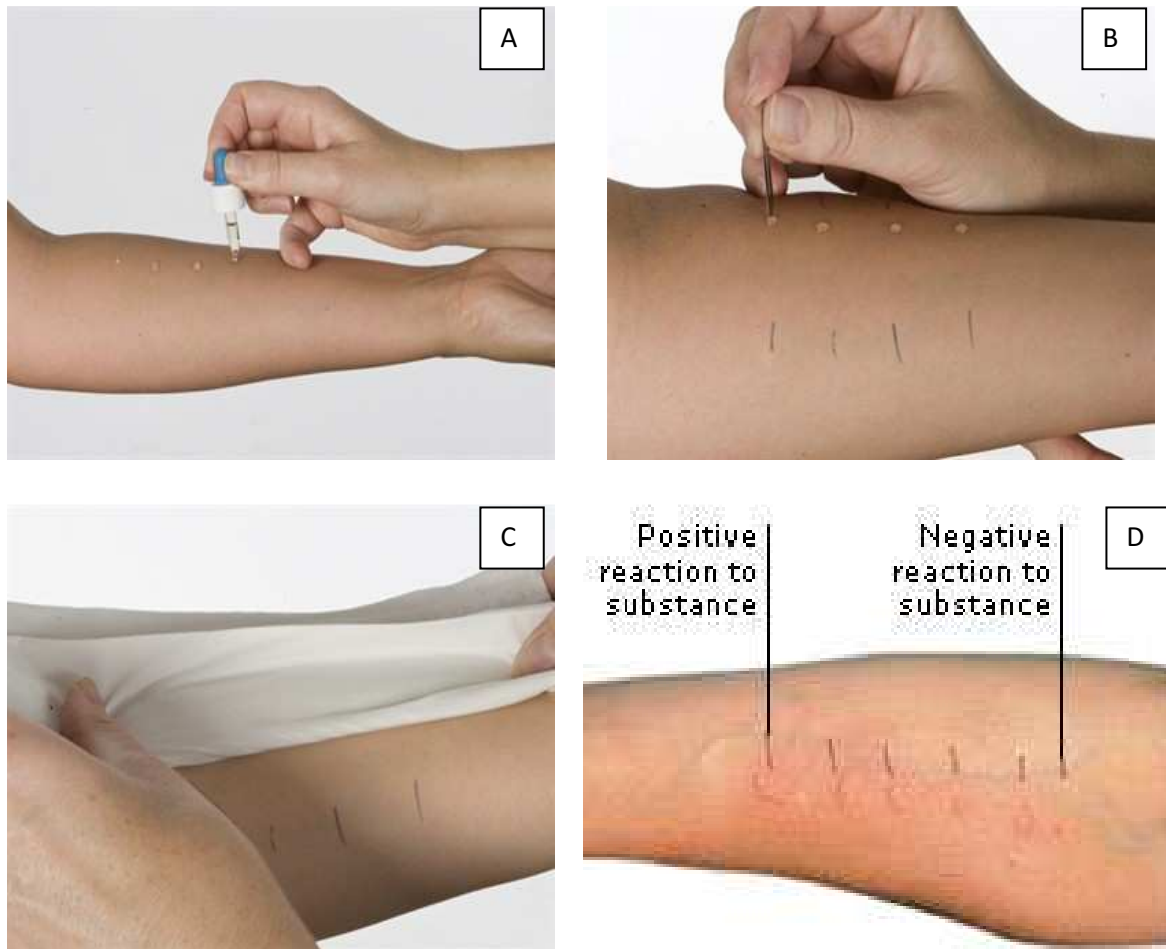


Figure 22 : réalisation de prick-tests (A, B, C et D) [266].

Une technique correcte est garantie par l'obtention d'un diamètre d'induration du témoin histamine à 6 mm (± 1 mm). La goutte est essuyée avec un morceau de coton distinct pour chaque extrait. Les prick-tests sont effectués sur la partie antérieure de l'avant bras (dos chez le nourrisson) en respectant un intervalle de 3 cm entre chaque test. La réactivité cutanée est contrôlée sur chaque avant-bras utilisé. Les prick-test sont dupliqués à partir de l'âge de 2 ans. La plupart des fruits et légumes perdent rapidement leur activité allergénique et leurs allergènes ne sont pas représentés de façon suffisante dans les extraits commerciaux. Pour cette classe d'aliment, on utilise de plus en plus fréquemment les produits frais. Les prick-

tests avec l'aliment natif utilisent la technique du prick + prick décrite par Dreborg et Foucard [243]. Elle consiste à piquer l'aliment suivi d'une piqûre de la peau en conservant l'aliment sur l'aiguille. Les aliments solides comme l'arachide sont mixés et dilués dans du sérum physiologique à la concentration 1 : 10 Poids/Volume.

BATTERIE

Les aliments suspectés par l'interrogatoire sont testés, mais il est judicieux, prudent, de tester systématiquement les aliments les plus fréquemment impliqués dans l'allergie alimentaire. Ces aliments sont fonction de l'âge de l'enfant et de la pathologie (*tableau 7*). Les prick-tests sont également effectués en comparant l'aliment natif cru et cuit en cas d'allergène animal (viande en particulier). Même s'il s'agit d'une suspicion d'allergie alimentaire, les prick-tests sont systématiquement effectués vis-à-vis des aéroallergènes usuels. La recherche d'une allergie croisée doit être systématique.

Tableau 7: *Prick-tests alimentaires « standard » à effectuer avant l'âge de 3 ans [243].*

Lait de vache	Arachide	Farine de blé	Porc	Poulet
Moutarde	Morue	Banane	Noisette	
Blanc d'œuf	Soja	Vanille	Kiwi	
Jaune d'œuf	Bœuf	Vanilline	Crevette	

RÉSULTAT

La lecture des prick-tests est effectuée à la 20e minute. Le contour de l'induration et de l'érythème sont dessinés puis transférés sur papier transparent pour permettre la mesure du diamètre de l'induration (en mm) ou, pour les études de recherche, mesure de l'aire par effet doppler ou scannographie (en mm²).

Le test cutané est considéré comme positif pour un diamètre d'induration supérieur ou égal à 3 mm (ou supérieur ou égal à 7 mm²) et supérieur à 50 % du témoin positif ; le témoin négatif étant négatif (figure 22 : C et D). La réactivité cutanée se modifie avec l'âge et le diamètre de la papule des tests cutanés est significativement inférieur chez le jeune enfant. Les extraits frais donnent une réponse plus forte, plus sensible que les extraits commerciaux. De telle sorte que la négativité des prick tests avec l'aliment natif est un argument important pour exclure le diagnostic d'allergie. Par contre, un test cutané positif témoigne d'une simple sensibilisation justifiant de poursuivre les investigations pour préciser s'il s'agit d'une authentique allergie alimentaire. La taille de la papule n'est pas corrélée avec la gravité de l'allergie alimentaire.

Les prick-tests restent longtemps positifs, même après la guérison de l'allergie. La comparaison du résultat des prick-tests avec celui du dosage des IgE spécifiques améliorent le dépistage d'une allergie alimentaire.

- **Indication des prick-tests**

Les prick-tests alimentaires sont indiqués devant toute suspicion d'allergie alimentaire. Ils sont réalisables dès les premiers jours de vie sous réserve que la peau réagisse aux témoins positifs.

- **Contre-indications**

Les principales contre-indications des prick-tests sont l'impossibilité d'arrêt des thérapeutiques antihistaminiques ainsi que l'existence d'un eczéma étendu.

- **Effets indésirables**

Le prurit au niveau des témoins positifs et des tests positifs est constant et transitoire. Les autres effets indésirables sont rares : urticaire généralisée, réactions systémiques décrites lors de la réalisation simultanée de prick-tests aux différentes espèces de poisson frais.

2-1.4. Enquête alimentaire :

Dans de nombreux cas, l'interrogatoire ne suffit pas à lui seul à isoler des aliments particuliers et on a alors recours à une **enquête alimentaire** pour confirmer le diagnostic d'allergie. Le patient note alors au jour le jour, l'ensemble de ses consommations, conserve les étiquettes correspondantes et décrit les réactions allergiques qui sont survenues dans le cadre d'un *journal alimentaire* pendant une période de 1 semaine ou 15 jours. Cette enquête permet de repérer les fausses allergies alimentaires (régime trop riche en histamine, par exemple) ainsi que la consommation d'allergènes masqués.

Ultérieurement, en fonction des renseignements recueillis, il pourra être pratiqué un *régime d'éviction* alimentaire, qui avant d'être la thérapeutique quasi exclusive de l'allergie alimentaire, fait partie des tests diagnostiques. Dans le cadre de l'enquête alimentaire sont classiquement compris les *tests de provocation*. Seuls ces tests sont capables de rendre compte d'une réelle allergie alimentaire et de la différencier d'une simple sensibilisation. Leur but est de reproduire les manifestations allergiques, en évitant cependant le déclenchement d'une réaction grave.

Devant les risques potentiels de réaction, ces méthodes ne sont pas pratiquées lorsque les autres éléments (manifestations cliniques, test cutané, dosage des IgE) sont suffisants pour diagnostiquer l'allergie et préciser l'aliment incriminé [166].

Le premier de ces tests de provocation est le *test labial (ou test de provocation labial)*, test de contact de l'aliment au niveau des lèvres. Les critères de positivité décrits présentent 5 stades (établi par Moneret- Vautrin) [1] :

Stade 1 : déplissement de la lèvre inférieure.

Stade 2 : plaques d'érythème sur la lèvre.

Stade 3 : urticaire de la joue et du menton.

Stade 4 : œdème gagnant la joue, rhinite, larmolement.

Stade 5 : prurit sur la zone d'eczéma, toux.

Si les réponses sont trop faibles, on procède à **un test de provocation orale** qui consiste en l'ingestion de l'aliment suspect.

L'organisation du test de provocation alimentaire est particulièrement importante pour sa validation diagnostic. En effet, le test de provocation alimentaire devrait mimer une exposition « naturelle » tout en assurant une sécurité maximale au patient. En pratique, le médecin allergologue décidera de donner l'aliment de manière fractionnée, en commençant en général, par une quantité qui ne devrait pas provoquer de réaction, puis en augmentant les doses jusqu'à une dose totale correspondant à un repas normal. Des protocoles standardisés peuvent être utilisés mais le médecin allergologue doit, à chaque fois, s'interroger si le test correspond à la symptomatologie rapportée par le patient (dose provoquant la réaction, type de réaction, intervalle entre l'ingestion de l'aliment et la survenue de la réaction).

Les points suivants doivent être par ailleurs observés :

_ l'aliment choisi pour le test de provocation alimentaire devrait refléter, autant que possible, le repas à l'origine de la réaction. Certains aliments ne peuvent pas être considérés comme étant « globalement réactif ». Un patient peut très bien réagir à un type de poisson et tolérer d'autres poissons. On ne peut donc pas tester « globalement » le poisson et le test de provocation diagnostic devra donc être effectué avec le poisson impliqué ;

_ l'état de cuisson de l'aliment peut également influencer le résultat du test. En effet, certains enfants peuvent tout à fait tolérer l'œuf cuit mais réagir à un œuf cru ou que partiellement cuit;

_ Finalement, le type de préparation (effet matrice) peut également influencer le résultat du test. Comme exemple, nous pouvons citer ici la diminution de l'allergénicité de l'ovomucoïde en présence de blé.

Lorsque le protocole a été choisi, et que la dose de départ, la dose totale et l'intervalle entre les doses ont été déterminées, il reste à définir des critères de positivité. Ces critères devront être le plus objectif possible, tout en tenant compte de la symptomatologie présentée

initialement par le patient. En effet, un patient présentant une aggravation de l'eczéma 24 heures après la prise d'un aliment comme seul critère de positivité devra avoir un test de provocation fractionné avec une phase placebo et une phase contenant l'aliment et un intervalle entre les deux phases d'au minimum 24 heures. L'interprétation d'un test de provocation peut également être difficile, si le patient présente des symptômes subjectifs, comme par exemple un prurit buccal. Le test de provocation devra donc être conduit, de telle manière à provoquer si possible également des symptômes objectifs.

Il est particulièrement important qu'un test de provocation soit suivi d'un repas normal contenant l'aliment tel que le patient va le consommer par la suite. Pour certaines raisons citées ci-dessus (par exemple, l'effet matrice), un test de provocation peut être négatif et le patient peut, par la suite, présenter des symptômes à domicile.

Si les divers critères cités ci-dessus pour la réalisation d'un test de provocation sont respectée, il restera environ 25% des patients qui, malgré un test de provocation négatif, ne vont pas reconsommer l'aliment. Selon une étude récente [245], les patients ont rapporté que c'est la peur d'une nouvelle réaction, l'absence de persuasion d'un test de provocation négatif (en particulier chez les patients qui présentent une maladie chronique tel qu'un eczéma), ou alors la non observation de consignes précises comme par exemple, l'éviction d'espèce de poisson qui n'ont pas été testé, qui provoquent par la suite des symptômes à domicile.

Le test de provocation alimentaire est un instrument indispensable dans le diagnostic de l'allergie alimentaire.

Les *tests de provocation par voie orale en double aveugle (TPODA)* constituent la méthode de référence mais ils ne peuvent être pratiqués qu'en milieu hospitalier spécialisé en raison de leur difficulté de mise en place

Effectué dans de bonnes conditions et adapté à la symptomatologie et à l'histoire du patient, le test de provocation alimentaire permettra, dans la majorité des cas, de prouver au patient et au médecin allergologue, la présence ou l'absence de l'allergie alimentaire. .

2.2) La seconde étape, biologique

Comprend dans un premier temps, le **dosage d'IgE totales** et surtout **d'IgE spécifiques** d'allergènes dans le sérum des patients. Elles fournissent des indications supplémentaires sur l'existence d'une sensibilisation ou d'une polysensibilisation. En effet, pour certains aliments (lait, œuf, arachide, poisson), le taux d'IgE spécifiques est corrélé avec la positivité du test de provocation orale dans plus de 95 % des cas. De plus, ce dosage peut être utile chez certains individus à peau non réactive ou placés sous traitement antihistaminique [204].

En fonction du contexte, d'autres examens complémentaires peuvent être également demandés par le clinicien. Il s'agit du dosage de la *tryptase*, protéine sécrétée par les mastocytes pouvant être retrouvée dans le sérum dans les heures qui suivent une réaction anaphylactique. Le dosage de *l'histamine sérique ou plasmatique* est également possible. Enfin, le *dosage de l'ECP* (Eosinophil Cationic Protein) est parfois proposé dans le suivi de certaines réactions inflammatoires.

Enfin, dans le cadre de certains syndromes de malabsorption intestinale avec un retentissement nutritionnel (entéropathie au lait de vache par exemple), survenant en milieu pédiatrique le plus souvent, on peut évaluer une souffrance de l'intestin grêle à l'aide d'une *biopsie du grêle* (recherche d'une atrophie villositaire partielle ou complète) *et/ou des tests de perméabilité intestinale*. Ce dernier test mesure l'élimination différentielle de deux marqueurs ingérés (mais non métabolisés) comme le lactulose et le mannitol ; il peut être utile avant la pratique de biopsies intestinales ; il est plus sensible que la biopsie dans la détection d'anomalies minimales de la muqueuse.

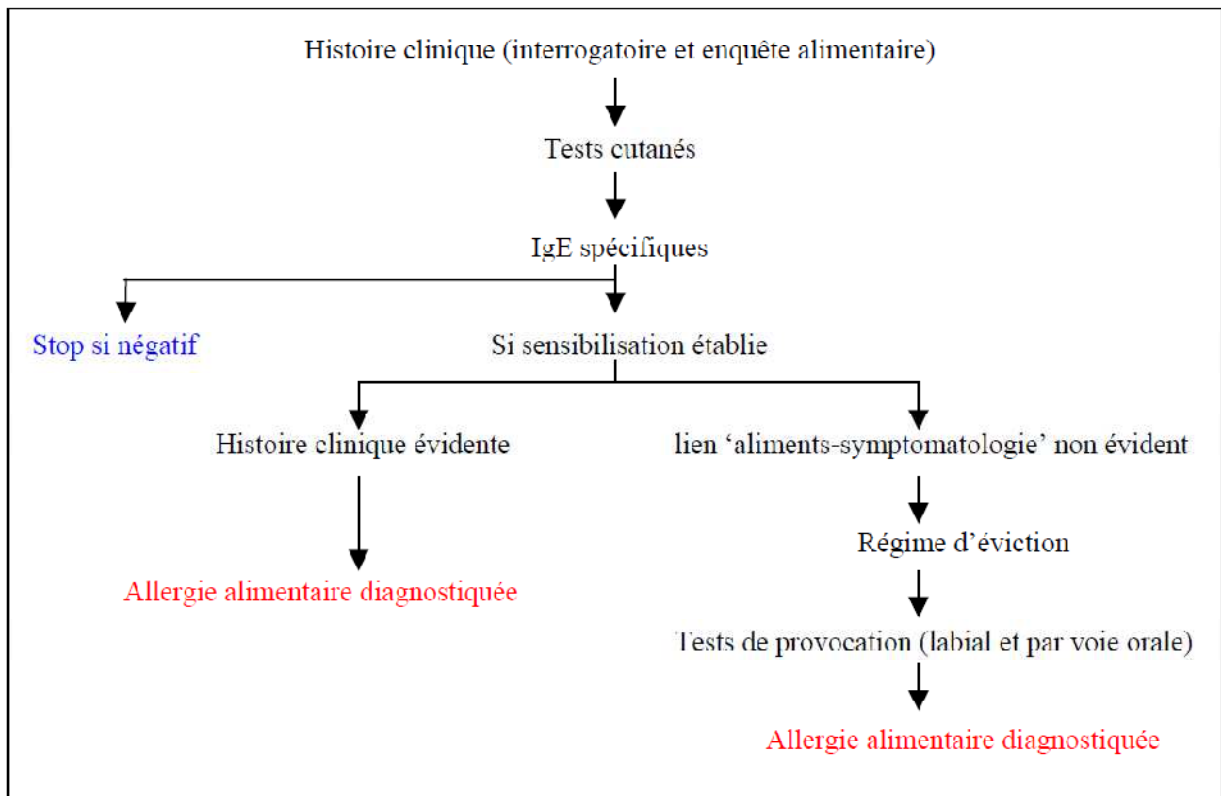


Figure 23 : Algorithme pour le diagnostic de l’allergie alimentaire (D’après Rancé et Bidat) [233].

3-4. TRAITEMENT :

3-4.1. ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Les traitements de l’allergie alimentaire sont principalement préventifs et symptomatiques. **Le régime d’éviction** de l’allergène est la première étape de la prise en charge de l’allergie alimentaire.

Ce traitement consiste à éliminer les aliments responsables des réactions. Il est indispensable en raison du risque de réaction anaphylactique pouvant survenir lors d’une ingestion. Il peut aussi être instauré de manière préventive chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez le nourrisson.

Les traitements médicamenteux ont pour objectif de limiter certaines manifestations cliniques mais ne doivent pas se substituer au régime d'éviction. Par exemple, **les antihistaminiques** s'opposent aux effets de l'histamine et autres médiateurs et **les corticoïdes** sont destinés à lutter contre les inflammations.

Le traitement d'urgence en cas de *choc anaphylactique* repose sur la prise d'**adrénaline**. Cette hormone induit une vasoconstriction périphérique et agit sur le rythme cardiaque. Elle exerce également une action relaxante sur les muscles bronchiques et elle inhibe la libération des médiateurs de l'inflammation et de l'allergie.

Ces dernières années, l'émergence de nouvelles thérapies spécifiques ou non de l'allergène permettent d'entrevoir des solutions différentes du régime d'éviction.

3-4.2. Guérison naturelle de l'allergie alimentaire :

Elle est observée pour divers aliments : bien documentée pour le lait et l'œuf, ainsi que pour la farine de blé, elle est plus rare pour le poisson [205–207]. Elle est cependant longue à s'installer, la guérison n'étant acquise entre six et sept ans que dans moins de 60 % des cas chez des enfants allergiques au lait, à l'œuf ou au blé [32]. Un avis différent, pour l'allergie au lait, est signifié dans une étude danoise assurant un taux de guérison de 90 % à l'âge de cinq ans. . . [205].

La fréquence, la sévérité et la persistance de l'allergie à l'arachide sont bien connues. Présente chez 0,6 à 1 % de la population [208,209], elle est responsable de la majorité des anaphylaxies mortelles [210]. Elle est cependant capable de guérir naturellement, mais dans un nombre limité de cas ; moins de 4 % dans une série se caractérisant par la fréquence de réactions accidentelles [211], 20%chez des patients ayant moins de 20 kU/l d'IgE spécifiques dans l'étude de Skolnik. . . mais la proportion d'allergies à l'arachide répondant à cette limite ne représente que moins de la moitié des cas dans notre expérience. Une estimation de 10 % est plus vraisemblable... [212]. La guérison paraît être plus fréquente chez des enfants ayant moins de 5 KU/l d'IgE spécifiques ou n'ayant présenté que des réactions modérées (rash sur dermatite atopique ou urticaire isolée) et sans réactions accidentelles à des expositions intempestives [213,204]. Le pronostic serait également plus favorable si les prick-tests sont

faiblement positifs (< 6 mm) et si l'AA à l'arachide reste isolée [215]. Les réactions systémiques ne paraissent pas accéder à la guérison [213].

Sur le plan immunologique, la guérison naturelle rejoint la tolérance naturelle : la population lymphocytaire stimulée par (œuf, lait, arachide) est de type Th1 [216,217]. La guérison de l'APLV s'accompagne du développement de T régulateurs CD4 + CD25+ supprimant la réponse des T effecteurs à l'antigène [218].

Deux raisons justifient une approche thérapeutique des allergies alimentaires : d'une part, le délai d'obtention de la guérison naturelle est long, d'autre part, l'éviction de l'allergène pose problème. En effet, elle est suivie d'une augmentation de la réactivité cutanée à l'allergène et qu'elle entraîne une diminution de la dose réactive et/ou une plus grande sévérité des symptômes lors des tests de provocation orale. De surcroît, elle altère grandement la qualité de vie par les conduites nécessaires pour le respect des évictions.

La guérison naturelle s'étage sur plusieurs années. Elle repose sur un shifting de réponse de diverses populations lymphocytaires CD4+. La lenteur de cette évolution naturelle, le fait qu'il est possible expérimentalement d'induire *une tolérance orale*, font envisager une attitude interventionnelle visant à créer rapidement une tolérance immunologique et donc à accélérer la guérison.

3-4.3. Approches thérapeutiques des allergies alimentaires :

La prise en charge de l'allergie alimentaire ne repose actuellement que sur l'éviction [218 ; 219]. Celle-ci permet d'éviter les accidents, mais ne fait pas disparaître la sensibilisation et le risque de récurrence en cas d'ingestion ultérieure. En outre il est à craindre que l'éviction stricte contribue à augmenter l'intensité de la sensibilisation, comme il a été montré dans le cas des allergies au lait et à l'œuf dans une étude randomisée comparant l'éviction à un protocole de tolérance par voie orale [220].

Les chercheurs se sont penchés sur deux pistes majeures : l'instauration d'une tolérance orale et l'administration de probiotiques.

a) *Instaurer une tolérance orale aux allergènes :*

Ces nouvelles thérapies regroupent l'immunothérapie spécifique par voie orale, sublinguale et épicutanée, les vaccins recombinants obtenus à partir d'allergène modifié ou combiné avec des adjuvants bactériens permettant de favoriser l'induction d'un mécanisme Th1 ou encore le développement d'anticorps anti-IgE capables de limiter la fixation des IgE spécifiques à leurs récepteurs.

La mise en place d'une désensibilisation par voie sublinguale est récente et des résultats préliminaires sont encourageants. On ignore encore si elle peut suffire en raison de la quantité très limitée de l'allergène mis sous la langue. Plus probablement elle permettra d'instaurer un protocole de tolérance orale.

Les protocoles d'induction de tolérance orale : *specific oral tolerance induction* (SOTI) sont étudiés depuis quelques années. La première étude randomisée concernant l'allergie au lait a montré en comparaison avec l'éviction que le taux de guérison obtenu était significatif (89,9 versus 60 % $p < 0,02$) et que même en cas d'interruption, la taille du prick-test avait significativement diminué alors qu'elle augmentait après éviction. Dans l'allergie à l'œuf, on constatait une tendance à plus de guérison que dans le groupe soumis à l'éviction (69,4 % versus 51,4 %) et de façon globale une réduction significative de la taille du prick-test et des IgE spécifiques [220].

Les résultats d'ensemble de ces protocoles dépendent des indications retenues et des méthodologies. Il semble que le résultat puisse être excellent (plus de 85% dans l'expérience de Patriarca [221]. Un travail précurseur fait état de six cas avec succès dans quatre cas [222]. Chez un garçon de 14 ans ayant une allergie à l'arachide détectée à 14 mois, et ayant présenté des réactions sévères à des contacts accidentels avec des traces, une immunothérapie injectable à faibles doses pendant trois ans entraîne une diminution des IgE spécifiques, une augmentation des IgG4 et le test de provocation oral n'entraîne une réaction immédiate qu'à la dose cumulée de 1,5 grammes de cacahuète.

Un protocole de tolérance orale est alors mis en œuvre à la dose quotidienne de 1,7 grammes, bien toléré, et obtenant une augmentation régulière des IgG4 avec stabilité des IgE spécifiques,

et permettant la reprise de diverses Légumineuses antérieurement non tolérées [223]. Un rush a été publié avec succès [224].

L'expérience de différents auteurs permet désormais certaines constatations concernant la méthodologie [225]. La sensibilisation IgE-dépendante et l'allergie clinique étant affirmée, un TPO en double aveugle avant le début du protocole est nécessaire, car l'enfant pourrait avoir naturellement guéri. À la fin du protocole, l'ingestion à doses usuelles est le garant de la guérison. Il peut être utile de refaire un TPO d'abord en double aveugle (DA) puis en ouvert avec des doses supérieures.

Les conditions d'établissement de tolérance par voie orale reposent sur une progression lente des doses ingérées quotidiennement : il était observé qu'un temps de deux mois et demi était insuffisant ; un protocole plus lent durant quatre à six mois a obtenu la guérison dans des cas avec échec [220]. Une seconde condition est d'augmenter les doses jusqu'à une quantité alimentaire habituelle : les résultats médiocres d'une étude où les patients n'ont été maintenus que sous une faible dose quotidienne plaident en ce sens.

Une troisième condition du succès est le maintien d'ingestions régulières de l'aliment en quantités habituelles après la fin du protocole. Il a été montré que l'interruption déstabilisait la tolérance avec retour à l'allergie clinique. La fréquence de ces ingestions n'est pas fixée. Les chercheurs la proposent avec un rythme de deux prises par semaine (œuf, poisson) ou quotidiennes (laitages, farine de blé).

Lorsque le seuil réactogène défini par test de provocation orale en double aveugle, est particulièrement bas, ou lorsque l'anaphylaxie est le tableau clinique, une ITSL est utile dans un premier temps. Dans ce cas le protocole oral assumera une durée de six mois ou plus.

La fréquence des réactions allergiques au cours d'un tel protocole est imprécise. On observe parfois des réactions cutanées ou respiratoires immédiates, ou l'exacerbation progressive d'une dermatite atopique, ou la réapparition progressive d'un asthme, ou un transit diarrhéique, ou l'apparition d'une constipation opiniâtre. Il est parfois possible de passer le cap en fragmentant la dose quotidienne en deux ou trois prises. Une réaction anaphylactique

est exceptionnelle. Ces réactions légitiment le conseil d'arrêt. La reprise du protocole quelques mois plus tard est souvent couronnée de succès.

L'installation d'une tolérance clinique s'accompagne d'une diminution progressive de la sensibilisation, mais non de son extinction. Les effets immunologiques de ces protocoles sont la diminution de la taille des prick-tests [220], celle des IgE spécifiques et l'apparition ou l'augmentation d'IgG4 spécifiques. Une réponse muqueuse protectrice pourrait comporter l'activation progressive de T régulateurs, promouvant une réponse muqueuse : synthèse d'IgA spécifiques contrôlant le passage dans la muqueuse. L'insuffisance de connaissances ne permet donc pas d'assurer ce jour que l'on instaure les mécanismes immunologiques d'une tolérance. Il est possible, alternativement que l'on accélère seulement un processus physiologique plus lent à s'installer chez l'enfant atopique allergique alimentaire, que chez un nourrisson normal.

La qualité de la tolérance clinique ne peut donc être évaluée sur des critères précis. Elle peut disparaître dans certaines circonstances connues comme favorisant l'expression clinique : exercice, prise d'aspirine ou d'AINS ou d'alcool. Une rechute d'une APLV guérie par PTO est survenue après exercice.

Le temps d'une maintenance régulière de prises de quantités usuelles est inconnu. Il nous semble qu'il pourrait être de quelques années. Seule la disparition de la sensibilisation fixerait avec certitude ce temps nécessaire.

b) L'administration de probiotiques :

Selon diverses études l'administration de bactéries définies comme étant des probiotiques pourraient prévenir certaines maladies allergiques [226 ; 227].

Selon la définition proposée par le groupe de travail formé par l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture et l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), les probiotiques sont des microorganismes vivants dont l'administration à des quantités adéquates est bénéfique pour la santé de l'hôte [228]. Les probiotiques sont en général des

souches bactériennes appartenant aux genres Bifidobactérie ou Lactobacille, leur ingestion augmente les taux de ces micro-organismes bénéfiques [229].

L'utilisation de probiotiques en pédiatrie a donné des résultats encourageants dans le cas du traitement de l'eczéma atopique [230]. Une étude a montré que les effets bénéfiques des probiotiques dans le cas du traitement de la dermatite atopique sont dus à une augmentation de la production d'IFN- γ [231].

Malgré ces résultats encourageants, il n'existe pas de données cliniques qui permettent d'établir de façon catégorique le rôle bénéfique des probiotiques dans la prévention des maladies allergiques [232].

3-4. PREVENTION :

De nos jours, nombreuses inconnues subsistent encore sur les allergies alimentaires et leurs mécanismes surtout dans un contexte général où l'attention de la population a été portée sur d'autres problèmes alimentaires (OGM, Maladies cœliaques, Encéphalopathie Spongiforme Bovine etc...). Le phénomène allergique est perçu comme un handicap individuel à l'origine d'une gêne occasionnelle et non comme une maladie plus ou moins invalidante ou un problème collectif préoccupant ceci fait qu'on ne peut pas facilement prévoir l'évolution de ce type de problème.

En partie pour ces raisons, il existe actuellement beaucoup de lacunes dans le système de santé en matière d'allergie alimentaire qui pourraient en partie être comblées par des mesures parfois simples à mettre en place.

3-5.1 Les principales faiblesses du système national en matière d'allergies alimentaires :

Aujourd'hui, les personnes allergiques rencontrent de nombreuses difficultés dans la gestion quotidienne de leur pathologie. En effet, il existe des imperfections dans le système national et plusieurs points devraient être corrigés dans le domaine de la surveillance et de la gestion des allergies alimentaires. Ces faiblesses se situent à plusieurs niveaux :

Au niveau de la réglementation : Les insuffisances réglementaires représentent la cause majeure des difficultés rencontrées par les personnes allergiques à travers notamment un

étiquetage insuffisant (absence de base légale pour le contrôle de l'étiquetage) et, dans une moindre mesure, un Projet d'Accueil Individualisé dans certains cas non appliqué (comme par exemple dans certaines écoles maternelles et primaires).

Au niveau des industries agroalimentaires : les entreprises agroalimentaires les plus importantes commencent à intégrer les allergies alimentaires dans leur procédure et l'étiquetage devrait à terme être amélioré. En revanche, les entreprises de plus petite taille manquent généralement de moyens humains et financiers pour effectuer cette procédure. Il reste qu'actuellement, l'information (l'étiquetage en particulier) délivrée aux personnes allergiques sur les aliments qu'ils consomment n'est pas satisfaisante.

Au niveau de la pratique médicale et de la surveillance épidémiologique : Une recherche fondamentale insuffisante ou quasi inexistante dans le pays, une formation médicale initiale faible pour les médecins et les pharmaciens dans ce domaine et enfin l'absence actuelle de système de surveillance épidémiologique constituent un handicap indiscutable pour l'amélioration du diagnostic et la prise en charge du patient allergique.

3-5.2 Les actions correctives et préventives possibles :

Les efforts des autorités dans notre pays doivent se focaliser sur l'instauration d'un programme national basé sur une approche nutritionnelle pour améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population. Dans ce cadre et à côté des objectifs nutritionnels chiffrés qui peuvent viser l'ensemble de la population, installer des objectifs nutritionnels spécifiques visant des populations particulières ; parmi elles : les allergiques aux aliments.

3-5.2.1 Améliorer la prévention primaire :

Les actions de prévention primaire visent à diminuer l'incidence de la maladie en évitant la sensibilisation des sujets potentiellement allergiques, tels que les membres des familles atopiques. Pour ce faire, il existe deux possibilités :

- favoriser les facteurs protecteurs : ce qui impose d'améliorer la connaissance des mécanismes allergiques alimentaires pour définir des méthodes de prévention.

- diminuer les facteurs de risques : A l'échelle de la population générale, en évitant la mise en circulation et la consommation importante d'aliments allergéniques ; à l'échelle de l'individu, en diminuant la sensibilisation in utero et la sensibilisation lors de l'allaitement maternel. Il serait aussi intéressant d'engager une réflexion sur la composition des aliments de substitution au lait maternel ainsi que sur l'influence des toxi-infections digestives dans l'évolution des allergies alimentaires.

La prise en compte de ces facteurs passe avant tout par une meilleure information du consommateur. Pour atteindre ces objectifs, il faut en premier lieu pouvoir disposer de la **prévalence et l'incidence** de la maladie dans notre royaume, afin de pouvoir cibler de façon cohérente les populations à risque.

a) Surveillance épidémiologique des accidents allergiques d'origine alimentaire :

Bien que la surveillance épidémiologique ne constitue pas en elle-même, *stricto sensu*, une action de prévention mais un outil pour cibler et évaluer les actions de prévention, il paraît nécessaire de mettre en place un **réseau de surveillance des réactions allergiques alimentaires confirmées**, recensées par les médecins allergologues. Un réseau de médecins allergologues (ou exerçant en partie une activité d'allergologie dans le secteur public ou le secteur privé) « sentinelles » pourrait être chargé de recenser les cas graves de réactions allergiques. Les multiples informations (symptomatologie clinique, allergène en cause, forme de consommation de l'allergène (masqués, ...), lieu de survenue de l'accident allergique (école, domicile...), etc.) en rapport avec ces cas confirmés seraient centralisées par une structure publique avant d'être redistribuées aux différents acteurs de impliqués dans les allergies alimentaires.

A l'aide de ce dispositif, on obtiendra les différentes informations épidémiologiques descriptives qui permettront de développer une politique d'action efficace en terme de santé publique en ciblant la prévention sur les causes les plus fréquentes de réactions sévères, voire fatales.

Au fil des années, cette surveillance permettra également de suivre l'évolution de chiffres d'incidence, qui comparés à d'autres données (composition des aliments mis sur le marché,

type de régime alimentaire des patients...) pourront fournir certaines pistes de recherche pour décrire les facteurs favorisant l'émergence des maladies allergiques alimentaires.

b) Soutenir et développer la recherche

La recherche sur les mécanismes de l'allergie alimentaire est indispensable car une meilleure compréhension de la physiopathologie est source d'innovation pour l'élaboration de méthodes de prévention mais aussi de traitement.

b-1) La recherche clinique :

Parallèlement à une surveillance épidémiologique des allergies alimentaires et de leur évolution et à partir des informations que ces systèmes peuvent apporter, il semble pertinent d'étudier également différents types de relations pour lesquelles, il n'existe pas encore de réponses définitives :

- Relations avec l'exposition de la population aux allergènes : l'augmentation de la part des produits manufacturés dans notre alimentation moderne nous expose certainement à une part plus importante d'allergène, constituants de nombreux ingrédients alimentaires.

- Relations avec des modes alimentaires : une consommation importante de produits manufacturés par rapport à des produits frais pourrait-elle influencer l'apparition de symptômes allergiques ? La consommation répétée d'ingrédient en faible quantité mais présents dans de nombreux produits (huile d'arachide ou lécithine de soja par exemple) pourrait-elle induire une sensibilisation plus précoce chez les enfants ? En effet, l'exposition à de faibles quantités d'allergènes serait plus sensibilisante qu'une exposition à des quantités importantes. Peut-on mettre en évidence des différences significatives de la prévalence ou de l'incidence des allergies alimentaires, selon le type de régime alimentaire des individus ?

- Relations avec des carences possibles en certains nutriments : le régime d'éviction peut-il conduire, comme l'affirment certains auteurs, à des carences alimentaires en certains éléments nutritionnels d'importance ? Une allergie à un aliment conduit souvent le sujet à éviter de nombreux aliments complexes dans lesquels cet aliment est présent (particulièrement dans les cas d'allergie à l'œuf), cette situation a-t-elle une incidence sur le statut nutritionnel de

l'individu ? Est-t-il à craindre que l'éviction stricte contribue à augmenter l'intensité de la sensibilisation, comme il a été montré dans le cas des allergies au lait et à l'œuf dans des études randomisées.

b-2) La recherche fondamentale :

Peu d'équipes scientifiques ont des thèmes de recherche qui concernent directement ou indirectement les allergies alimentaires.

b-3) La recherche appliquée :

Le développement de méthodes simples, rapides, peu coûteuses, validées et normalisées de détection et de dosage des allergènes majeurs apparaît comme un impératif indispensable pour une bonne gestion du risque allergique par les industriels et pour les contrôles par les administrations.

c) Limiter l'utilisation des allergènes majeurs dans les produits alimentaires industriels :

Un autre point qui pourrait permettre de diminuer l'incidence des allergies alimentaires est d'inciter les industriels à **réduire l'utilisation des allergènes majeurs** dans leurs produits alimentaires, et développer la recherche de substance pouvant s'y substituer. En particulier lorsque ceux-ci sont employés en tant qu'additif. L'exposition moindre des sujets atopiques à de petites quantités d'allergènes, de façon répétée, pourrait diminuer l'effet de sensibilisation. L'utilisation d'allergène majeur dans des produits alimentaires ne devrait se faire qu'en cas d'obligation, quand aucun autre ingrédient ne peut remplir la même fonction sans augmenter de façon trop importante le coût de production. Parallèlement, toute introduction d'ingrédient allergisant dans un produit alimentaire devrait être signalée à une structure régulatrice chargée de diffuser ensuite l'information auprès des acteurs concernés. Par ailleurs, l'élaboration d'une ligne de produits garantis sans allergène est une piste à approfondir.

d) Développer la formation des médecins et l'information des patients en matière d'allergie alimentaire : l'éducation thérapeutique :

Pourquoi une éducation thérapeutique (ETP) en allergie alimentaire ?

L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Une information orale ou écrite, un

conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions mais ils n'équivalent pas à une ETP. Ainsi, l'éducation ne consiste donc pas à donner de l'information mais à la transmettre pour que le patient se l'approprié et sache l'utiliser.

L'allergie alimentaire a un retentissement psychosocial important entraînant une altération de la qualité de vie avec une angoisse permanente liée à la crainte d'une erreur fatale responsable d'un accident anaphylactique aigu.

Alors que l'alimentation est habituellement un plaisir, ici elle représente un danger au quotidien : il est impératif pour les enfants et les familles de ne pas se tromper et cela à chaque repas, à chaque prise alimentaire. L'achat de produits alimentaires spécifiques alourdit le budget et la lecture des étiquettes allonge le temps consacré aux courses. Ces familles se sentent exclues d'un fonctionnement social et alimentaire normal ; les enfants ont du mal à vivre cette différence, notamment à l'école.

L'ETP va permettre à l'enfant et sa famille de mieux vivre l'allergie alimentaire au quotidien, c'est à dire de mieux connaître son allergie, savoir adapter son régime d'éviction, savoir réagir en cas d'erreur alimentaire et ainsi améliorer la qualité de vie en famille, à l'école et lors des sorties scolaires et extrascolaires.

Les séances d'ETP collective permettent aussi un partage de vécu, une convivialité et une diminution de la sensation d'isolement et d'exclusion déjà mentionnées [241].

Comment ?

Pour bien élucider ce point, un exemple pratique intéressant élaboré en France par le GREATA, mérite d'être appliqué chez nous, **tout en respectant les particularités socioculturelles et économiques de notre pays.**

Le GREATA est le Groupe de Réflexion en Education Thérapeutique(ETP) dans l'Allergie Alimentaire ; il a été créé en avril 2007 et regroupe plusieurs membres des équipes pédiatriques françaises ayant une pratique éducative auprès d'enfants atteints d'allergie

alimentaire. Ces équipes travaillent avec l'Association asthme et allergies ainsi qu'avec l'Association de pneumopédiatrie interrégionale (ASPPIR). Les objectifs du GRETAA ont été de mettre en commun l'expérience des équipes impliquées en ETP dans l'allergie alimentaire de l'enfant afin d'établir un référentiel de compétences en matière d'allergie alimentaire selon les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé en France) et de proposer une démarche éducative commune en ETP dans l'allergie alimentaire dans le but d'harmoniser les pratiques.

d-1) La démarche éducative

Elle comporte quatre étapes reliées entre elles dans un cycle (Figure 24). Le diagnostic éducatif conduit à une évaluation des besoins éducatifs du patient et de ses potentialités.

L'alliance thérapeutique ou contrat d'éducation va formuler avec le patient les compétences à acquérir, maintenir ou mobiliser. La mise en œuvre de l'apprentissage va planifier les séances d'éducation quant à son contenu et ses techniques d'animation (outils éducatifs). Enfin, l'évaluation des compétences concerne le patient, les éducateurs et le programme éducatif.

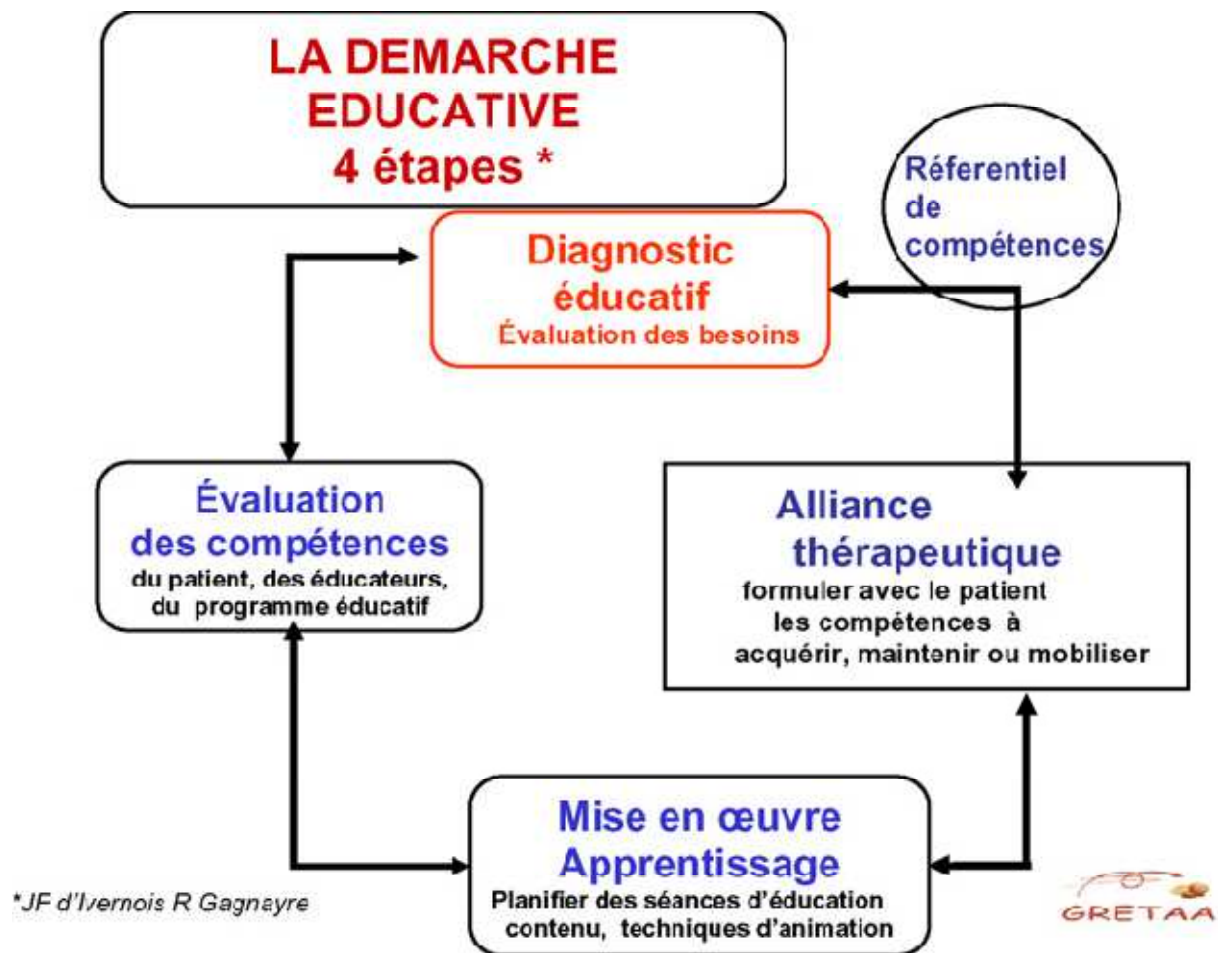


Figure 24 : La démarche éducative : quatre étapes [233].

d-2) Le diagnostic éducatif

Il est le préalable indispensable aux séances éducatives. Il s'agit d'un entretien individuel écrit, avec un dialogue structuré ; il permet de connaître le patient et sa famille, d'identifier ses besoins, ses attentes, sa réceptivité vis-à-vis de l'ETP et conduit à définir les compétences d'adaptation et d'auto-soins à acquérir en s'appuyant sur le référentiel (tableau 8).

d-3) Le référentiel de compétences :

Ce référentiel a donc été établi par le GRETAA à partir de documents publiés par l'HAS (Haute Autorité de Santé française) en juin 2007 sur l'ETP du patient et de la matrice des compétences des maladies chroniques de d'Ivernois et Gagnayre [241].

Les compétences concernent à la fois l'enfant et ses parents et ont été classées selon l'âge de l'enfant (trois classes d'âge ont ainsi été définies : maternelle : de quatre à six ans, école primaire : de six à dix ans et collège ou lycée après 11 ans). On retrouve des compétences d'adaptation (par exemple, faire face, décider, résoudre un problème) et d'auto-soins (par exemple, pratiquer, faire).

Si les compétences à acquérir par les enfants et les parents sont similaires, les objectifs pédagogiques à traiter lors des séances d'ETP vont dépendre de l'âge de l'enfant (Tableau 8). Toutefois, les objectifs de sécurité seront traités obligatoirement. Il est en effet indispensable que l'enfant et/ou sa famille soient capable(s) de respecter les évictions en toutes circonstances, de préparer un repas sans allergènes, de reconnaître les signes d'allergie et leur gravité, d'utiliser la trousse d'urgence en fonction des signes et au besoin d'appeler le SAMU (Service Aide Médicale Urgence), de savoir injecter l'adrénaline(en cas de choc anaphylactique) et pour l'enfant, de prévenir un adulte référent.

Pour un enfant de quatre à six ans, il est primordial qu'il sache dire qu'il a une allergie alimentaire, qu'il sache refuser un aliment inconnu en toute circonstance et qu'il sache faire appel à un adulte référent en cas de besoin. Chez l'adolescent, les objectifs sont beaucoup plus exigeants (tableau 8). Toutefois, les objectifs de sécurité seront traités obligatoirement à savoir : respecter les évictions en toutes circonstances ; reconnaître les signes d'allergie et leur gravité ; préparer un repas sans allergènes ; savoir utiliser la trousse d'urgence en fonction des signes et au besoin appeler le Samu ; savoir injecter l'adrénaline ; savoir prévenir un adulte référent.

Tableau 8: Référentiel d'auto-soin et d'adaptation de l'enfant et de ses parents à l'allergie alimentaire [233].

COMPETENCES	OBJECTIFS PEDAGOGIQUES À TRAITER DANS LES SEANCES D'EDUCATION THERAPEUTIQUE			
	Enfant <6 ans (maternelle)	6-10 ans (primaire)	> 11 ans (collège + lycée)	Parents
Faire connaître ses besoins S'exprimer, Informé son entourage	Dire que l'on a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels on est allergique Montrer son allergène	Dire que l'on a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels on est allergique Montrer son allergène <u>Exprimer ses émotions et ses difficultés</u> Expliquer la maladie et les évictions alimentaires	Dire que l'on a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels on est allergique <u>Exprimer ses émotions et ses difficultés</u> Avertir l'entourage des risques liés à son allergie Expliquer la trousse d'urgence à l'entourage Expliquer la maladie et les évictions alimentaires	Dire que son enfant a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels il est allergique Exprimer les difficultés avec l'enfant, la fratrie et dans le couple <u>Exprimer ses propres émotions et ses difficultés</u> Avertir l'entourage des risques liés à cette allergie Expliquer la trousse d'urgence à l'entourage et à son enfant Expliquer la maladie et les évictions alimentaires
Comprendre S'expliquer	Faire le lien entre aliment et risque	Faire le lien entre aliment et risque de réaction allergique	Citer les aliments interdits et les noms équivalents Comprendre ce qu'est une allergie alimentaire Comprendre le rôle des médicaments	Citer les aliments interdits et les noms équivalents Comprendre les mécanismes de l'AA Comprendre l'action du traitement et ses indications Comprendre les résultats du bilan allergologique
Repérer Analyser Mesurer*	<u>Reconnaître les signes d'allergie</u> Connaître son ou ses référents Repérer les aliments interdits Connaître l'existence de la trousse d'urgence	<u>Reconnaître les signes d'allergie et leur gravité</u> Connaître son ou ses référents <u>Repérer les aliments interdits</u> Connaître les médicaments de sa trousse d'urgence Identifier les situations à risque (cantine, sorties de classe, goûter anniversaire, école, restaurant...)	Reconnaître les signes d'allergie <u>Connaître et repérer les signes annonciateurs et les signes de gravité</u> Repérer les aliments interdits Identifier les facteurs aggravants (asthme, alcool, effort, drogue...) Connaître les médicaments de sa trousse d'urgence Identifier les situations à risque (école, sorties, fêtes, restaurant...)	Reconnaître les signes d'allergie <u>Connaître et repérer les signes annonciateurs et les signes de gravité</u> Repérer les aliments interdits Identifier les facteurs aggravants (asthme, alcool, drogue, effort...) Connaître les médicaments de la trousse d'urgence Identifier les situations à risque (école, sorties, fêtes, restaurant...)
Faire face décider*	<u>Prévenir un adulte référent</u>	<u>Prévenir un adulte référent</u>	<u>Face à une réaction allergique, appeler à l'aide (si besoin le SAMU) et utiliser la trousse d'urgence, en fonction des signes.</u>	Réagir face à une situation urgente, <u>utiliser la trousse d'urgence</u> , appeler le SAMU en fonction des signes
Résoudre un problème*		Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir où est la trousse d'urgence	Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir où se trouve sa trousse d'urgence Connaître le n° du SAMU (15) Choisir un repas sans allergènes	Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir où se trouve la trousse d'urgence Connaître le n° du SAMU (15) Confier son enfant en toute sécurité
Pratiquer faire*	Découvrir l'Anapen trainer Inhaler correctement un B2 avec l'aide d'un adulte	Manipuler l'Anapen trainer Inhaler correctement un B2	<u>S'injecter l'Anapen</u> Inhaler correctement un B2	<u>Injecter l'Anapen</u> Faire prendre à l'enfant son B2
Adapter réajuster*	<u>Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance</u>	<u>Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance</u>	<u>Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance</u>	<u>Respecter les évictions en toute circonstance</u> Composer un repas équilibré sans allergène Vérifier la date de péremption de l'ANAPEN et des médicaments Assurer le suivi médical allergologique
Utiliser les ressources Faire valoir ses droits			Solliciter l'aide d'un référent (médecin, diététicienne, psychologue) Trouver l'information : internet, associations,... Faire valoir ses droits dans le milieu scolaire et extra scolaire (application du PAI)	Savoir solliciter l'aide d'un référent (médecin, diététicienne, psychologue) Savoir où trouver de l'information : internet, associations,... Faire valoir les droits de l'enfant à recevoir des soins en milieu scolaire et extra scolaire Demander un PAI

GREATA : Groupe de Réflexion en Education Thérapeutique dans l'Allergie Alimentaire (groupe de travail composé de professionnels de santé et de l'Association Asthme & Allergies)

Objectifs de sécurité

d-3-1) Mise en œuvre, apprentissage

Les séances éducatives, collectives, regroupent les enfants en fonction de leur âge (moins de six ans, de six à dix ans et plus de 11 ans) et incluent les parents. Elles font appel à des techniques et des outils pédagogiques variés, ludiques pour les enfants, et laissant un temps de parole important aux parents. Elles sont orchestrées par une équipe pluridisciplinaire formée à l'ETP et associant : médecin, diététicienne, infirmière, psychologue. Le personnel doit aussi avoir reçu une formation méthodologique, organisationnelle, relationnelle, pédagogique d'animation et être rompu aux techniques biomédicales.

Ces compétences des soignants-éducateurs sont nécessaires afin de respecter les critères de qualité suivants:

L'ETP doit être centrée sur le patient et son entourage, personnalisée, négociée, structurée, formalisée, intégrée dans les soins et évaluée (Figure 25).

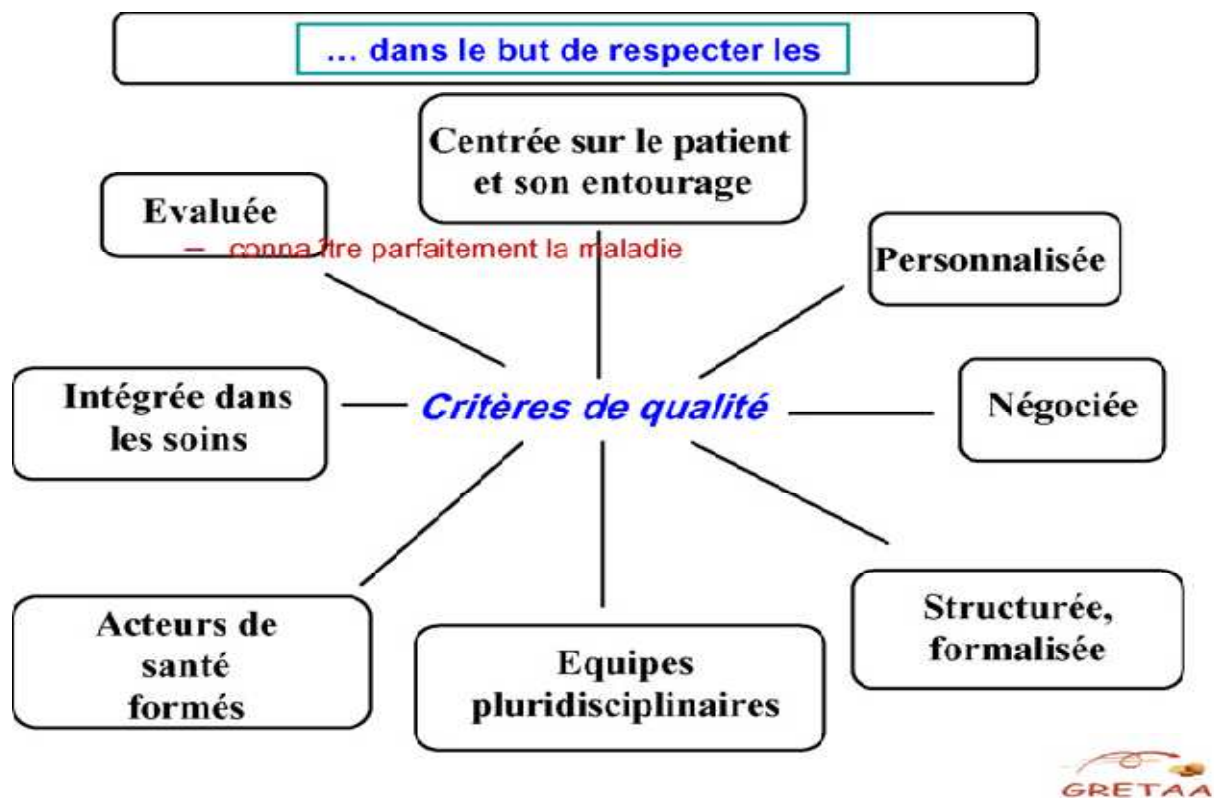


Figure 25. Laboratoire de pédagogie de la santé [233].

d-3-2) L'évaluation est faite systématiquement à la fin de chaque séance

Il est en effet indispensable d'évaluer les compétences acquises ou non par le patient. Elle concerne le patient, avec la mise en valeur des transformations intervenues (grille pour chaque geste), l'autoévaluation (comment feriez-vous la prochaine fois) et la formation. Elle sera transmise au médecin traitant au référent de l'enfant.

Pour conclure, on peut dire que l'ETP représente un temps long mais essentiel dans la consultation et le suivi d'un enfant allergique alimentaire. Elle s'appuie sur une démarche éducative rigoureuse commune à toutes les maladies chroniques et doit être assurée par un personnel formé en ETP, compétent à la fois en psychologie de l'enfant atteint de maladie chronique et en allergie alimentaire.

Le référentiel de compétences comme celui établi par le GREATA est essentiel: il permet de définir les objectifs pédagogiques à atteindre pendant les séances éducatives par l'enfant, selon son âge, et par ses parents. Il sert aussi de guide au diagnostic éducatif, à l'organisation des séances et leur évaluation.

Selon une étude réalisée dans ce sens, le retour des familles ayant participé à ces séances est excellent : ils sont très satisfaits d'avoir pu partager leur vécu, leurs expériences (courses, socialisation. . .), d'avoir revu la conduite à tenir en cas d'accident alimentaire et ont l'impression d'être moins seuls. Les enfants sont ravis aussi d'avoir rencontré d'autres enfants allergiques comme eux [233].

Nous espérons ainsi que l'expérience du GREATA pourra inciter à la création de structures éducatives similaires dans notre pays avec des acteurs de santé formés à l'ETP et à l'allergie alimentaire.

3-5.2.2 Les actions possibles de prévention secondaire :

La prévention secondaire vise à éviter les risques de réaction chez un sujet connu comme allergique. Les actions de prévention secondaire doivent permettre de diminuer la prévalence des manifestations cliniques graves. Le principal objectif est donc d'empêcher qu'un sujet allergique n'ingère la substance avec laquelle il est sensibilisé.

Les mesures probablement les plus importantes sont :

- Informer le patient allergique sur le contenu précis et exhaustif de son assiette en améliorant l'étiquetage des denrées alimentaires et en établissant des listes de produits alimentaires contenant ou non des allergènes (banques de données d'allergènes alimentaires)
- Diffuser des alertes informatives sur les produits contenant des allergènes masqués (réseau d'allergo-alertes)
- Sensibiliser les personnels de restauration au problème des allergies alimentaires.

a) Améliorer l'étiquetage des denrées alimentaires

Une amélioration de l'étiquetage permettant à chacun, et notamment aux allergiques de connaître la composition exacte et exhaustive d'une denrée alimentaire, a été maintes fois réclamée par les associations de malades et les professionnels de santé concernés, mais aussi recommandée par des instances publiques. En effet, les nombreuses faiblesses de la réglementation en matière d'étiquetage des produits alimentaires, détaillées précédemment, ont plusieurs répercussions :

- Le diagnostic de l'allergène en cause est difficile pour les allergologues lorsque la substance n'est pas étiquetée. L'allergologue est alors généralement obligé de contacter directement l'entreprise pour connaître la composition exacte de la denrée provoquant des réactions allergiques chez un patient, faute d'un étiquetage exhaustif.
- La difficulté de suivre le régime d'éviction lorsqu'on ne peut jamais être certain de la composition exacte du produit par l'intermédiaire de la liste des ingrédients. Les individus allergiques doivent examiner la liste des ingrédients pour vérifier l'absence de l'allergène avant d'acheter tout produit alimentaire.
- Les imprécisions liées par exemple à l'utilisation de noms de catégories pour certains ingrédients ne facilitent pas leur tâche.

Par ailleurs, ce problème récurrent rencontré par les allergiques est d'autant plus embarrassant pour un restaurateur qui n'a pas l'habitude de ce genre d'examen strict de la composition des ingrédients qu'il utilise.

b) Traçabilité et mesures de contrôles

D'ors et déjà, certaines entreprises agroalimentaires développent des méthodes pour améliorer la traçabilité de leurs produits, pour s'assurer de la composition de leurs matières premières auprès de leurs fournisseurs, pour mettre en place une politique contrôle sur les allergènes au sein de leurs usines. A terme, un étiquetage précis et sans faille paraît indispensable à mettre en place pour diminuer le nombre d'accidents allergiques et améliorer la qualité de vie des patients qui en sont victimes. De plus la mise en place de telles mesures donnera une base légale d'action pour les services d'inspection des aliments, qui pourront ainsi, comme aux Etats-Unis ou au Canada, **contrôler les aliments sur la présence ou non d'allergènes masqués.**

c) Mettre en place une banque de données « allergènes »

La création d'une **banque de données** rassemblant l'ensemble des aliments industriels contenant l'un ou l'autre des allergènes, ou au contraire, ne contenant pas un de ces allergènes, s'avère indispensable et donnerait une information précieuse aux personnes allergiques et aux acteurs du système de santé et ceci avant même que l'application de normes réglementaires ne soit effective. Les données de ces banques pourraient provenir, volontairement des industriels eux-mêmes, comme cela se fait déjà au Royaume-Uni ou aux Pays-Bas: les industriels donnant le nom (marque, intitulé exact) du produit où ils ajoutent volontairement un des allergènes majeurs. Ces données devraient être contrôlées par des analyses.

Cependant, deux limites peuvent être identifiées :

- ✓ ces banques de données seront soumises à la bonne volonté des industriels, bonne volonté qui a fréquemment fait défaut pour les programmes nationaux de santé public.

- ✓ le problème des allergènes masqués ne sera cependant que partiellement résolu par ce type de banque de données, en l'absence de mesures réglementaires adéquates sur l'étiquetage.

L'accès à ces banques de données devrait être réservé aux personnels de santé et aux consommateurs souffrant d'allergies alimentaires confirmées par un médecin. Un accès immédiat (Internet par exemple) du sujet allergique aux banques de données par l'intermédiaire des associations de consommateurs centrées sur les problèmes d'allergies paraît envisageable.

d) La diffusion d'allergo-alertes informatives sur des produits contenant des allergènes masqués ou inattendus

Le problème des allergènes masqués devrait être pris en charge par un **système d'allergovigilance des aliments**, mettant à contribution les médecins allergologues, les associations de consommateurs et les industriels eux-mêmes. Ce système de vigilance aurait pour but de faire remonter, d'un de ces acteurs, toute information relative à une réaction allergique à un aliment dont la substance allergène serait non étiquetée mais également toute information relative à des incidents de fabrication (contamination accidentelle, contamination découverte après fabrication, etc..).

e) les allergies alimentaires

L'information reste une des actions les plus importantes pour prévenir les risques d'exposition à un allergène connu. En effet, le nombre de réactions allergiques survenant dans des lieux publics de restauration pointe les lacunes de formation des personnels hôteliers dans ce domaine. La sensibilisation des restaurateurs au problème des allergies alimentaires sera une étape nécessaire pour réduire le nombre d'accidents allergiques. Une bonne connaissance des risques encourus par les malades en cas de contact avec l'allergène pourrait inciter les restaurateurs, et autres personnels scolaires à faire les efforts nécessaires pour répondre aux besoins des personnes allergiques.

Un **guide à destination des restaurateurs, personnels de cantines d'entreprise ou scolaire**, sur les allergies alimentaires, les risques encourus par les malades, les mesures

préventives nécessaires pour éviter tout contact (connaissance exacte de la composition des aliments, ingrédients utilisés, nettoyage des ustensiles, ...) serait peut être un moyen de les sensibiliser et de les informer.

3-5.2.3 Les actions possibles de prévention tertiaire

La prévention tertiaire agit en aval de la maladie et intervient après une réaction allergique. Le traitement et la prise en charge de l'individu allergique font partie de la prévention tertiaire : depuis la prise d'antihistaminique, jusqu'à l'injection d'adrénaline pour les cas de chocs anaphylactiques. Pour diminuer le risque de décès lié à une réaction allergique alimentaire, plusieurs améliorations peuvent être apportées au système actuel de prise en charge.

a) Développer des moyens de traitement facile d'emploi (stylos auto-injectables) :

L'élaboration de traitements faciles d'emploi tels que les **stylos injecteurs d'adrénaline** présente plusieurs intérêts : les personnels non médicaux acceptent plus facilement de pratiquer une injection s'il n'y a pas de manœuvres compliquées à effectuer (dosage...).

A cet effet, le stylo-injecteur ne ressemble pas à une seringue, il est pré-dosé et cela permet de dépasser certaines réticences et appréhensions. Sa longue durée de conservation permet de l'emporter avec soi, lors de sorties scolaires par exemple. Ce système présente donc un double avantage. Le développement de ce type de traitements simples et sûrs ne peut qu'améliorer la qualité de vie des patients, tout en assurant leur sécurité.

Parallèlement, la formation des personnes de l'entourage des patients à la pratique d'injection et à la reconnaissance rapide des signes de réactions cliniques graves reste indispensable.

b) Un guide présentant les signes cliniques d'allergie alimentaire, la conduite à tenir en cas de réactions sévères élaboré, par des médecins et à destination de l'ensemble des écoles, constituerait un moyen de sensibiliser l'ensemble des personnels scolaires.

On pourrait également envisager d'intégrer ces gestes d'urgence dans le cadre de la formation des secouristes.

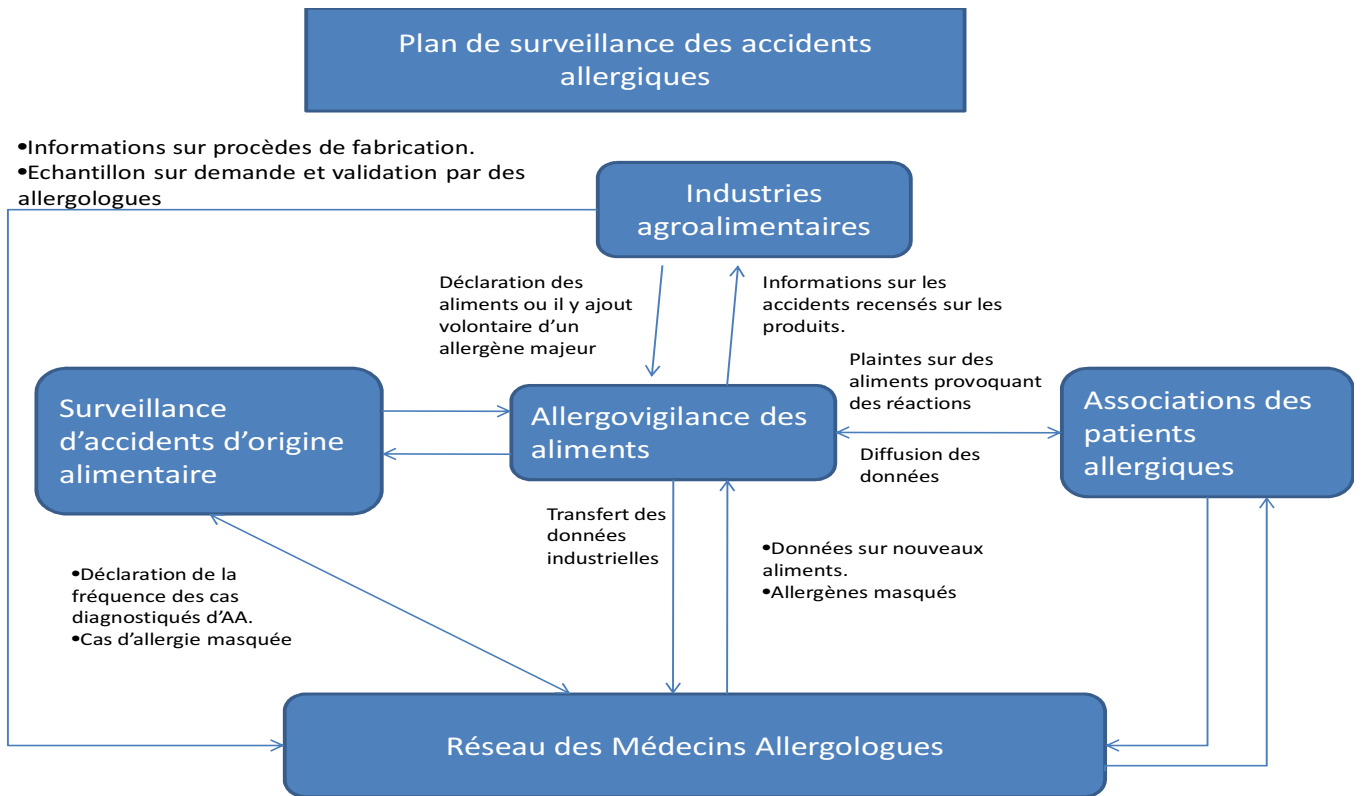


Figure 26 : Proposition de système de surveillance des accidents allergique et d'allergovigilance. [166].

IV. Conclusion

L'allergie alimentaire est un **problème sérieux** de santé publique surtout dans les pays industrialisés auquel sont confrontés de nombreux interlocuteurs (dermatologues, ORL, pédiatres, pneumologues, allergologues, ophtalmologues, médecins et pharmaciens généralistes, biologistes. .) et dont les facteurs qui influencent son développement sont encore largement inconnus.

C'est donc un enjeu et un souci, à la fois pour les industries agroalimentaires et pour les Pouvoirs Publics en charge de la santé des consommateurs, que de disposer de moyens d'évaluer, gérer, et si possible prévenir le risque allergique des aliments.

L'allergie alimentaire, par la gravité des symptômes qu'elle peut entraîner est très fréquemment à l'origine d'une dégradation de la **qualité de vie** des patients qui en sont victimes.

Face au diagnostic d'allergie alimentaire, soit les signes de l'allergie ne sont pas visibles en permanence et le problème est minoré (alors qu'il reste grave), soit les signes cliniques sont visibles (comme dans le cas des symptomatologies cutanées) et le malade pourra avoir un sentiment d'exclusion. Dans ce dernier cas, les difficultés apparaissent plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte : l'intégration et la socialisation sont rendues difficiles notamment à l'école, au moment des repas traditionnellement représentés comme des moments de partage et de convivialité. En outre, les manifestations cliniques de l'allergie comme le prurit, l'insomnie, la gêne respiratoire peuvent avoir, surtout chez l'enfant, des conséquences néfastes sur leur équilibre et sur leur vie sociale (absentéisme à l'école, diminution de la concentration, fatigue etc....).

Suivre un **régime d'éviction**, presque seul traitement efficace, nécessite une motivation importante et une information précise sur le type d'ingrédient qu'il est indispensable de ne pas consommer pour éviter une récurrence. Ceci permet d'éviter les accidents, mais ne fait pas disparaître la sensibilisation et le risque de récurrence en cas d'ingestion ultérieure. En outre il

est à craindre que l'éviction stricte contribue à augmenter l'intensité de la sensibilisation, comme il a été montré dans pas mal d'études pour certains aliments.

Enfin la prévention contre l'allergie alimentaire est loin d'être facile et adopter une approche participative pluridisciplinaire impliquant les différents acteurs (pouvoirs publiques, ministère de la santé, ministère de planification, ministère de l'éducation, ministère de communication, médias, familles, patients,...etc.) est la seule arme dont nous disposons pour faire face à l'évolution de ce fléau.

La recherche plus approfondis et plus élargie doit être plus encouragée dans le domaine de l'allergie alimentaire.

RESUME

Auteur : SELLATE Younes

Rapporteur : Professeur BALOUCH Lhoussine

Mots clés : Allergie alimentaire, régime d'éviction, prévalence et épidémiologie, traitement, prévention.

Titre : Contribution à l'étude des allergies alimentaires à travers l'analyse de la littérature récente.

L'allergie alimentaire est un problème sérieux de santé dont les facteurs qui influencent son développement sont encore largement inconnus.

On entend par allergie alimentaire des réactions d'intolérance dues à un mécanisme immunologique spécifique impliquant des Immunoglobuline de type IgE. Les allergies alimentaires toucheraient de 5 à 8% des enfants, en particulier les enfants en bas âge, et pas moins de 4% des adultes. L'apparition d'une allergie alimentaire dépend des prédispositions génétiques individuelles, des plantes environnantes ainsi que des habitudes alimentaires.

L'allergie alimentaire, par la gravité des symptômes qu'elle peut entraîner est très fréquemment à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie des patients qui en sont victimes.

Suivre un régime d'éviction, seul traitement efficace, nécessite une motivation importante et une information précise sur le type d'ingrédient qu'il est indispensable de ne pas consommer pour éviter une récurrence

La prévention contre l'allergie alimentaire est loin d'être facile et adopter une approche participative pluridisciplinaire, impliquant les différents acteurs (pouvoirs publics, industries agroalimentaires, ministère de la santé, ministère de planification, ministère de l'éducation, ministère de communication, médias, familles, patients,...etc.), est la seule arme dont nous disposons pour faire face à l'évolution de ce fléau.

SUMMARY

Title : Contribution to the study of food allergies by analysing the recent literature. Food allergy is a serious health problem that the factors that influence its development are largely unknown .

Author : Sellate Younes

Rapporteur: Professor Balouch Lhoussine

Key words : Food allergy, elimination diet, prevalence and epidemiology, treatment, prevention.

Food allergy by means of intolerance reactions to a specific immunological mechanism involving IgE immunoglobulin. Food allergies would receive from May to August % of children , especially young children , not less than 4 % of adults. The appearance of a food allergy depends on individual genetic predispositions , the surrounding plants and food habits.

Food allergy , the severity of the symptoms it can cause is very often the cause of a deterioration in the quality of life of patients who are victims.

Follow an elimination diet , only effective treatment requires significant motivation and accurate information on the type of ingredient that it is essential not to consume to avoid a recurrence

Prevention against food allergy is far from easy and adopt a multidisciplinary participatory approach , involving all actors (public authorities, food industries , Ministry of Health , Ministry of Planning , Ministry of Education , Ministry of Communication , media , families, patients , ... etc.) , is the only weapon we have to deal with the evolution of the disease.

المخلص

الكاتب: يونس سلاة

المقرر: الأستاذ بالوش الحسين

العنوان: مساهمة في دراسة الحساسيات الغذائية من خلال تحليل المعطيات الحديثة.

الكلمات الرئيسية: حساسية الطعام، النظام الغذائي، انتشار الأمراض والعلاج والوقاية.

حساسية الطعام هو مشكلة صحية خطيرة و العوامل التي تؤثر على تطوره غير معروفة إلى حد كبير.

تطلق حساسية الطعام على ردود فعل التعصب الناتجة عن آلية مناعية معينة تنطوي على مضادات أجسام من نوع "ه". إن الحساسية الغذائية تهم من 5 إلى 8 ٪ من الأطفال، وبخاصة الأطفال الصغار، وليس أقل من 4 ٪ من البالغين. ظهور حساسية الطعام يعتمد على الاستعداد الجيني الوراثي الفردية ، والنباتات المحيطة و العادات الغذائية .

يمكن أن تسبب حساسية الطعام بشدة أعراضها في كثير من الأحيان تدهور في نوعية حياة المرضى الذين هم الضحايا.

إن إتباع نظام الامتناع الغذاء هو العلاج الفعال و لكنه يتطلب الدافع الكبير و معلومات دقيقة عن نوع المكون الذي من الضروري ألا يستهلك لتجنب تكرار الأعراض.

الوقاية من حساسية الطعام لا يزال بعيدا عن السهل واعتماد النهج التشاركي متعدد التخصصات ، يضم جميع الجهات الفاعلة (السلطات العامة ، والصناعات الغذائية ، وزارة الصحة ، وزارة التخطيط ، وزارة التربية والتعليم، وزارة الاتصالات ، وسائل الإعلام والأسر و المرضى ، ... الخ)، هو السلاح الوحيد لدينا للتعامل مع تطور المرض.

Références Bibliographiques

- [1] Moneret-Vautrin DA. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. Rev Fr Allergol 2008;48:176–8.
- [2] Burks AW, LauBach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy : Implications for future treatment . J Allergy Clin Immunol 2008; 121 : 1344 – 50.
- [3] Fokstra-De Blok BM , DunnGalvin A , Vlieg-Boerstra BJ , OuDe elBerink JN , DuiVerMan EJ , Hourihane JO , et al . Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children . Clin Exp Allergy 2009 ; 39 : 127 – 37.
- [4] H. Sampson. Food allergy. Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol, 1999; 103:717-28.
- [5] [Richet P, Portier P. De l'action anaphylactique de certains venins. C R Soc Biol (Paris) 1902;54:170–2.
- [6] Rancé F, Dutau G. les allergies alimentaires. Paris : expansion scientifique française Edit.. 2005 [1 Vol. (314 pages)].
- [7] Donati M. De medica historia mirabile. Mantua Osana, 1586 ; VII :Capitulum : 304.
- [8] peumery JJ. Histoire illustrée de 'asthme de l'antiquité à nos jours. Paris : Editions Roger Dacosta ; 1984 (249).
- [9] Renauld, J.-C. (2002) Les mécanismes immunitaires impliqués dans l'allergie alimentaire. *Louvain Med.*, 121, 241-245.
- [10] Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C: The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J.Allergy Clin Immunol.* 2007, 120:638-646.)

- [11] Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B: Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp.Allergy*. 2004, 34:1534-1541.
- [12]Bock SA: Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987, 79.
- [13] Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, Arshad SH, Dean T: Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*. 2008, 63:354-359.)
- [14] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F: Population study of food allergy in France. *J.Allergy Clin Immunol*. 2001, 108:133- 140.
- [15] Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E: Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J.Allergy Clin Immunol*. 2005, 116:869-875.
- [16] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA: The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J.Allergy Clin Immunol*. 2007, 120:1172-1177.)
- [17] Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA: The natural history of egg allergy. *J.Allergy Clin Immunol*. 2007, 120:1413-1417.
- [18] Sampson HA, McCaskill CC: Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985, 107:669-675.
- [19] Sampson HA, Scanlon SM: Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989, 115:23-27.
- [20] Rangaraj S, Ramanathan V, Tuthill DP, Spear E, Hourihane JO, Alfaham M: General paediatricians and the case of resolving peanut allergy. *Pediatr.Allergy Immunol*. 2004, 15:449-453. 18. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA: The natural history of peanut allergy. *J.Allergy Clin Immunol*. 2001, 107:367-374.

- [21] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA: The natural history of tree nut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005, 116:1087-1093.
- [22] Cohen A, Goldberg M, Levy B, Leshno M, Katz Y: Sesame food allergy and sensitization in children: the natural history and long-term follow-up. *Pediatr.Allergy Immunol.* 2007, 18:217-223.
- [23] Dannaeus A, Inganas M: A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE- and IgG-antibody levels to milk, egg and fish. *Clin Allergy* 1981, 11:533-539.
- [24] Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA). <http://www.cicbaa.com> . 2008. Ref Type: Electronic Citation)
- [25] Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH: Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J.Allergy Clin Immunol.* 2002, 110:784-789.
- [26] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA: Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J.Allergy Clin Immunol.* 2003, 112:1203-1207.
- [27] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA: Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999, 103:559-562.)
- [28] Van Ree. Communication WAC Bangkok décembre 2007.
- [29] Moneret-Vautrin DA. The concept of allergy surveillance: action of the allergy surveillance network. *Rev Med Interne* 2006;27:S70–2.
- [30] Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy* 2004;59:338–45.

- [31] Foucard T. Allergy and allergy-like symptoms in 1050 medical students. *Allergy* 1991;46:20–6.
- [32] Jansen J, Kardinaal A, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446–56.
- [33] Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:356–63.
- [34] Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:884–92.
- [35] Vierk KA, Koehler KM, Fein SB, Street DA. Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1504–10.
- [36] Iikura Y, Imai Y, Imai T, Akasawa A, Fujita K, Hoshiyama K. Frequency of immediate-type food allergy in children in Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:251–2.
- [37] Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991–1994. *Eur J Clin Nutr* 2001;5:298–304.
- [38] Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:327–32.
- [39] Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:31–6.
- [40] Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127–30.

- [41] Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:183–9.
- [42] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133–40.
- [43] Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:567–73.
- [44] Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167–72.
- [45] Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:290–5.
- [46] Cataldo F, Accomando S, Fragapane ML, Montaperto D, SIGENP and GLNBI Working Groups on Food Intolerances. Are food intolerances and allergies increasing in immigrant children coming from developing countries? *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:364–9.
- [47] Kuehni CE, Strippoli MP, Silverman M. Food intolerance and wheezing in young South Asian and white children: prevalence and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:528–30.
- [48] Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443–51.
- [49] Sampson HA. Food anaphylaxis. *Br Med Bull* 2000;56:925–35.
- [50] Mullins RJ. Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995–2006. *Med J Aust* 2007;186:618–21.

- [51] Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993–1994 to 2004–2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:878–84.
- [52] Morritt J, Aszkenasy M. The anaphylaxis problem in children: community management in aUK. *Natl Health Serv Dist PublicHealth* 2000;114:456–9.
- [53] Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2006;62:91–6.
- [54] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. In: *Abrégés de médecine*. Paris: Ed Masson; 2006. p. 155.
- [55] Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861–6.
- [56] Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34:285–90.
- [57] Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998–2000. *Acta Paediatr* 2005;94:689–95.
- [58] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [59] Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: Escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418–9.
- [60] Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–46.
- [61] Thong BY, Cheng YK, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Immediate food hypersensitivity among adults attending a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2007;48:236–40.

- [62] Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:559–62.
- [63] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1203–7.
- [64] Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:491–503.
- [65] Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:784–9.
- [67] Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, Gudgeon LA, Grimshaw KE, DunnGalvin A, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1197–202.
- [68] Levy Y, Broides A, Segal N, Danon YL. Peanut and tree nut allergy in children: role of peanut snacks in Israel? *Allergy* 2003;58:1206–7.
- [69] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Allergo-Vigilance Network. Prevalence of peanut sensitization in a population of 4,737 subjects—an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002. *Allerg Immunol* 2005;37:54–7.
- [70] Rancé F, Bidat E, Bourrier T, Sabouraud D. Cashew allergy: observations of 42 children without associated peanut allergy. *Allergy* 2003;58:1311–4.
- [71] Ewan PW. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations. *BMJ* 1996;312:1074–8.
- [72] Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:507–11.

- [73] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1087–93.
- [74] Davoren M, Peake J. Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2005;90:1084–5.
- [75] 2006/142/EC, C. D. N. Commission Directive No. 2006/142/EC (OJ No. L368, 23.12.2006, p.110–11) amending Annex IIIa of Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council listing the ingredients which must under all circumstances appear on the labelling of foodstuffs. 2006.
- [76] Moneret-Vautrin DA. Allergy to goat milk and to sheep milk. In: Future of the sheep and goat dairy sector. 2005. p. 318–21. Special issue of the International Dairy Federation 0501/part 5.
- [77] Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guerin L, Morisset M, Kanny G. Anaphylaxis to wheat isolates: Immunochemical study of a case proved by means of double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:897–9.
- [78] Moneret-Vautrin DA, Morisset M. Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:80–5.
- [79] Taylor, S.L. and S.B. Lehrer, Principles and characteristics of food allergens. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1996. 36(Suppl): p. S91-118.
- [80] Eggesbo, M., et al., The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy*, 2001. 56(5): p. 403-11.
- [81] Hosking, C.S., R.G. Heine, and D.J. Hill, The Melbourne milk allergy study two decades of clinical research. *ACI International*, 2000. 5: p. 198-205.
- [82] Halken, S., et al., Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "high-risk" infants. *Allergy*, 1992. 47(5): p. 545-53.

- [83] Sporik, R. and D. Hill, Allergy to peanut, nuts, and sesame seed in Australian children. *Bmj*, 1996. 313(7070): p. 1477-8.
- [84] Dutau, G.R., J. Rance, F. Juchet, A. Brement, F., Les nouveaux allergènes alimentaires. *La Presse Médicale*, 1999. 28(28): p. 1553-1559.
- [85] Moneret-Vautrin, D.A., R. Hatahet, and G. Kanny, Risks of milk formulas containing peanut oil contaminated with peanut allergens in infants with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*, 1994. 5(3): p. 184-8.
- [86] Martin, J.A., et al., Bronchial asthma induced by chick pea and lentil. *Allergy*, 1992. 47(2 Pt 2): p. 185-7.
- [87] Navarro, C., et al., Epidemic asthma in Cartagena, Spain, and its association with soybean sensitivity. *Epidemiology*, 1993. 4(1): p. 76-9.
- [88] Onorato, J., et al., Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1986. 78(6): p. 1139-46.
- [89] Novembre, E., M. de Martino, and A. Vierucci, Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1988. 81(5 Pt 2): p. 1059-65.
- [90] Novembre, E., et al., Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics*, 1998. 101(4): p. E8. 110
- [91] Pumphrey, R.S. and S.J. Stanworth, The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy*, 1996. 26(12): p. 1364-70.
- [92] Eigenmann, P.A., Future therapeutic options in food allergy. *Allergy*, 2003. 58(12): p. 1217-1223.
- [93] Eigenmann, P.A., F.D. Pastore, and S.A. Zamora, An Internet-based survey of anaphylactic reactions to foods. *Allergy*, 2001. 56(6): p. 540-3.
- [94] Pumphrey, R.S., Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*, 2000. 30(8): p. 1144-50.

- [95] Macdougall, C.F., A.J. Cant, and A.F. Colver, How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child*, 2002. 86(4): p. 236-9.
- [96] Lasley, M., Comprehensive care in the allergy/asthma office. Allergic disease prevention and risk factor identification. *Immunol Allergy Clin North Am*, 1999. 19: p. 149-159.
- [97] Dutau, G.R., F. Kanny, G. Moneret-Vautrin, D.A, Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire. Résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec référence particulière à la dermatite atopique en Pédiatrie. *Rev fr Allergol*, 1996. 36: p. 233-8.
- [98] Stoger, P. and B. Wuthrich, Type I allergy to cow milk proteins in adults. A retrospective study of 34 adult milk- and cheese-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*, 1993. 102(4): p. 399-407.
- [99] Ulbrecht, M., et al., High serum IgE concentrations: association with HLA-DR and markers on chromosome 5q31 and chromosome 11q13. *J Allergy Clin Immunol*, 1997. 99(6 Pt 1): p. 828-36.
- [100] De Swert, L.F., Risk factors for allergy. *Eur J Pediatr*, 1999. 158(2): p. 89-94.
- [101] Host, A., S. Husby, and O. Osterballe, A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand*, 1988. 77(5): p. 663-70.
- [102] Kuitunen, M., E. Savilahti, and A. Sarnesto, Human alpha-lactalbumin and bovine beta-lactoglobulin absorption in infants. *Allergy*, 1994. 49(5): p. 354-60.
- [103] Kanny, G.M.-V.D., Sergeant P, Hatahet R., Diversification de l'alimentation de l'enfant. Applications au cas de l'enfant de famille atopique. *Médecine et Nutrition*, 1996. 3(32): p. 127-131.
- [104] Shirakawa, T., et al., The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*, 1997. 275(5296): p. 77-9.

- [105] Wang, J.Y., Polyamines and cytoskeletal proteins in intestinal epithelial cell migration. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1998. 13: p. S257- S261.
- [106] Romagnani, S., T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000. 85(1): p. 9-18; quiz 18, 21.
- [107] Dutau, G.R.F., Allergie à l'arachide. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.*, 2001. 41: p. 187-198.
- [108] De Montis, G., et al., [Peanut sensitization and oily solution vitamin preparations]. *Arch Pediatr*, 1995. 2(1): p. 25-8.
- [109] Guerin, B.G.L., L'arachide. L'une des principales sources d'allergènes alimentaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.*, 1995. 35(1): p. 39-43. 111
- [110] Rancé, F. and G. Dutau, Aspects pratiques de l'allergie à l'arachide: du diagnostic à la prévention. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.*, 1998. 38(10): p. 896-899.
- [111] Sampson, A.P., IL-5 priming of eosinophil function in asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 2001. 31(4): p. 513-517.
- [112] Sampson, H.A., Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999. 103(5): p. 717-728.
- [112] Sampson, H.A., Clinical practice. Peanut allergy. *N Engl J Med*, 2002. 346(17): p. 1294-9.
- [113] Burks, A.W., et al., Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol*, 1991. 88(2): p. 172-9.
- [114] Burks, A.W., et al., Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, with use of the sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol*, 1992. 90(6 Pt 1): p. 962-9.

- [116] Burks, A.W., et al., Epitope specificity and immunoaffinity purification of the major peanut allergen, Ara h I. *J Allergy Clin Immunol*, 1994. 93(4): p. 743-50.
- [117] Burks, A.W., et al., Epitope specificity of the major peanut allergen, Ara h II. *J Allergy Clin Immunol*, 1995. 95(2): p. 607-11.
- [118] Maleki, S.J., et al., The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 106(4): p. 763-8.
- [119] Beyer, K., et al., Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. 107(6): p. 1077-81.
- [120] Mondoulet, L.D., M. -F. Ah-Leung, S. Paty, E. Scheinmann, P. Wal, J. -M. and Bernard, H., Influence des procédés thermiques sur l'allergénicité de l'arachide. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.*, 2003. 43(8): p.486-491.
- [121] Hourihane, J.O., T.P. Dean, and J.O. Warner, Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *Bmj*, 1996. 313(7056): p. 518-21.
- [122] Zimmerman, B., S. Forsyth, and M. Gold, Highly atopic children: formation of IgE antibody to food protein, especially peanut. *J Allergy Clin Immunol*, 1989. 83(4): p. 764-70.
- [123] Kanny, G., L. Guerin, and D.A. Moneret-Vautrin, [Risk of serious acute asthma due to lupine flour associated with peanut allergy]. *Rev Med Interne*, 2000. 21(2): p. 191-4.
- [124] Yanes, E.I., D. Owen, D.F. Ballester, D. Chemical and nutritional evaluation of sweet lupines. *Ann Nutr Metab*, 1983. 27: p. 513-520.
- [125] Marss, T., Lupin based food. *Health Bull*, 1996. 64: p. 366-367.
- [126] Helf, S.L., R.F. Lemanske, Jr., and R.K. Bush, Adverse reaction to lupinefortified pasta. *J Allergy Clin Immunol*, 1994. 94(2 Pt 1): p. 167-72.
- [127] Gutierrez, D.C., A. Duran, S. Delchgo, J. Guardia, P. Matinez, R, Contact

urticaria from lupin. *Contact Dermatitis*, 1997. 36: p. 311.

[128] Dutau, G.R., F. Michaud, A. Juchet and Brémont, F, Farines et allergie : les pièges à ne pas méconnaître: Flour and allergy: pitfalls which must be 112 recognized. *Revue Française Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2002. 42(3): p. 289-298.

[129] Bernhisel-Broadbent, J., S. Taylor, and H.A. Sampson, Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. II. Laboratory correlates. *J Allergy Clin Immunol*, 1989. 84(5 Pt 1): p. 701-9.

[130] Leduc, V.V., C. Kanny, G. Guerin, L. Moneret-Vautrin, DA, Characterisation of lupine flour allergens by SDS-PAGE and 2D-Electrophoresis followed by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. 103: p. 103.

[131] Giovannini, L.B., T. Noormahomed, M.T. Albertini, M and Boutté, P,L'allergie aux Rosacées chez l'enfant : à propos de vingt-deux cas. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004. 44(8): p. 625-633.

[132]Crespo, J.F., et al., Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*, 1995. 6(1): p. 39-43.

[133] Hamada, Y., Y. Nagashima, and K. Shiomi, Identification of collagen as a new fish allergen. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001. 65(2): p. 285-91.

[134] Elsayed, S. and K. Aas, Isolation of purified allergens (cod) by isoelectric focusing. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1971. 40(3): p. 428-38.

[135] Elsayed, S. and H. Bennich, The primary structure of allergen M from cod. *Scand J Immunol*, 1975. 4(2): p. 203-8.

[136] Van Do, T., et al., The major allergen (parvalbumin) of codfish is encoded by at least two isotypic genes: cDNA cloning, expression and antibody binding of the recombinant allergens. *Mol Immunol*, 2003. 39(10): p. 595-602.

- [137] Lindstrom, C.D., et al., Cloning of two distinct cDNAs encoding parvalbumin, the major allergen of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Scand J Immunol*, 1996. 44(4): p. 335-44.
- [138] Bugajska-Schretter, A., et al., Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca²⁺ depletion. *J Allergy Clin Immunol*, 1998. 101(1 Pt 1): p. 67-74.
- [139] Shiomi, K.H., S. Ishikawa, M. Shimakura, K. and Nagashima, Y., Identification of parvalbumin as an allergen in horse mackerel muscle. *Fisheries Sci*, 1998. 64: p. 300-304.
- [140] Sato, K., Yoshiyama, R., Sato, M., and Ikeda, S., A simplified method for determining collagen in fish muscle. *Nippon suisan Gakkaishi*, 1986. 52: p. 889- 893.
- [141] Morali, A., Allergies aux protéines du lait de vache en pédiatrie. *Revue Française des Laboratoires*, 2004. 2004(363): p. 47-55.
- [142] Viola, S. and F. Sarrio, Traitement diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. *EMC-Pédiatrie*, 2004. 1(4): p. 335-340.
- [143] Host, A., Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002. 89(6 Suppl 1): p. 33-7.
- [144] Rapport de la consultation mixte FAO/OMS sur l'allergénicité des aliments dérivés d'organismes génétiquement modifiés. Rome; 2001.
- [145] Fancy b. Développement d'un modèle cellulaire de déclenchement de la réaction allergique. Applications à l'étude des allergènes du lait et de l'arachide, et évaluation de l'effet de traitements thermiques sur l'allergénicité de ara h 1. institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (agroparistech). n°2008agpt0078.2008.267 pages.
- [146] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Bousquet PJ, Colombo P, Cramer R, Daëron M, Fokkens W, Leynaert B, Lahoz C, Maurer M, Passalacqua G, Valenta R, van Hage M and Van Ree R (2006). Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens. A GA2LEN project. *Allergy* 61, 671-680.

- [147] Borges J.P. Caractérisation structurale et immunologique d'allergènes alimentaires: les protéines de transfert de lipides de fruits. faculté de pharmacie de Toulouse. UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER. 2008. 208 pages.
- [148] Hao, W. L. & Y. K. Lee (2004) Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol*, 268, 491-502.
- [149] Neutra, M. R. (1998) Current concepts in mucosal immunity. V Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system. *Am J Physiol*, 274, G785-91.
- [150] Untersmayr, E., G. Bises, P. Starkl, C. L. Bevins, O. Scheiner, G. Boltz-Nitulescu, F. Wrba & E. Jensen-Jarolim (2010) The high affinity IgE receptor Fc epsilonRI is expressed by human intestinal epithelial cells. *PLoS One*, 5, e9023.
- [151] Chehade, M. & L. Mayer (2005) Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*, 115, 3-12; quiz 13.
- [152] Yu, L. C. & M. H. Perdue (2001) Role of mast cells in intestinal mucosal function: studies in models of hypersensitivity and stress. *Immunol Rev*, 179, 61-73.
- [153] Murphy, K. M. & S. L. Reiner (2002) The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol*, 2, 933-44.
- [154] Zhu, J., H. Yamane, J. Cote-Sierra, L. Guo & W. E. Paul (2006) GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res*, 16, 3-10.
- [155] Harrington, L. E., R. D. Hatton, P. R. Mangan, H. Turner, T. L. Murphy, K. M. Murphy & C. T. Weaver (2005) Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 6, 1123-32.
- [156] Marwaha, A. K., N. J. Leung, A. N. McMurchy & M. K. Levings (2012) TH17 Cells in Autoimmunity and Immunodeficiency: Protective or Pathogenic? *Front Immunol*, 3, 129.

- [157] Ivanov, I. I., L. Zhou & D. R. Littman (2007) Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin Immunol*, 19, 409-17.
- [158] Weiner, H. L. (2001) Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. *Microbes Infect*, 3, 947-54.
- [159] Wu, K., Y. Bi, K. Sun & C. Wang (2007) IL-10-producing type 1 regulatory T cells and allergy. *Cell Mol Immunol*, 4, 269-75.
- [160] Romagnani, S. (2006) Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy*, 36, 1357-66.
- [161] Spellberg, B. & J. E. Edwards (2001) Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*, 32, 76-102.
- [162] Greenberger, P. A. & A. M. Ditto (2012) Chapter 24: anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*, 33 Suppl 1, 80-3.
- [163] Morin, S. INFLUENCE DE LA PRESENCE ET DE LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LE DEVELOPPEMENT ET LA PREVENTION DES ALLERGIES ALIMENTAIRES. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. UNIVERSITE PARIS V - RENE DESCARTES.2012.211 pages.
- [164] Pichavant M, Delneste Y, Jeannin P, Fourneau C, Bricet A, et al. (2003) Outer membrane protein A from *Klebsiella pneumoniae* activates bronchial epithelial cells: implication in neutrophil recruitment. *J Immunol* 171: 6697–6705.
- [165] Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, et al. (2010) Neutrophils represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 464(7293): 1367– 1370.
- [166] Dubuisson C, LA VIELLE S, Martin A. Rapport sur les allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations. Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA).2002.104 pages.

- [167] Novak, N., C. Tepel, S. Koch, K. Brix, T. Bieber & S. Kraft (2003) Evidence for a differential expression of the FcεRIγ chain in dendritic cells of atopic and nonatopic donors. *J Clin Invest*, 111, 1047-56.
- [168] ashyap, M., A. M. Thornton, S. K. Norton, B. Barnstein, M. Macey, J. Brenzovich, E. Shevach, W. J. Leonard & J. J. Ryan (2008) Cutting edge: CD4 T cell-mast cell interactions alter IgE receptor expression and signaling. *J Immunol*, 180, 2039-43.
- [169] Schouten, B., B. C. van Esch, S. M. Lim, G. A. Hofman, L. M. Knippels, L. E. Willemsen, A. P. Vos & J. Garssen (2012) Invariant Natural Killer T Cells Contribute to the Allergic Response in Cow's Milk Protein-Sensitized Mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 159, 51- 59.
- [170] Tang, Y., S. P. Guan, B. Y. Chua, Q. Zhou, A. W. Ho, K. H. Wong, K. L. Wong, W. S. Wong & D. M. Kemeny (2012) Antigen-specific effector CD8 T cells regulate allergic responses via IFN-γ and dendritic cell function. *J Allergy Clin Immunol*, 129, 1611- 1620.e4.
- [171] Dutau, G.R., F. Kanny, G. Moneret-Vautrin, D.A, Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire. Résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec référence particulière à la dermatite atopique en Pédiatrie. *Rev fr Allergol*, 1996. 36: p. 233-8.
- [172] Stoger, P. and B. Wuthrich, Type I allergy to cow milk proteins in adults. A retrospective study of 34 adult milk- and cheese-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*, 1993. 102(4): p. 399-407.
- [173] Ulbrecht, M., et al., High serum IgE concentrations: association with HLA-DR and markers on chromosome 5q31 and chromosome 11q13. *J Allergy Clin Immunol*, 1997. 99(6 Pt 1): p. 828-36.
- [174] De Swert, L.F., Risk factors for allergy. *Eur J Pediatr*, 1999. 158(2): p. 89-94.
- [175] Host, A., S. Husby, and O. Osterballe, A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to

cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand*, 1988. 77(5): p. 663-70.

[176] Kuitunen, M., E. Savilahti, and A. Sarnesto, Human alpha-lactalbumin and bovine beta-lactoglobulin absorption in infants. *Allergy*, 1994. 49(5): p. 354-60.

[177] Kanny, G.M.-V.D., Sergeant P, Hatahet R., Diversification de l'alimentation de l'enfant. Applications au cas de l'enfant de famille atopique. *Médecine et Nutrition*, 1996. 3(32): p. 127-131.

[178] Shirakawa, T., et al., The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*, 1997. 275(5296): p. 77-9.

[179] Wang, J.Y., Polyamines and cytoskeletal proteins in intestinal epithelial cell migration. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1998. 13: p. S257-S261.

[180] Romagnani, S., T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000. 85(1): p. 9-18; quiz 18, 21.

[181] Moneret-Vautrin DA. Approche diagnostique des accidents histaminiques d'origine alimentaire. *Med Hyg* 1975;33:1124-7.

[182] Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Pseudo-allergic reactions to food: Non immunological food intolerance. *Rec Adv Clin Nut reds Schlierf C* 1993 Smith Gordon London, 145-51.

[183] Moneret-Vautrin DA, André Cl. Immunopathologie de l'allergie alimentaire et des fausses allergies alimentaires. Paris: Masson; 1983, 266p.

[184] Sattler J, Hesterberg R, Lorentz W, Schmidt U, Crombach M, Stahlknecht CD. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: Relevance for clinical side effects? *Agents Actions* 1985;16:91-4.

[185] Sampson HA, Munoz-Furlong AM, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary

report–Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.

[186] Johanson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of Nomenclature Review Committee of World Allergy Organisation. *Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.

[187] Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineation from immunologic diseases and no-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:3–12.

[188] Guly HR, Grant IC. Case of the month: Lesson of the week: Don't forget scombroid. *Emerg Med J* 2006;23:955–6.

[189] Lavon O, Lurie Y, Bentur Y. Scombroid fish poisoning in Israel, 2005–2007. *Isr Med Assoc J* 2008;10:789–92.

[190] Borade PS, Ballary CC, Lee DK. A fishy cause of sudden near fatal hypotension. *Resuscitation* 2007;72:158–60.

[191] Sastre J, Lluch-Bernal M, Quirce S, Arrieta I, Lahoz C, Del Amo A, et al. A double-blind, placebo-controlled oral challenge study with lyophilized larvae and antigen of the fish parasite, *Anisakis simplex*. *Allergy* 2000;55:560–4.

[192] Maria Y, Vaillant P, Delorme N, Moneret-Vautrin DA. Les accidents graves liés aux métabisulfites. *Rev Med Interne* 1989;10:

[193] Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Food and drug additives: Hypersensitivity and intolerance. In: Descotes J, editor. *Human toxicology*. Paris: Elsevier Science; 1996. p. 259–80.

[194] Ahrens B, Beyer K, Walm U, Niggemann B. Differential diagnosis of food-induced symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:92–6.

- [195] Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1279–86.
- [196] Van Gossum M, Mascart F, Rickaert F, Codden T, Colonius V. Lactose and gluten intolerance: Which to suspect? *Rev Med Brux* 2000;21:A303–8.
- [197] Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. *Br Med Bull* 2008;88: 157–70.
- [198] Godeau P, Herson S, Piette J. *Traité de médecine*. 1996(3ème édition):833-840.
- [199] André C. L'allergie alimentaire, de la clinique aux recommandations. *Dossier scientifique de l'IFN* 1994;4:pages 3-7.
- [200] Dupont C, Molkhou P. Allergènes alimentaires. *Impact médecin* 2000;494(Supplément : Les allergies alimentaires):4-9.
- [201] Pradalier A, Campinos C. Allergies alimentaires : les manifestations cliniques et la prise en charge. 41ème Journée annuelle de nutrition et de diététique 2001(Hôtel Dieu – Université Paris VI -).
- [202] Sampson H, Mendelson L, Rosen J. Fatal and near fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 1992;327:380-384.
- [203] F. Le Pabic, D. Sabouraud, C. Castelain, M. Anton, N. Bocquel, A. Broué-Chabbert, V. David, M. Debons, A. Juchet, I. Mollé Le Vaillant, S. Morillon, C. Rolland, A.-C. Vilain, Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles, *Revue française d'allergologie* 49 (2009) 239–243
- [204] Rancé F, Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. *Médecine et Hygiène* 2000:134-150.
- [205] Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(15):23–8.

- [206] Cantani A, Micera M. Natural history of cow's milk allergy. An eight-year follow-up study in 115 atopic children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:153–64.
- [207] Zapatero Remon L, Alonso Lebrero E, Martin Fernandez E, et al. Foodprotein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:312–6.
- [208] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1203–7.
- [209] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Prevalence of peanut sensitization in a population of 4,737 subjects—an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002. *Allerg Immunol* 2005;37:54–7.
- [210] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [211] Van der Leek T, Liu A, Stefanski K, et al. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000;137:749–55.
- [212] Rangaraj S, Ramanathan V, Tuthill DP, et al. General paediatricians and the case of resolving peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:449–55.
- [213] Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:473–6.
- [214] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183–9.
- [215] Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: casecontrol study. *BMJ* 1998;316:1271–5.

- [216] Noma T, Yoshizawa I, Aoki K, et al. Cytokine production in children outgrowing hen egg allergy. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1298–307.
- [217] Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest* 2003;111:1065–72.
- [218] [218] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, et al. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133–40.
- [219] Calder PC, Krauss-Etscmann S, de Jong EC, et al. Early nutrition and immunity-progress and perspectives. *Brit J Nutr* 2006;96:774–90.
- [220] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with milk allergy and 90 children with egg allergy. *Allerg Immunol* 2007;39:12–9.
- [221] Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007;52:1662–72.
- [222] Shenassa MM, Perelmutter L, Gerrard DM. Desensitization to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:177.
- [223] BullockRJ, Barnett D,HowdenME. Immunologic and clinical responses to parenteral immunotherapy in peanut anaphylaxis—a study using IgE and IgG4 immunoblot monitoring. *Allergol Immunopathol* 2005;33: 250–6.
- [224] Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:266–7.
- [225] Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61:808–11.

[226] Michail, S. (2009) The role of probiotics in allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 5, 5.

[227] Lodinová-Zádníková, R., L. Prokesová, H. Tlaskalová, I. Kocourková, J. Zizka & Z. Stranák (2004) [Influence of oral colonization with probiotic *E. coli* strain after birth on frequency of recurrent infections, allergy and development of some immunologic parameters. Long-term studies]. *Ceska Gynekol*, 69 Suppl 1, 91-7.

[228]FAO/WHO. 2002. *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working group on Drafting Guidelines for the evaluation of Probiotics in Food.*

[229] Forsythe, P. & J. Bienenstock (2010) Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunol Invest*, 39, 429-48.

[230] Isolauri, E. (2012) Development of healthy gut microbiota early in life. *J Paediatr Child Health*, 48 Suppl 3, 1-6.

[231] Prescott, S. L., J. A. Dunstan, J. Hale, L. Breckler, H. Lehmann, S. Weston & P. Richmond (2005) Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 35, 1557-64.

[232] Yao, T. C., C. J. Chang, Y. H. Hsu & J. L. Huang (2010) Probiotics for allergic diseases: realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol*, 21, 900-19.

[233] F. Le Pabic, D. Sabouraud, C. Castelain, M. Anton, N. Bocquel, A. Broué-Chabbert, V. David, M. Debons, A. Juchet, I. Mollé Le Vaillant, S. Morillon, C. Rolland, A.-C. Vilain, Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles, *Revue française d'allergologie* 49 (2009) 239–243.

[233] Ishizaka, K., T. Ishizaka & M. M. Hornbrook (1966) Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*, 97, 75-85.

- [234] Johansson, S. G. & H. Bennich (1967) Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology*, 13, 381-94.
- [235] Mills EN, Mackie AR, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across. *Eur Allergy* 2007; 62: 717–22.
- [236] D.A. Moneret-Vautrin, Épidémiologie de l'allergie alimentaire, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 48 (2008) 171–178.
- [237] Maleki, S.J., et al., The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 106(4): p. 763-8.
- [238] Burks, A.W., et al., Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, with use of the sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol*, 1992. 90(6 Pt 1): p. 962-9.
- [239] Akdis, C. A., K. Blaser & M. Akdis (2004a) Genes of tolerance. *Allergy*, 59, 897-913.
- [240] Lifrani, A., Etude du risque allergique à différentes protéines alimentaires Mise au point de modèle de souris allergiques à l'arachide, à l'albumine, à la caséine et à la colle de poisson, Institut National Agronomique Paris-Grignon, 2006 : 157 pages.
- [241] F. Le Pabic, D. Sabouraud, C. Castelain, M. Anton, N. Bocquel, A. Broué-Chabbert, V. David, M. Debons, A. Juchet, I. Mollé Le Vaillant, S. Morillon, C. Rolland, A.-C. Vilain, Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles, *Revue française d'allergologie* 49 (2009) 239–243.
- [242] Zoltan Ovary, M.D, Hugh Fudenberg, M.D, Henry G, Kunkel, M.D, Anaphylactic reactions in the skin of guinea pig with high and low molecular weight antibodies and gamma globulins, Department of pathology, New York University, School of Medicine, 1960.
- [243] F. RANCÉ, Tests cutanés en allergie alimentaire: quelles techniques, quels extraits, quelle batterie ?, *Rev Mal Respir*, 2002, 19, 258-259.

[244] DREBORG S, BACKMAN A, BASOMBA A, BOUSQUET J, Dieges P, Malling HJ : Skin tests used in type I allergy testing. Position paper. EAACI subcommittee on skin tests. *Allergy* 1989;44:1- 59.

[245] P.-A. Eigenmann, Quelle est la valeur diagnostique pour l'allergie alimentaire d'un test de provocation positif ? Le test de provocation est-il le reflet d'une réaction réelle ?, *Revue française d'allergologie*, 2009, 49, 286–287.

[246] Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA). <http://www.cicbaa.com> . 2008.

[247] <http://xaviergardner.wordpress.com/systeme-immunitaire/>

[248] Firestein, G. S. and Zvaifler, N. J.. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis: T cell-independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 298-308.

[249] Manuel de SVT, TS enseignement obligatoire, prg 2002, Bordas/
http://polyporum.free.fr/article.php3?id_article=6.

[250] Johansson SGO, Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24

[251] Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA). <http://www.cicbaa.com>. 2008.

[252] Macpherson, A. J. & N. L. Harris (2004) Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*, 4, 478-85.

[253] <http://www.cours-pharmacie.com>

[254] www.virologie.free.fr

[255] www.ebioscience.com

[256] Romagnani, S. (2006) Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy*, 36, 1357-66.

[257] Roitt IM, Brostoff J, Male DK: *Immunologie*, edn 3ème édition, traduction "Immunology" 3rd edition, 1993 par JP Revillard et WH Fridman. Be Boeck Université; 1994.

[258] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/>

[259] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus : Prise en charge de l'urticaire chronique. HAS; 2003. : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/urticaire_long.pdf.

[260] <http://www.nuh.nhs.uk/our-services/services/clinical-immunology-and-allergy/allergies/>.



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
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم



أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

مساهمة في دراسة الحساسيات الغذائية

من خلال تحليل المعطيات الحديثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية:.....

من طرف

السيد (ة) :يونس سلاة

المزداد في : 17 يونيو 1988 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: حساسية الطعام، النظام الغذائي، انتشار الأمراض والعلاج و الوقاية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعيدة طلال

مشرف

استاذة في الكيمياء الاحيائية

السيد: الحسين بالوش

استاذ في الكيمياء الاحيائية

أعضاء

السيدة: سارة عوفي

استاذة في علم الطفيليات

السيد: محمد الترامي

استاذ في علم الطفيليات