كلية العلوم و التقنيات فاس
ⵜⴰⵖⵙⵓⵍⵜ ⵏ ⵜⵓⵙⵙⴰⵙⵉⵏ ⴰ ⵜⵓⵙⵙⵔⵜⵙⵉ
Faculté des Sciences et Techniques de Fès

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵃⴰⵎⴻⴷ ⴱⵏ ⵄⴱⴷⵍⵍⴰⵀ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre 13/2019

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Melle : MEJRHIT NAJLAE

Discipline : **Biologie**

Spécialité : **Biotechnologies**

Sujet de la thèse :

Étude de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer au niveau de la population de Fès-Meknès : Prévalence, Évaluation sérique de la sensibilité aux allergènes et Impact des traitements industriels

Formation Doctorale : **Sciences et Génie de la Matière, de la Terre et de la Vie**

Thèse présentée et soutenue le mardi 30 avril 2019 à 15h au Centre des conférences devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Rachid BENCHEIKH	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Moustapha HIDA	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Rapporteur
Jamal HAFID	PES	Faculté des Sciences de Marrakech	Rapporteur
Abdallah BADOU	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca	Rapporteur
Ibtissam OUAHIDI	PH	ISPITS de Fès	Examinatrice
Mohammed EL IDRISSI EL AZAMI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Examinateur
Lotfi AARAB	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : **Molécules bioactives : structures et fonctions**

Etablissement : **Faculté des Sciences et Techniques de Fès**

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

Résumé de la thèse:

L'objectif de cette thèse était d'évaluer le profil allergénique de la population de la région de Fès-Meknès aux poissons et aux fruits de mer. Ceci en se basant sur une enquête épidémiologique transversale menée dans la population générale et scolarisée de la région. D'autre part, au niveau sérique, nous avons évalué la sensibilité des marocains aux principaux allergènes (parvalbumine et tropomyosine) de trois espèces de poissons et de fruits de mer couramment consommés dans cette région (sardine, pageot et crevette). La sensibilité a été mesurée par un dosage des IgE sériques spécifiques aux allergènes étudiés. Nous avons également étudié l'effet des traitements thermiques et enzymatiques sur l'allergénicité de ces protéines de poissons.

L'étude épidémiologique menée sur 2810 enfants âgés entre 12 et 18 ans et sur 1236 adultes dont la tranche d'âge est comprise entre 19 et 60 ans, a montré une prévalence de 9,5%, aussi bien chez les adultes que chez les enfants, indiquant une forte sensibilité de cette population. L'étude de la relation entre la consommation des poissons et l'allergie autodéclarée a montré que la consommation de poissons était associée de manière significative à un risque réduit d'allergie en particulier chez les adultes. La forte prévalence obtenue dans notre étude pourrait être liée à la qualité des produits de la pêche et à leur fraîcheur liée à la teneur en histamine. Pour cela, nous avons évalué par une méthode immuno-enzymatique spécifique le taux d'histamine dans les poissons consommés dans la région de Fès. Les résultats ont montré que 20% des échantillons sont non conformes, dépassant la limite de tolérance de l'histamine établie par la norme internationale et marocaine. Ce qui indique qu'une partie de l'allergie rapportée est due aux réactions induites par l'histamine ingérée avec ces poissons.

En outre, nous avons constitué une banque sérique obtenue auprès de 1248 personnes recrutées dans les hôpitaux de Fès. La distribution des IgE spécifiques chez cette population a montré une sensibilité très importante vis-à-vis de trois allergènes de poissons étudiés (parvalbumine de sardine, parvalbumine de pageot et tropomyosine de crevette). Plus de 16% des personnes testées présentaient des taux élevés d'IgE spécifiques aux allergènes étudiés (>100 UI/ml). L'évaluation de l'allergénicité des protéines de poissons étudiés sous l'effet du traitement thermique et enzymatique a montré une réduction de leur réactivité vis-à-vis des IgE humaines après un chauffage et/ou une digestion enzymatique avec la pepsine chez la plupart des personnes testées avec une réduction moyenne allant de 23% à 90%. Ceci se confirme au niveau des méthodes de préparation des aliments. En effet, les résultats ont montré que l'allergénicité des poissons est fortement réduite quand les poissons subissent une fermentation ou une marinade plus qu'une friture ou une cuisson.

Mots clés : Allergie, Poisson, Fruits de mer, Enquête, Population, Sensibilité, IgE, Traitement thermique, Traitement enzymatique, Histamine, Parvalbumine, Tropomyosine.

Résumé

L'objectif de cette thèse était d'évaluer le profil allergénique de la population de la région de Fès-Meknès aux poissons et aux fruits de mer. Ceci en se basant sur une enquête épidémiologique transversale menée dans la population générale et scolarisée de la région. D'autre part, au niveau sérique, nous avons évalué la sensibilité des marocains aux principaux allergènes (parvalbumine et tropomyosine) de trois espèces de poissons et de fruits de mer couramment consommés dans cette région (sardine, pageot et crevette). La sensibilité a été mesurée par un dosage des IgE sériques spécifiques aux allergènes étudiés. Nous avons également étudié l'effet des traitements thermiques et enzymatiques sur l'allergénicité de ces protéines de poissons.

L'étude épidémiologique menée sur 2810 enfants âgés entre 12 et 18 ans et sur 1236 adultes dont la tranche d'âge est comprise entre 19 et 60 ans, a montré une prévalence de 9,5%, aussi bien chez les adultes que chez les enfants, indiquant une forte sensibilité de cette population. L'étude de la relation entre la consommation des poissons et l'allergie autodéclarée a montré que la consommation de poissons était associée de manière significative à un risque réduit d'allergie en particulier chez les adultes. La forte prévalence obtenue dans notre étude pourrait être liée à la qualité des produits de la pêche et à leur fraîcheur liée à la teneur en histamine. Pour cela, nous avons évalué par une méthode immuno-enzymatique spécifique le taux d'histamine dans les poissons consommés dans la région de Fès. Les résultats ont montré que 20% des échantillons sont non conformes, dépassant la limite de tolérance de l'histamine établie par la norme internationale et marocaine. Ce qui indique qu'une partie de l'allergie rapportée est due aux réactions induites par l'histamine ingérée avec ces poissons.

En outre, nous avons constitué une banque sérique obtenue auprès de 1248 personnes recrutées dans les hôpitaux de Fès. La distribution des IgE spécifiques chez cette population a montré une sensibilité très importante vis-à-vis de trois allergènes de poissons étudiés (parvalbumine de sardine, parvalbumine de pageot et tropomyosine de crevette). Plus de 16% des personnes testées présentaient des taux élevés d'IgE spécifiques aux allergènes étudiés (>100 UI/ml). L'évaluation de l'allergénicité des protéines de poissons étudiés sous l'effet du traitement thermique et enzymatique a montré une réduction de leur réactivité vis-à-vis des IgE humaines après un chauffage et/ou une digestion enzymatique avec la pepsine chez la plupart des personnes testées avec une réduction moyenne allant de 23% à 90%. Ceci se confirme au niveau des méthodes de préparation des aliments. En effet, les résultats ont montré que l'allergénicité des poissons est fortement réduite quand les poissons subissent une fermentation ou une marinade plus qu'une friture ou une cuisson.

Mots clés : Allergie, Poisson, Fruits de mer, Enquête, Population, Sensibilité, IgE, Traitement thermique, Traitement enzymatique, Histamine, Parvalbumine, Tropomyosine.

Abstract

The aim of this thesis was to evaluate the allergenic profile of the population of the Fes-Meknes region to fish and shellfish. This is based on a cross-sectional epidemiological survey conducted in the general and educated population of the region. On the other hand, at the serum level, we evaluated the IgE-sensitivity of Moroccans to the major allergens (parvalbumin and tropomyosin) of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region (sardine, common pandora, and shrimp). The sensitivity was analyzed by a measurement of specific IgE to studied allergens. We have also studied the effect of thermal and enzymatic treatments on the allergenicity of these fish proteins.

Results of the survey conducted on 2810 children aged between 12 and 18 years and 1236 adults aged between 19 and 60 years old, showed that self-reported allergy to fish and shellfish in the Moroccan population of the Fez-Meknes region was 9.5%, in both children and adults, indicating an important sensitivity of this population to fish and shellfish. We observed that consumption of fish was significantly associated with a reduced risk of fish allergy, especially in adults. The high prevalence recorded in our study could be related to the quality of fish products specially the histamine level. For this, we have evaluated by a specific immuno-enzymatic method the levels of histamine in fish consumed in the Fez region. The results showed that 20% of the samples are non-compliant and exceed the tolerance limit established by international and Moroccan standards for histamine content in fish. This indicates that part of the reported allergy was due to histamine content in those products which can induce false allergic reactions.

In addition, we have established a serum bank obtained from 1248 person recruited from Fez Hospitals. The distribution of specific IgE in this population showed a high sensitivity towards the allergens of different fish species (sardine parvalbumin, common pandora parvalbumin, and shrimp tropomyosin). More than 16% of patients tested present high levels of specific IgE to the studied allergens (> 100 IU/ ml).

The study of the effect of thermal and enzymatic treatments on the allergenicity of sardine, common pandora, and shrimp allergens showed a reduction in their reactivity with human IgE under heating and/or pepsin hydrolysis in the majority of patients with an average reduction ranging from 23% to 90%. This is confirmed by the food preparation methods. Indeed, the results showed that the allergenicity of fish is greatly reduced when the fish undergo fermentation or a marinade more than a frying or cooking.

Keywords: Allergy, Fish, Shellfish, Survey, Population, Sensitivity, IgE, Thermal treatments, Enzymatic treatments, Histamine, Parvalbumin, Tropomyosin.

ملخص

الهدف من هذه الاطروحه هو تقييم مدى انتشار الحساسية المبلغ عنها ذاتيا للأسماك والمأكولات البحرية، استنادا إلى دراسة استقصائية أجريت لدى ساكنة جهة فاس-مكناس بالمغرب. وقد تم أيضا تقييم حساسية هذه الساكنة لثلاث مؤرجات أساسية من الأسماك والمأكولات البحرية التي تستهلك عادة في هذه المنطقة (السردين, البواجو والروبيان) وذلك من خلال قياس الأجسام المضادة المناعية النوعية في دم الساكنة المدروسة. من ناحية أخرى، درسنا أيضا فعالية الحرارة والهضم الإنزيمي على أرجية الأغذية المذكورة سابقا.

أظهرت نتائج الإستطلاع المنجز على 2810 طفلاً تتراوح أعمارهم بين 12 و 18 عامًا و 1236 بالغًا تتراوح أعمارهم بين 19 و 60 عامًا أن نسبة الحساسية الذاتية المبلغ عنها للأسماك والمأكولات البحرية بلغت 9.5٪، وذلك سواء عند الأطفال أوالبالغين، مما يشير إلى حساسية كبيره لهذه الفئة من السكان بالنسبة لهذه الأغذية. وأظهرت دراسة العلاقة بين استهلاك الأسماك والحساسية المبلغ عنها ذاتيا أن استهلاك الأسماك يقلل بشكل كبير من خطر ظهور الحساسية. النسبة العالية للحساسية المحصل عليها في هذه الدراسة يمكن ان تفسر نسبيا بجوده الأسماك خاصة ما يتعلق بمحتوى الهستامين. لهذا، قمنا بتقييم مستوى الهستامين في الأسماك التي تستهلك عادة في منطقة فاس. أظهرت النتائج أن 20٪ من العينات تجاوزت الحد المسموح به لمحتوى الهستامين في الأسماك والتي حددتها المعايير الدولية والمغربية. هذا يشير إلى أن جزء من الحساسية المذكورة هي نتيجة لردود الفعل التي يسببها الهيستامين.

بالإضافة إلى ذلك ، قمنا بإنشاء بنك مصل تم الحصول عليه من 1248 متبرع من مستشفيات فاس. فيم يخص توزيع الأجسام المضادة المناعية النوعية، تبين أن هناك نسب كبيرة من الأجسام المضادة تجاه البروتينات السمكية التي تمت دراستها (السردين, البواجو والروبيان). أكثر من 16٪ من الأشخاص الذين تم اختبارهم لديهم مستويات عالية من الأجسام المضادة المناعية النوعية الخاصة ببروتينات الأسماك المدروسة (اكثر من 100 وحدة دولية / مل).

وأظهرت دراسة تغيرأرجية بروتينات الأسماك تحت مفعول الحرارة و الهضم الإنزيمي انخفاضًا في تفاعل هذه البروتيات مع الأجسام المضادة المناعية عند معظم الساكنة المدروسة وذلك بعد التسخين و/ أو المعالجة الأنزيمية بمتوسط انخفاض يتراوح بين 23٪ إلى 90٪. ويؤكد هذا الامر طرق إعداد الطعام التي أظهرت أن حساسية الأسماك تنخفض بشكل كبير عندما تخضع الأسماك للتخمر أكثر من القلي أو الطهي.

الكلمات المفاتح : الحساسية، الأسماك، المأكولات البحرية، الإستطلاع، الساكنة، الأجسام المضادة المناعية النوعية، الحرارة، الهضم الإنزيمي، البروتينات، الهستامين.

Liste des Publications et Communications

- **Publications**

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394.

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210.

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149.

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15.

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120.

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373.

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980.

Mejrhit, N., Taouda, H., & Aarab, L. (2015). Evaluation de la qualité hygiénique des Arachides au niveau de la ville de Fès-Maroc [Evaluation of the hygienic quality of peanuts at the city Fes-Morocco]. International Journal of Innovation and Applied Studies, 10(1), 268-277.

- **Communications**

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. 1er Congrès International de la Biotechnologie Verte, Faculté Polydisciplinaire de Taroudant, Université Ibn Zohr, Agadir, 01-03 Novembre 2018.

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. (Communication orale). 3ème Journée du Doctorant en Biologie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, 27 Juin 2018.

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. 3ème Journée du Doctorant en Biologie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, 27 Juin 2018.

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., & Aarab, L. (2017). Effect of heating and enzymatic treatments on the allergenicity of shrimp tropomyosin. (Communication orale). 2ème Journée du Doctorant en Biologie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Faculté des Sciences et Techniques de Fès, 10 Mai 2017.

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2017). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: a comparative study between children and adults in Fez- Meknes region. 2ème Journée du Doctorant en Biologie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Faculté des Sciences et Techniques de Fès, 10 Mai 2017.

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2016). Effect of Heat and Enzymatic treatments on Human IgE Sensitivity to shrimp tropomyosin. 1er Congrès international: Maladies chroniques et qualité de vie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, 15 et 16 Décembre 2016.

Mejrhit, N., & Aarab, L. (2016). Etude de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer : Caractérisation moléculaire des allergènes et impact des traitements industriels. 2ème Forum des Doctorants, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, 3 Novembre 2016.

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2016). Heat and Enzymatic treatments effects on Human IgE and Rabbit IgG Sensitivity to Sardine Parvalbumin. (Communication orale). Journées doctorales sous le thème : « Sciences de l'environnement, partager c'est pérenniser », Faculté des Sciences de Meknès, 2 et 3 Juin 2016.

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., & Aarab, L. (2015). Evaluation of reported fish and shellfish allergy in student population of Fez-Meknes Region and its relation to breastfeeding. 3ème colloque national de pharmacoépidémiologie et pharmacoéconomie, Centre National de Recherche Scientifique et Technique de Rabat, 12-14 Novembre 2015.

Mejrhit, N., & Aarab, L. (2015). Etude de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer : Caractérisation moléculaire des allergènes et impact des traitements industriels. 1er Forum des Doctorants, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, 4 Novembre 2015.

Mejrhit, N., Azdad, O., Ouahidi, I., Bousfiha, A., Chihab, Z., Chokri, A., & Aarab, L. (2015). Etude d'évaluation de l'allergie rapportée des enfants scolarisés aux poissons et aux crustacés et sa relation avec l'allaitement. Congrès international « Biotechnologie au service de la société », Faculté des Sciences et Techniques de Fès, 22-24 Octobre 2015.

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2015). Etude de l'effet des traitements thermiques et enzymatiques sur l'allergénicité du parvalbumine des poissons. (Communication orale). 1er Journée du Doctorant en Biologie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, 13 Octobre 2015.

Mejrhit, N., Azdad, O., Ouahidi, I., Bousfiha, A., Chihab, Z., Chokri, A., & Aarab, L. (2015). Evaluation of reported fish and shellfish allergy of student population in Fez-Meknes Region and effect of breastfeeding. 1er Journée du Doctorant en Biologie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, 13 Octobre 2015.

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2014). Etude du profil de sensibilité des enfants scolarisés dans la ville de Fès aux poissons et aux crustacés. 3ème congrès maghrébin d'immunologie et aux 6èmes journées scientifiques de la Société Marocaine d'Immunologie, Marrakech, 25-28 Novembre 2014.

Mejrhit, N., & Aarab, L. (2014). Evaluation de la qualité hygiénique des arachides au niveau de la ville de FES. Colloque International sous le thème « Santé, Environnement & Entreprise », Faculté des Sciences et Techniques du Mohammedia, 21 et 22 Novembre 2014.

Mejrhit, N., & Aarab, L. (2014). Elaboration de trousses de dosage de l'histamine pour l'étude de l'allergie aux poissons au Maroc. Doctoriales 2014 de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fès et de l'Université Mohammed Premier de Oujda, la Cité de l'Innovation de Fès, 10-12 Avril 2014.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS **11**

LISTE DES TABLEAUX **13**

LISTE DES FIGURES **13**

INTRODUCTION GENERALE **14**

PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE **17**

I. Historique et définitions de l'allergie **18**

II. Allergie alimentaire : définition, mécanisme et signes cliniques **19**

1. Définition et classification de l'hypersensibilité alimentaire 19
2. Définition de l'allergie alimentaire et classification de Gell et Coombs 20
3. Les mécanismes de l'hypersensibilité immédiate (à médiation IgE) 23
   - 3.1. Les phases de l'hypersensibilité immédiate 23
     - 3.1.1. La phase de sensibilisation 23
     - 3.1.2. La phase de la réaction allergique (déclenchement) 23
   - 3.2. Définitions et fonctions des acteurs impliqués dans le mécanisme de l'hypersensibilité immédiate 25
     - 3.2.1. Les lymphocytes Th 25
     - 3.2.2. Les IgE et leurs récepteurs 26
     - 3.2.3. Les cellules effectrices de la réaction allergique 28
     - 3.2.4. Les principaux médiateurs chimiques de la réaction allergique 29
4. Symptomatologie clinique de l'allergie alimentaire 30
5. Hypersensibilité alimentaire non allergique « Intolérances alimentaires » 33
   - 5.1. Les troubles métaboliques 33
   - 5.2. Les réactions anaphylactoïdes 33
   - 5.3. Les réactions idiosyncratiques 34
   - 5.4. Les réactions pharmacologiques 34
     - 5.4.1. Les amines biogènes 34
     - 5.4.2. Intoxication histaminique scombroïdienne 35

III. Epidémiologie de l'allergie alimentaire **37**

1. À l'échelle mondiale 37
2. Dans les pays occidentaux 38
3. Dans les pays asiatiques 39
4. En Afrique 39
5. Au Maroc 40
6. Les facteurs d'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires 40

IV. Allergènes alimentaires 42
1. Caractérisation générale des allergènes alimentaires 42
2. Répertoire des principaux allergènes alimentaires 44
2.1. Les principaux allergènes d'origine végétale 45
2.2. Les principaux allergènes d'origine animale 49

V. Allergie aux poissons et aux fruits de mer 51
1. Généralités sur les poissons et les fruits de mer 51
1.1. Production et consommation des produits de la mer au Maroc 51
1.2. Classification des poissons et des fruits de mer 51
1.3. Composition et usages des poissons et des fruits de mer 55
2. Epidémiologie de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer 57
2.1. Dans les pays occidentaux 58
2.2. Dans les pays asiatiques 59
2.3. En Afrique 61
3. Allergènes des poissons et des fruits de mer 62
3.1. L'allergène majeur de poissons – Parvalbumine 62
3.2. L'allergène majeur de fruits de mer - Tropomyosine 64
3.3. Les allergènes mineurs de poissons et de fruits de mer 65
4. Symptomatologie clinique de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer 66

VI. Diagnostic et Traitement de l'allergie alimentaire 67
1. Diagnostic de l'allergie alimentaire 67
1.1. Les antécédents médicaux/l'examen clinique 68
1.2. Les tests cutanés 68
1.3. Les tests biologiques/sérologiques 68
1.4. Les tests de provocation orale 70
2. Traitement de l'allergie alimentaire 71
2.1. Les traitements préventifs et médicamenteux 71
2.2. Les approches thérapeutiques des allergies alimentaires 72
2.2.1. L'immunothérapie spécifique 72
2.2.2. L'immunothérapie non spécifique 74

VII. Influence des traitements industriels sur l'allergénicité des protéines alimentaires 75
1. Les traitements thermiques 76
2. Les traitements non thermiques 77
2.1. L'hydrolyse enzymatique 77
2.2. Les traitements physiques 77
2.3. La fermentation 78

PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODES 79

I. Évaluation de l'allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer dans la population marocaine de la région de Fès-Meknès 80
1. Lieu et période d'étude 80
2. Type d'étude 80
3. La démarche de l'enquête 81
3.1. Chez les enfants scolarisés 81
3.2. Chez les adultes 82
4. Questionnaire 82

5. Analyses statistiques 83

II. Évaluation de la sensibilité des marocains aux allergènes des poissons et des fruits de mer et effet des traitements physico-chimiques 84
1. Patients et collecte des sérums 84
2. Echantillonnage et extraction des protéines de sardine, de pageot et de crevette 84
2.1. Collecte des échantillons de poissons 84
2.2. Extraction des protéines de sardine et de pageot et purification de la parvalbumine 85
2.3. Extraction des protéines de crevette et purification de la tropomyosine 85
2.4. Détermination de la concentration des protéines extraites 86
3. Electrophorèse sur gel de polyacrylamide dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE) 86
4. Production d'anticorps anti-parvalbumine et anti-tropomyosine chez le lapin 86
5. Évaluation de l'allergie par le dosage de l'IgG/IgE spécifique anti-allergène 87
5.1. ELISA indirect 87
5.2. Dot-blot 87
6. Effet des traitements thermiques et enzymatiques sur l'allergénicité de la parvalbumine et de la tropomyosine 88
7. Effet des méthodes de préparation des aliments sur l'allergénicité de sardine, de pageot et de crevette 88
7.1. Préparation des échantillons de sardine et de pageot traités 88
7.2. Préparation des échantillons de crevette traités 88
8. Analyses statistiques 89

III. Évaluation de la qualité des poissons, au niveau de la région de Fès, par la détermination du taux d'histamine 89
1. Mise en place d'un kit de dosage de l'histamine 89
1.1. Production d'anticorps anti-histamine chez le poulet 89
1.2. Préparation et marquage enzymatique de l'histamine 90
2. Collecte des échantillons de poissons 90
3. Dosage de l'histamine 90
3.1. Extraction de l'histamine 90
3.2. Détermination de la concentration d'histamine 90
3.3. Dosage de l'histamine par ELISA compétitive 90
4. Effet de la température et de la digestion enzymatique sur le taux d'histamine présent dans les poissons 91

PARTIE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION 92

CHAPITRE 1 - Évaluation de l'allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer dans la population marocaine de la région de Fès-Meknès 93
Introduction 94
ARTICLE 1 *- Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding* 96
Discussion de l'article 1 104
ARTICLE 2 *- Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region* 108
Discussion de l'article 2 124
Conclusion 129

CHAPITRE 2 - Évaluation de la sensibilité des marocains aux allergènes des poissons et des fruits de mer et effet des traitements physico-chimiques 130
Introduction 131
ARTICLE 3 *- Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments* 133
Discussion de l'article 3 147
ARTICLE 4 *- Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments* 150
Discussion de l'article 4 164
ARTICLE 5 *- Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments* 167
Discussion de l'article 5 181
ARTICLE 6 *- Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region* 184
Discussion de l'article 6 194
Conclusion 198

CHAPITRE 3 - Évaluation de la qualité des poissons, au niveau de la région de Fès, par la détermination du taux d'histamine 199
Introduction 200
ARTICLE 7 *- Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments* 202
Discussion de l'article 7 211
Conclusion 214

CONCLUSION GENERALE 215

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 218

Liste des Abréviations

AAA	Allergie Autodéclarée aux Aliments
AAPF	Allergie Autodéclarée aux Poissons et aux Fruits de mer
BBS	Borate Buffered Saline / Tampon Borate Salin
BSA	Bovine Serum Albumin / Albumine sérique de Bovin
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Confidence Interval
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigène
DAB	Di-Amino-Benzidine
DBPCFC	Double-Bind Placebo-Controlled Food Challenge
DO	Densité Optique
ECF-A	Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FA	Food Allergy
FAO	Food and Agriculture Organization
FSA	Fish and Shellfish Allergy
IFN-γ	Interféron gamma
Ig	Immunoglobuline
IgE	Immunoglobuline de classe E
IgG	Immunoglobuline de classe G
IL	Interleukine
ITAM	Immunoreceptor Tyrosine based Activation Motif
KDa	Kilo Dalton
NCF-A	Neutrphil Chemotactic Factor of Anaphylaxis
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPD	Ortho-Phényléne-Diamine
OR	Odds Ratio
PAF	Platelet Activating Factor
PBS	Phosphate Buffer Saline / Tampon Phosphate Salin
PM	Poids Moléculaire

PV	Parvalbumine
RAST	Radio Allergo Sorbent Test
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate–PolyAcrylamide Gel Electrophoresis
SPT	Skin Prick Test
T reg	Lymphocytes T régulateurs
Th	Lymphocyte T helper ou T auxiliaire
TP	Tropomyosine
TPO	Test de Provocation Orale
UI	Unité Internationale

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Les symptômes de l'allergie alimentaire médiés par les IgE (d'après Taylor & Hefle, 2001)

Tableau 2 : Les amines biogènes présentes dans les produits alimentaires (d'après Brillet, 2005)

Tableau 3 : Représentation des espèces de poissons et de fruits de mer les plus souvent incriminés dans l'allergie avec le nom de l'allergène impliqué et les symptômes communs

Tableau 4 : Répartition de la population étudiée selon l'âge

Liste des Figures

Figure 1 : Classifications de différents types de sensibilités alimentaires (d'après Taylor & Hefle, 2001)

Figure 2 : Classifications des hypersensibilités alimentaires (d'après Johansson et al., 2004)

Figure 3: Classification des hypersensibilités selon Gell & Coombs (1963)

Figure 4 : Les mécanismes de l'hypersensibilité de type I, à médiation IgE (Lee, 2012)

Figure 5 : Dialogue moléculaire entre Th1 et Th2

Figure 6 : Structure de l'IgE

Figure 7 : Schéma d'un récepteur tétramérique αβγ2 FcεRI (d'après Blank et al., 2003)

Figure 8 : Activation des mastocytes et des basophiles au cours de l'hypersensibilité immédiate

Figure 9 : Représentation schématique des épitopes séquentiels et conformationnels et effet des traitements sur ces épitopes (d'après Nowak-Wegrzyn & Fiocchi, 2009)

Figure 10 : Profil de la fréquence de l'allergie aux huit aliments les plus allergéniques "the Big 8" chez les enfants et les adultes (d'après Koeberl et al., 2014)

Figure 11 : Classification des principaux groupes de poissons et de fruits de mer les plus couramment consommés. Les textes en gris fournissent des exemples d'espèces pour chaque groupe de poissons, de crustacés et de mollusques

Figure 12 : Principe du dosage des IgE spécifiques dans la technique ELISA

Figure 13 : Les étapes du diagnostic de l'allergie alimentaire (d'après Kamath, 2014)

Figure 14 : Présentation des nouvelles stratégies pour améliorer l'immunothérapie alimentaire (d'après Moran et al., 2013)

Figure 15 : Schéma des modifications induites par le traitement thermique sur les épitopes (d'après Claude, 2016)

Introduction générale

L’allergie aux aliments présente un problème majeur de santé publique à l’échelle mondiale. Parmi les huit allergènes majeurs reconnus, on retrouve les poissons et les fruits de mer. L’hypersensibilité à ces derniers se présente sous deux formes (1) une vraie allergie aux protéines des poissons et des fruits de mer dont les allergènes couramment incriminés sont la parvalbumine et la tropomyosine et (2) des réactions indésirables relatives au taux d’histamine présent dans ces aliments et qui dépend de leur qualité hygiénique.

La prévalence de l’allergie aux poissons et aux fruits de mer a considérablement augmenté au cours des dernières années et ne cesse de progresser, cependant, les études de prévalence et d’évaluation de l’allergie aux poissons et aux fruits de mer au Maroc sont très rares. On trouve une seule étude limitée réalisée à Marrakech par Ghadi et al., en 2007.

Objectif de la thèse

Le travail présenté dans cette thèse de doctorat fournit une étude approfondie sur l’évaluation du profil allergénique des marocains aux poissons et aux fruits de mer, la caractérisation des principaux allergènes de poissons et de fruits de mer, l’effet des traitements physico-chimiques sur la réactivité des IgE vis-à-vis des protéines allergéniques et l’évaluation de la qualité des poissons les plus fréquemment consommés dans la région de Fès-Meknès par la détermination du niveau de l'histamine.

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

1. Détermination de la prévalence de l'allergie rapportée aux aliments, particulièrement les poissons et les fruits de mer dans la population marocaine de la région de Fès-Meknès.
2. Étude de la relation entre l’allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer et l’allaitement d’une part et d’autre part avec la consommation de ces aliments.
3. Évaluation sérique de la sensibilité des marocains aux principaux allergènes (parvalbumine et tropomyosine) de trois espèces de poissons et de fruits de mer couramment consommés dans cette région (sardine, pageot et crevette) en utilisant la technique ELISA.
4. Étude de l’effet des traitements thermiques et enzymatiques sur la sensibilité aux allergènes des poissons et des fruits de mer (parvalbumine de sardine, parvalbumine de pageot et tropomyosine de crevette) en utilisant les techniques ELISA et Dot-blot.

5. Évaluation de l’effet des méthodes de préparation des aliments (friture, cuisson, conservation, fermentation, marinade) sur l’allergénicité des protéines de poissons et de fruits de mer.
6. Évaluation de la qualité hygiénique des poissons consommés au niveau de la région de Fès-Meknès par la détermination du taux d'histamine par ELISA compétitif.

Partie 1 :

Étude bibliographique

I. Historique et définitions de l'allergie

L'allergie est un phénomène immunologique qui est très ancien. En 2650 avant JC, le premier pharaon égyptien Ménès est mort après une piqûre de guêpe alors que son allergie aux hyménoptères était la cause de sa mort (Molkhou, 2011).

En 1906, le pédiatre autrichien Von Pirquet définit le terme «allergie» (allos : autre ; ergon : action) comme étant « une altération de la capacité de l'organisme à réagir à une substance étrangère » signifiant de façon large, un ensemble de manifestations cliniques liées à une réponse anormale et spécifique de l'organisme en contact d'une substance étrangère non toxique (allergène) qui ne survenant que chez un nombre limité d'individus (Von Pirquet, 1906 ; Lifrani, 2006 ; Brunet, 2013).

En 1911, le terme « maladie allergique » a été utilisé pour la première fois par Coca et Coke (Coca & Coke, 1911). Il s'agit d'une réaction spontanée, provoquée par certaines substances capables de sensibiliser l'organisme de certains individus selon des modes d'introduction variés (inhalation, ingestion, contact cutané, injection). La population souffrant cette maladie est dite « allergique » (Lifrani, 2006).

En 1920, le terme « atopie » a également été proposé par Coca et Coke afin de caractériser un ensemble de syndromes ayant une transmission héréditaire incluant l'asthme, l'eczéma, le rhume des foins et l'urticaire (Coca & Coke, 1920). Il fait intervenir un mécanisme d'hypersensibilité précoce médié par les immunoglobulines E (IgE) envers certaines substances de l'environnement (Lifrani, 2006).

Richet & Portier (1902) ont spécifiquement étudié une réaction de type anaphylactique chez le chien. Ils ont observé que l'injection d'extrait d'anémone de mer au chien entrainant sa mort et ils ont appelé ce phénomène « anaphylaxie », définit comme étant l'état contraire d'une protection et dérivé de mots grecs « ana » : contraire, « phylaxis » : protection.

Au cours d'une expérience réalisée en 1921, Carl Prausnitz a injecté un extrait de poisson dans le derme du sérum d'Heinz Küstner qui était déjà allergique au poisson. Cela provoqua immédiatement une réaction correspondant à de l'urticaire. Cette expérience a abouti à la mise en évidence de la présence d'un agent nommé « réagine/allergène », dans le sérum du patient allergique, capable d'entraîner une réaction cutanée (Prausnitz & Küstner, 1921).

Aujourd'hui, le terme d'allergie est utilisé pour désigner une réaction immunitaire spécifique, exagérée et nocive de l'organisme à des substances étrangères (allergènes) qui n'affectent que

certains individus (selon leur terrain génétique et les allergènes de leur environnement). Ce terme est devenu synonyme d'hypersensibilité dont particulièrement l'hypersensibilité immédiate.

II. Allergie alimentaire : définition, mécanisme et signes cliniques

1. Définition et classification de l'hypersensibilité alimentaire

La sensibilité alimentaire est utilisée pour décrire les réactions indésirables individualistes aux aliments, qui couvrent un large éventail de maladies liées à l'alimentation qui affectent principalement une faible proportion de la population (Taylor, 1987). Selon Taylor & Hefle (2001), les sensibilités alimentaires sont classées comme primaires ou secondaires (Figure 1).

Les sensibilités alimentaires primaires sont différenciées entre les réponses qui impliquent soit le système immunologique (allergie alimentaire), soit les mécanismes non immunologiques (intolérances alimentaires). L'intolérance alimentaire peut souvent être gérée en limitant la quantité d'aliments ou d'ingrédients ingérés. En revanche, les personnes souffrant d'allergies sont obligées de suivre un régime d'éviction plus strict (Taylor & Hefle, 2002). Par rapport aux sensibilités alimentaires primaires, les sensibilités alimentaires secondaires sont moins fréquentes et désignent les réactions alimentaires indésirables qui nécessitent une affection prédisposée (Taylor, 1987).

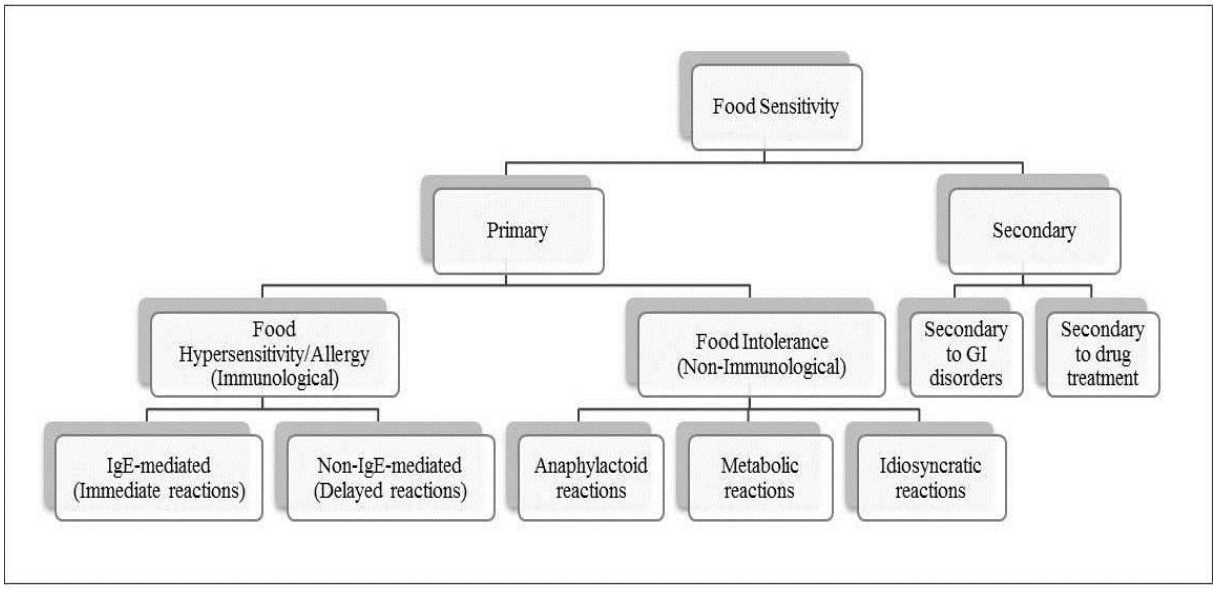


Figure 1 : Classification de différents types de sensibilités alimentaires (d'après Taylor & Hefle, 2001)

D’après la nomenclature redéfinie en 2003 par l’Organisation Mondiale de l’Allergie (WAO, 2003), les réactions indésirables aux aliments, liées à des sensibilités alimentaires primaires, doivent être nommées « hypersensibilités alimentaires ». Le terme « allergie alimentaire » doit être utilisé dans le cas de la mise en évidence du mécanisme immunologique qui peut être lié ou non à la production d’IgE. Les autres réactions définies en tant que des intolérances alimentaires, qui ne nécessitent pas d’intervention du système immunitaire, doivent être nommées « hypersensibilités alimentaires non allergiques » (Johansson et al., 2004) (Figure 2).

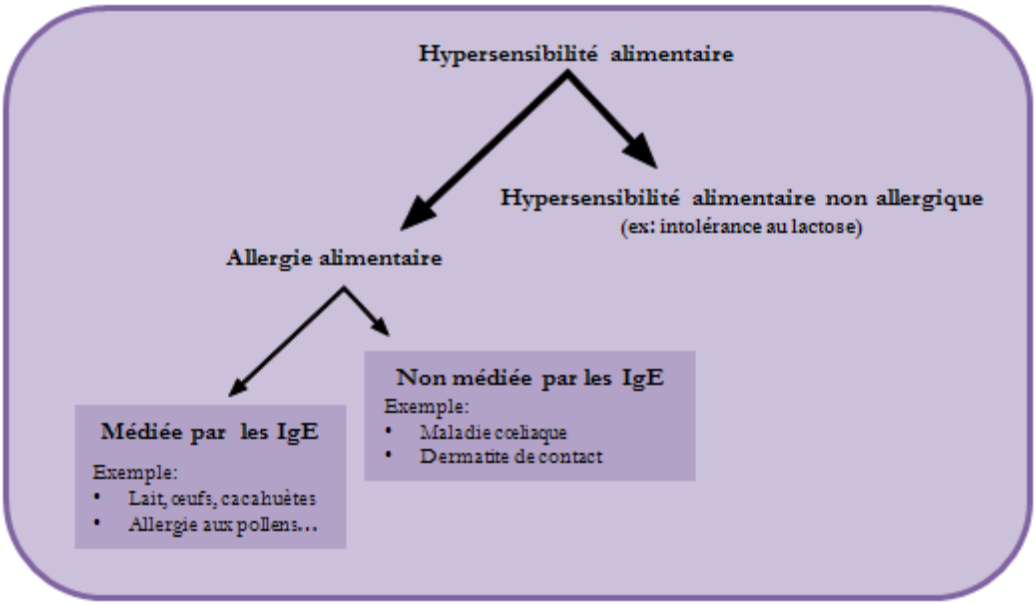


Figure 2: Classification des hypersensibilités alimentaires (d’après Johansson et al., 2004)

2. Définition de l’allergie alimentaire et classification de Gell et Coombs

L’allergie alimentaire correspond à des manifestations cliniques liées à l’ingestion (inhalation, contact, etc.) d’un allergène alimentaire, qui est appelé trophallergène, impliquant un mécanisme immunologique. Elle est fréquemment médiée par les IgE spécifiques et correspond à un état d’hypersensibilité immédiate de type I. Cependant, il existe d’autres types de mécanismes immunologiques non médiés par les IgE qui peuvent être impliqués.

Selon la classification établie par Gell & Coombs (1963), on distingue quatre grands types d'hypersensibilité en fonction de la chronologie des réactions et de leurs mécanismes responsables des manifestations cliniques (Figure 3) :

Une réaction d'hypersensibilité de type I (immédiate, à médiation IgE) est largement la plus fréquente ; elle est déclenchée par des IgE réticulant des allergènes liés aux surfaces des basophiles et des mastocytes, conduisant à la libération des médiateurs pharmacologiquement actifs (histamine, prostaglandines, leucotriènes, etc.). Elle se rencontre dans le cas d'allergie des voies respiratoires (rhinite allergique, asthme), dans le choc anaphylactique survenant avec les médicaments (curare, antibiotiques), dans l'eczéma atopique et dans la plus grande partie des allergies provoquées par les aliments.

Une réaction d'hypersensibilité de type II (cytotoxique et cytolytique, à médiation anticorps) se produit lorsqu'un anticorps (IgG ou IgM) réagit avec les composants antigéniques d'une cellule tissulaire, entraînant la destruction des cellules par le complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Elle est souvent causée par une allergie médicamenteuse et n'intervient que de manière exceptionnelle dans les réactions immunitaires déclenchées par les aliments.

Une réaction d'hypersensibilité de type III (semi-tardive, à complexes immuns) implique le dépôt des complexes immuns antigène-anticorps (IgG ou IgM) dans divers tissus, entraînant une activation massive du complément ou une inflammation locale. Ces complexes précipitent dans les vaisseaux et provoquent des vascularités allergiques, la maladie sérique et des pneumopathies. Ces réactions peuvent théoriquement intervenir vis-à-vis des aliments par exemple dans les thrombopénies provoquées par les protéines du lait de vache.

Une réaction d'hypersensibilité de type IV (de type retardé, à médiation cellulaire) est induite par des allergènes qui activent les lymphocytes T auxiliaires pour libérer des cytokines inflammatoires. Ces derniers activent les cellules T cytotoxiques et recrutent et activent les monocytes et les macrophages conduisant à des dommages cellulaires. Cette hypersensibilité est dite retardée car les symptômes apparaissent généralement dans les 48 à 72 h. Plusieurs réactions indésirables aux aliments ont été définies comme hypersensibilité à médiation cellulaire, y compris la dermatite de contact, la dermatite herpétiforme, l'entérocolite induite par les protéines alimentaires, les syndromes entéropathiques induits par les protéines alimentaires, la maladie cœliaque et le syndrome d'Heiner (Sampson, 2003b).

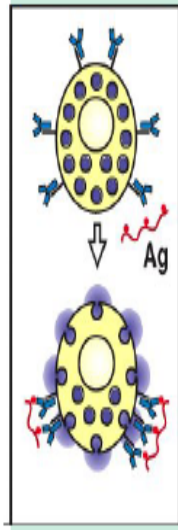
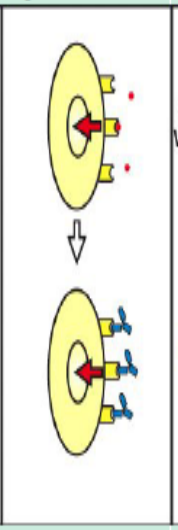
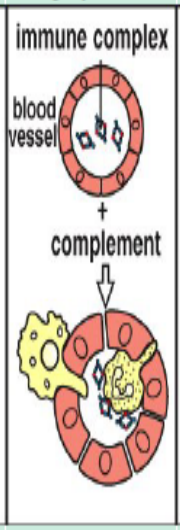
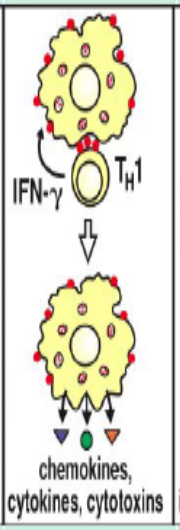
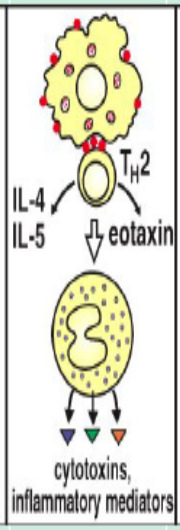
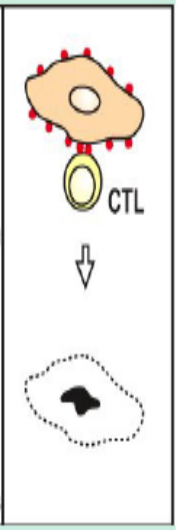
Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroïdite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	°Rejet de greffes °Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

Figure 3: Classification des hypersensibilités selon Gell & Coombs (1963)

3. Les mécanismes de l'hypersensibilité immédiate (à médiation IgE)

3.1.Les phases de l'hypersensibilité immédiate

Les réactions allergiques alimentaires de type I, à médiation IgE, sont les plus largement étudiées et définies parmi les troubles d'hypersensibilité alimentaire. Les antigènes qui provoquent des réactions d'hypersensibilité immédiate sont appelés allergènes (Mekori, 1996). Les allergènes provoquant la production d'IgE peuvent provenir de substances environnementales, telles que les pollens, les spores de moisissures, les venins d'abeilles et les acariens, en plus des aliments (Taylor & Hefle, 2001). Le mécanisme impliqué dans les réactions allergiques à médiation IgE s'effectue en deux phases : la sensibilisation et la réaction allergique (le déclenchement).

3.1.1. La phase de sensibilisation

Lors du premier contact de l'allergène avec l'organisme, l'allergène est apprêté par des cellules présentatrices d'allergène qui sont soit des lymphocytes B, des macrophages ou des cellules dendritiques. Dans le cas des lymphocytes B, ces cellules synthétisent des anticorps IgM spécifiques à l'allergène pour capturer, internaliser et traiter cet allergène (Lee, 2012). Par la suite, le fragment peptidique traité est présenté aux lymphocytes T auxiliaires 2 $CD4^+$ (T helpers 2, Th2) spécifiques de l'allergène en association à des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH II). Les lymphocytes Th2 reconnaissant le complexe CMH-peptide allergénique sont alors activés ce qui induit à la sécrétion des cytokines, notamment l'interleukine-4 (IL-4) (Samaratín et al., 2001). L'interaction entre les lymphocytes Th2 activés et les lymphocytes B facilite le passage d'une classe d'immunoglobulines de la production d'anticorps IgM, spécifiques de l'allergène, vers les IgE spécifiques. Les lymphocytes B sont stimulés pour se différencier en cellules de mémoire et en cellules plasmatiques sécrétrices d'IgE (Austyn, 1997). Une fois, les anticorps IgE spécifiques aux allergènes alimentaires sont sécrétés par les plasmocytes, ils se lient aux récepteurs FcεRI de haute affinité sur les mastocytes et les basophiles, ce qui entraîne la génération de cellules sensibilisées (Sampson, 1997) (Figure 4).

3.1.2. La phase de la réaction allergique (déclenchement)

Lors du second contact de l'allergène avec l'organisme sensibilisé, l'allergène est capté par les IgE fixés sur les surfaces des mastocytes et des basophiles via leurs récepteurs FcεRI. Cette fixation 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. Les récepteurs aux IgE vont alors se rapprocher, s'agréger, entraînant une dégranulation des cellules et la libération de médiateurs pharmacologiquement actifs dans la circulation sanguine et les tissus. Ces médiateurs comprennent principalement l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes qui provoquent une contraction des muscles lisses, une vasodilatation, une sécrétion de mucus et d'autres symptômes de réactions d'hypersensibilité immédiate (Sampson, 1991 ; Winbery & Lieberman, 1995 ; Larché et al., 2006 ; Taylor & Hefle, 2006) (Figure 4).

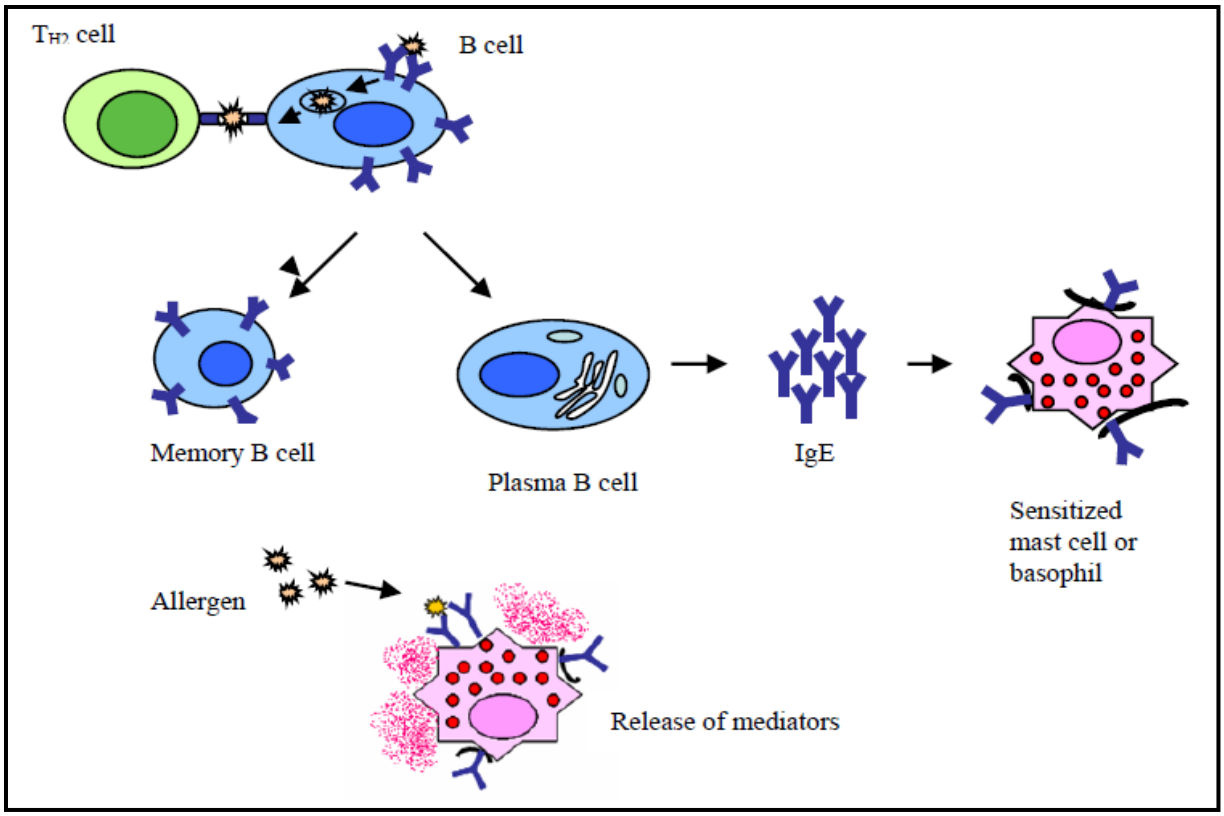


Figure 4 : Les mécanismes de l'hypersensibilité de type I, à médiation IgE (d'après Lee, 2012)

3.2. Définitions et fonctions des acteurs impliqués dans le mécanisme de l'hypersensibilité immédiate

3.2.1. Les lymphocytes Th

On distingue deux types de lymphocytes Th $CD4^+$ (lymphocytes T helper), Th1 et Th2, différenciés en fonction de la nature des cytokines sécrétées et du type de réponses induites.

Les lymphocytes Th1 produisent des cytokines de type IL-2 (interleukine-2) ou INF-γ (interféron gamma) et sont impliqués dans les réactions d'hypersensibilité à médiation cellulaire et dans la lutte contre les pathogènes intracellulaires, via l'activation des macrophages et la production de lymphocytes T cytotoxiques. Ils favorisent aussi la production d'anticorps de sous-classes d'IgG (Cavaillon et al., 1996 ; Ito et al., 1997).

Les lymphocytes Th2 sécrètent des cytokines de type IL-4, IL-5 et IL-13 et sont impliqués dans les réactions d'hypersensibilité immédiate, particulièrement dans l'induction de production d'IgE spécifiques par les lymphocytes B et ainsi que dans les processus d'élimination des pathogènes extracellulaires.

La balance entre la différenciation vers les Th1 ou les Th2 est principalement due à l'environnement cytokinique. En effet, l'IFN-γ, produit par les Th1, inhibe la différenciation vers les Th2 ; et les IL-4 et IL-10, produisent par les Th2, inhibent la différenciation vers les Th1 (Woodfolk, 2007 ; Brunet, 2013) (Figure 5).

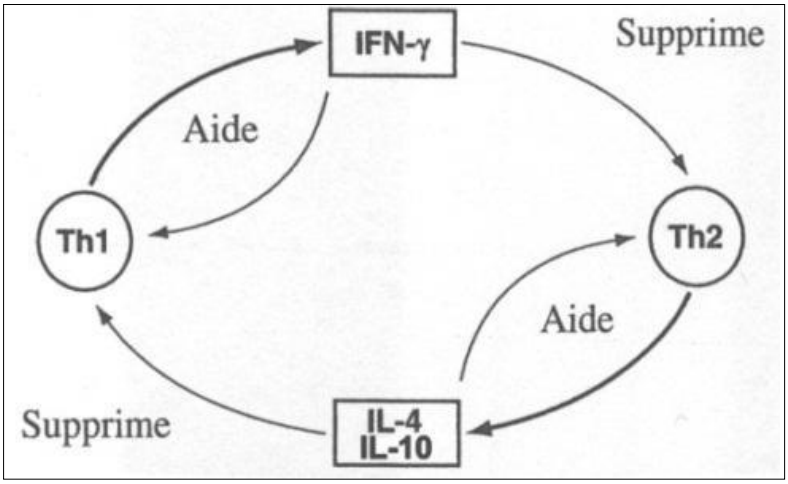


Figure 5 : Dialogue moléculaire entre Th1 et Th2

Les cytokines sont des glycoprotéines qui ont pour fonction de permettre la communication intracellulaire, produites en réponse à une activation cellulaire. On distingue plusieurs familles de cytokines (interleukines (IL), interféron (IFN), etc.) qui vont agir en se fixant sur leur récepteur à la surface de la cellule cible.

3.2.2. Les IgE et leurs récepteurs

- Les Immunoglobulines de type E

Les IgE ont d'abord été identifiés comme le cinquième isotype des immunoglobulines en 1968 (Bennich et al., 1968). Leur structure est commune aux autres immunoglobulines (IgD, IgM, IgA et IgG) avec deux chaînes lourdes identiques ε composées de cinq domaines (1 domaine N-terminal variable (VH) et 4 domaines constants (Cε1, 2, 3, 4)) ; et deux chaînes légères identiques (κ ou λ) composées de deux domaines (1 domaine variable (VL) et un domaine constant (CL)) (Figure 6). Cependant, ils se distinguent des IgG par la présence d'un domaine constant supplémentaire dans la chaîne ε lourde et font partie des immunoglobulines les moins abondantes (Larché et al., 2006 ; Brunet, 2013).

Chez un individu sain (non allergique), les IgE sont normalement produits en réponse à des infections parasitaires dont les organes cibles sont : la peau, les poumons et l'intestin. En revanche, chez un individu allergique, les IgE sont produits par les plasmocytes en réponse à des antigènes normalement inoffensifs (les allergènes) (Holgate & Polosa, 2008). Les IgE sont présents dans le sérum à des concentrations relativement très faibles comparés aux IgG et ont une demi-vie sérique courte de 2 jours. Cependant, leur demi-vie plasmatique peut persister jusqu'à 12 semaines après s'être fixés par le fragment Fc sur la membrane des mastocytes et basophiles, ce qui permet la prolongation de la demi-vie des IgE.

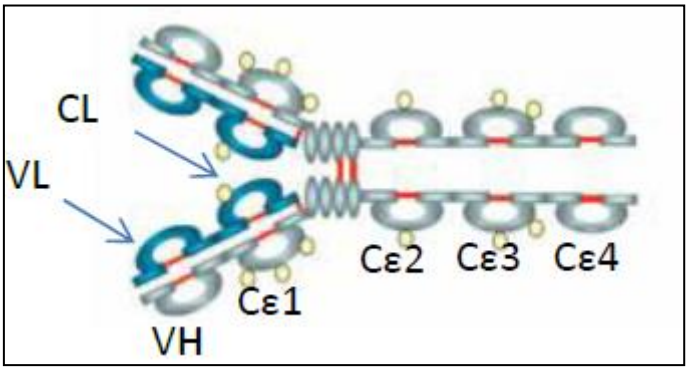


Figure 6 : Structure de l'IgE

- Les récepteurs d'IgE

Il existe deux principaux types de récepteurs pour l'IgE : FcεRI (de haute affinité) et FcεRII ou CD23 (de faible affinité).

Le récepteur FcεRI est présent chez l'homme sous forme tétramèrique (αβγγ). C'est un complexe membranaire qui est fortement exprimé à la surface des mastocytes et des basophiles (50 à 100 000 par cellule) et également sur les éosinophiles et les plaquettes, assurant la connexion entre les IgE et les cellules du système immunitaire. Il est composé d'une chaîne α, d'une chaîne β et d'un dimère de chaînes γ (Blank et al., 2003). La chaîne α est une protéine transmembranaire, formée d'un domaine extracellulaire lui-même constitué de deux sous-domaines de type immunoglobulinique (D1 et D2) et représente le site de liaison de l'IgE, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine cytoplasmique. La chaîne β est une protéine très hydrophobe dont les extrémités N et C terminales sont cytoplasmiques. Les deux chaînes γ sont des protéines transmembranaires avec un court domaine extracellulaire et une région cytoplasmique relativement longue (Figure 7).

Les régions cytoplasmiques C terminales de la chaîne β et des deux chaînes γ contiennent un motif de signalisation ITAM (immunoreceptor tyrosine based activation motif) nécessaire à l'activation cellulaire. En plus, la chaine β aurait un rôle amplificateur de l'expression et de la capacité de signalisation du FcεRI (Lin et al., 1996 ; Donnadieu et al., 2000).

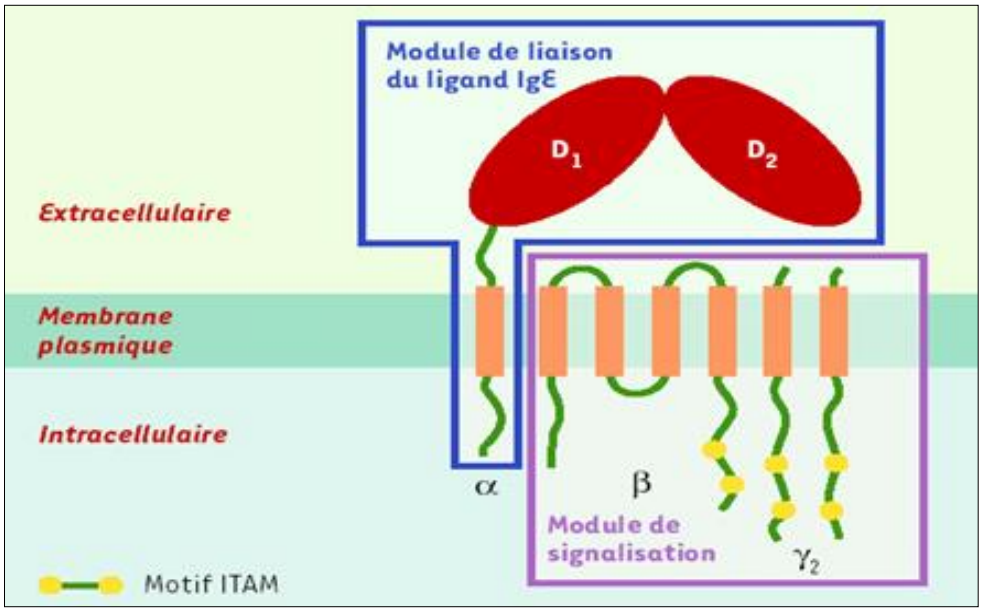


Figure 7 : Schéma d'un récepteur tétramérique αβγ2 FcεRI (d'après Blank et al., 2003)

Les IgE peuvent également se lier au récepteur de faible affinité, FcεRII, également connu sous le nom de CD23 et exprimé sur les lymphocytes B, les cellules de langerhans, les macrophages et les éosinophiles (Yokota et al., 1988).

3.2.3. Les cellules effectrices de la réaction allergique

Les principales cellules qui produisent les médiateurs chimiques de l'hypersensibilité immédiate sont les polynucléaires basophiles et les mastocytes. Ces cellules contiennent des granulations métachromatiques renfermant des médiateurs chimiques de l'hypersensibilité immédiate. Elles représentent aussi une source majeure de cytokines responsables de la régulation des fonctions des éosinophiles, qui sont à la base de l'inflammation allergique et de sa persistance dans les tissus (Warner & Kroegel, 1994 ; Kung et al., 1995).

Les mastocytes sont localisés principalement dans les tissus conjonctifs du système gastro-intestinal, des voies respiratoires et de la peau (Costa et al., 1997; Prussin & Metcalfe, 2006). Chez l'homme, ils sont classés en deux catégories, selon leur contenu en protéases : les mastocytes T, ne contiennent que de la tryptase et sont abondants au niveau des muqueuses intestinales, gastriques et nasales ; et les mastocytes TC, dont les granulations contiennent à la fois de la tryptase et de la chymase et sont abondants dans la sous muqueuse intestinale et la peau (Lifrani, 2006) (Figure 8).

D'autre part, les basophiles sont des cellules essentiellement circulantes dans le sang, constituant 0,5% des leucocytes du sang périphérique, dont la durée de vie est de 2 à 3 semaines (Prussin & Metcalfe, 2006). Leurs granulations intra-cytoplasmiques sont riches en médiateurs préformés tels que l'histamine, l'ECF-A (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis) et le NCF-A (neutrphil chemotactic factor of anaphylaxis) qui seront expulsés lors de leur activation.

En plus des mastocytes et des basophiles, d'autres cellules incluant les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles, les monocytes, les macrophages, les plaquettes et les lymphocytes T jouent également un rôle important dans la pathogénie de la réaction allergique. Ces cellules interviennent dans la phase tardive qui prolonge cette réaction allergique en libérant également des médiateurs chimiques de l'inflammation.

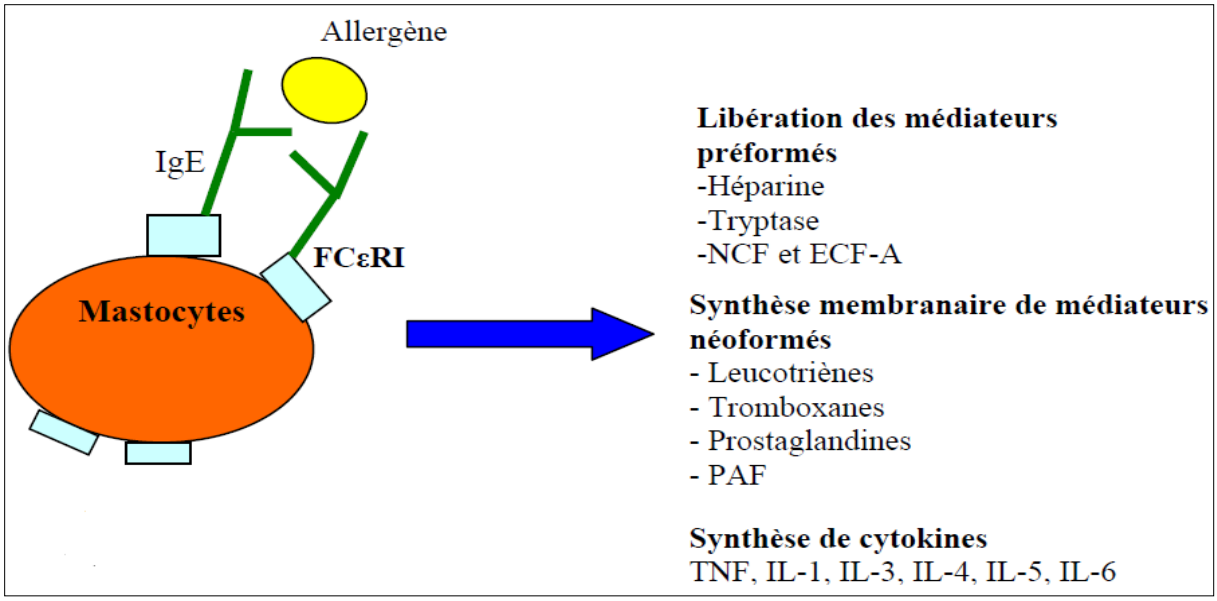


Figure 8: Activation des mastocytes et des basophiles au cours de l'hypersensibilité immédiate

3.2.4. Les principaux médiateurs chimiques de la réaction allergique

Les médiateurs de la réaction allergique sont nombreux et peuvent être classés selon leur temps de formation.

- Les médiateurs préformés

Parmi les médiateurs chimiques préformés, on retrouve notamment l'histamine, une amine vasoactive qui provoque, lors de sa diffusion dans l'organisme, une augmentation du flux sanguin local et de la perméabilité vasculaire (Janeway et al., 2001). Chimiquement, c'est une molécule qui est formée par décarboxylation de l'histidine sous l'action d'une enzyme spécifique, l'histidine décarboxylase. L'histamine est alors stockée dans sa quasi-totalité dans les mastocytes et les leucocytes et elle sera libérée dans l'organisme pendant la phase précoce de la réaction allergique. Des enzymes protéolytiques sont également libérées par les mastocytes et les basophiles, telles que la chymase, la tryptase et les sérines estérases, qui provoquent une dégradation des protéines de la matrice tissulaire et des lésions tissulaires (Kamath, 2014). On trouve aussi d'autres médiateurs préformés comme les protéoglycanes (l'héparine et les sulfates de chondroïtine) ainsi que l'ECF-A et le NCF-A qui sont présents dans les granules de basophiles.

- Les médiateurs néoformés

Les médiateurs néoformés comprennent les médiateurs lipidiques et agissent un peu plus tardivement : ce sont les prostaglandines (PGD2, PGE2), les leucotriènes (LTC4, LTD4, LTE4), les thromboxanes (TX) et les facteurs activant les plaquettes (Platelet Activating Factor (PAF)) (Greenberger & Ditto, 2012). Ces médiateurs lipidiques sont synthétisés par les mastocytes et les basophiles et agissent sur les voies aériennes périphériques ce qui peut provoquer une contraction des muscles lisses bronchiques, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une sécrétion de mucus (Molina, 1995 ; Kamath, 2014).

En plus des médiateurs préformés et néoformés, les mastocytes et les basophiles synthétisent et libèrent également des chimiokines et des cytokines supplémentaires qui vont entretenir la réponse Th2 (IL-4 et IL-13) et favoriser le recrutement des éosinophiles, de monocytes et de lymphocytes au niveau de l'inflammation (TNFα, IL-1, IL-4, IL-5) (Lifrani, 2006 ; Brunet, 2013 ; Kamath, 2014).

4. Symptomatologie clinique de l'allergie alimentaire

Les symptômes de l'allergie alimentaire à médiation IgE apparaissent habituellement dans les minutes ou les heures après l'ingestion de l'aliment responsable. Le type et la gravité des symptômes varient d'une personne à l'autre, mais aussi en fonction de la quantité ingérée, des récepteurs tissulaires touchés et du degré de dégranulation des mastocytes (Lemke & Taylor, 1994 ; Sampson & Metcalfe, 1992).

Les symptômes allergiques consécutifs à l'ingestion d'aliments sont très divers et regroupent plusieurs manifestations cliniques : les réactions généralisées (anaphylaxie), les symptômes respiratoires, les symptômes cutanés, les symptômes gastro-intestinaux et autres réactions telles que le syndrome oral allergique. D'après Taylor & Hefle (2001), les symptômes de l'allergie alimentaire à médiation IgE sont listés dans le tableau 1.

- Les réactions généralisées (Anaphylaxie)

L'anaphylaxie aiguë présente l'état maximal d'une réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE dont les symptômes sont graves et potentiellement fatals. Il affecte plusieurs organes et se produit habituellement dans la première heure qui suit l'ingestion de l'aliment incriminé (Sampson et al., 1987). En général, la réaction débute avec une expression variable des symptômes cutanés, gastro-intestinaux et respiratoires, puis évolue vers des symptômes

cardiovasculaires, notamment l'hypotension, un collapsus vasculaire et des dysrythmies cardiaques pouvant provoquer le décès du patient; on parle alors d'un « choc anaphylactique » (Pumphrey, 2000). Selon des études menées par Sampson (2003a) et Clark et al. (2011), le nombre annuel de décès dû à une anaphylaxie alimentaire aux États-Unis varie entre 150 et 200 décès.

- Les symptômes respiratoires

Ce sont essentiellement des réactions dépendantes des IgE, touchant l'ensemble de l'arbre respiratoire. Les symptômes sont cependant rarement isolés et se manifestent par une rhino-conjonctivite, un œdème laryngé et l'asthme ou plus simplement des toux et des crises d'éternuements.

- Les symptômes cutanés

Les manifestations cutanées des réactions allergiques sont typiquement fréquentes, polymorphes et aiguës. L'urticaire aiguë est une manifestation cutanée fréquente, liée à un mécanisme d'hypersensibilité médié par les IgE. C'est une affection cutanée aisément reconnaissable par son caractère fugace, réalisant des éléments papuleux et œdémateux. Les lésions d'urticaire sont définies comme chroniques si les manifestations réapparaissent sur une période de 6 semaines (Wanderer et al., 2000 ; Rancé et al., 2002).

La dermatite atopique (ou eczéma atopique) est la principale manifestation de l'allergie alimentaire chez l'enfant, en particulier chez le nourrisson (Bidat, 2006). Selon les données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA, 2009), 80% des dermatites atopiques dues à une allergie alimentaire sont observées chez le petit enfant. La symptomatologie varie d'une simple sécheresse cutanée avec des lésions eczématiformes minimes aux formes sévères érythrodermiques (Rancé et al., 2002).

Les autres signes cutanés comportent l'angio-œdème (plus souvent localisé au niveau du visage et notamment sur les lèvres et les paupières) et l'œdème de Quincke, correspondant à un œdème hypodermique, qui peut être plus ou moins étendu et grave s'il atteint le larynx (Morin, 2012).

- Les symptômes gastro-intestinaux

Ces manifestations sont variées et présentes dans 50 à 60 % des cas d'allergie alimentaire (Lifrani, 2006). Les symptômes les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et les diarrhées.

- Le syndrome oral allergique

Le syndrome oral allergique est la présentation clinique la plus fréquente de l'allergie alimentaire observée chez les patients adultes. Il est caractérisé par l'apparition rapide d'un prurit buccal après l'ingestion de l'aliment incriminé, une brûlure et un œdème des lèvres, de la langue, du palais et de la gorge (Mari et al., 2005 ; Kamath, 2014).

Tableau 1 : Les symptômes de l'allergie alimentaire médiés par les IgE (d'après Taylor & Hefle, 2001).

Les symptômes cutanés	Urticaire Eczéma ou dermatite atopique Angio-œdème Prurit
Les symptômes gastro-intestinaux	La nausée Vomissement La diarrhée Douleur abdominale Reflux gastro-œsophagien
Les symptômes respiratoires	Rhinite Asthme Œdème laryngé
Les réactions généralisées	Choc anaphylactique

5. Hypersensibilité alimentaire non allergique « Intolérances alimentaires »

Contrairement aux réactions d'allergie alimentaire, les intolérances alimentaires sont des réactions indésirables aux aliments qui impliquent des mécanismes non immunologiques. Les mécanismes associés à l'intolérance alimentaire comprennent, selon certaines catégorisations, les troubles métaboliques, les réactions anaphylactoïdes, les réactions idiosyncratiques et les réactions pharmacologiques qui interviennent après l'ingestion de l'aliment (Fraser et al., 2000 ; Taylor & Hefle, 2001 ; Cianferoni & Spergel, 2009; Lee, 2012).

5.1.Les troubles métaboliques

Les troubles alimentaires métaboliques se produisent chez les individus qui ont une incapacité de métaboliser certains composants alimentaires. L'exemple le plus représentatif est l'intolérance au lactose (Lemke & Taylor, 1994).

L'intolérance au lactose résulte d'un déficit enzymatique en lactase (β-galactosidase) dans l'intestin grêle des individus sensibles (Miller et al., 2007). La lactase est une enzyme qui permet de digérer le lactose (un sucre primaire présent dans le lait) en petits sucres qui seront ensuite absorbés dans la circulation sanguine. L'absence de cette enzyme entraîne une accumulation du lactose dans l'intestin grêle où il sera fermenté par la flore intestinale. Cela provoquera des symptômes digestifs sous la forme des douleurs abdominales, des vomissements, des flatulences et des diarrhées dans les heures suivant l'ingestion du lait (Rusynyk & Still, 2001). La sévérité des symptômes varie d'une personne à l'autre, selon le degré de déficience en lactase et la quantité de lactose ingérée (Taylor et al., 2000). En général, environ les deux tiers de la population adulte du monde sont touchés par ce trouble (Vesa et al., 2000). L'intolérance au lactose est plus répandue dans certains groupes ethniques, y compris les Grecs, les Arabes, les Juifs, les Africains, les Hispaniques et les Asiatiques (Suarez & Savaiano, 1997 ; Taylor & Hefle, 2001).

5.2.Les réactions anaphylactoïdes

Les réactions anaphylactoïdes se manifestent lorsque des substances contenues dans les aliments provoquent une libération spontanée d'histamine et d'autres médiateurs des mastocytes et des basophiles sans l'intervention des IgE (nommées : substances histamino-libératrices). Les aliments qui provoquent la libération d'histamine sont principalement les fraises, les tomates, le blanc d'œuf et les crustacés (Lemke & Taylor, 1994 ; Taylor & Hefle, 2001).

5.3.Les réactions idiosyncratiques

Les réactions idiosyncratiques sont des réactions indésirables aux aliments qui se produisent à travers des mécanismes inconnus chez certains individus. La majorité de ces réactions est liée à l'ingestion des additifs alimentaires ou des aliments spécifiques. Plusieurs additifs alimentaires ont été impliqués, y compris les colorants alimentaires (la tartrazine), les conservateurs alimentaires (sulfites, nitrites, benzoates et parabènes), les exhausteurs de goût (glutamate de sodium), ainsi que des épices (moutarde, paprika, additifs de farine, ail). Chez certains individus, ces produits peuvent induire de l'asthme et de l'urticaire (Metcalfe & Sampson, 1991 ; Taylor & Hefle, 2001 ; Kamath, 2014).

5.4.Les réactions pharmacologiques

Une réaction alimentaire pharmacologique est définie comme une réaction indésirable aux aliments contenant des substances naturelles ou des produits chimiques ajoutés susceptibles d'induire des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et migraines et de l'urticaire chronique par un effet pharmacologique. Ils comprennent principalement les amines biogènes (histamine, tyramine, etc.), ainsi que les méthylxanthines et la capsaïcine, dont la sévérité est proportionnelle à la quantité ingérée (Keeton et al., 2008 ; Lee, 2012). L'exemple le plus répondu est la réaction indésirable aux amines biogènes.

5.4.1. Les amines biogènes

Les amines biogènes sont des composés azotés de faible poids moléculaire formées principalement par décarboxylation des acides aminés libres à travers des enzymes décarboxylases microbiennes spécifiques (Bulushi et al., 2009). Les amines biogènes les plus fréquemment rencontrées dans les aliments et les boissons sont l'histamine, la tyramine, la bêta-phényléthylamine, la tryptamine, la putrescine, la cadavérine, la spermine et la spermidine (Doyle & Buchanan, 2012). La formation des amines biogènes dans les aliments dépend de la disponibilité des acides aminés libres précurseurs, la présence de microorganismes ayant une activité décarboxylase existante et les conditions environnementales propices à la croissance des bactéries (Bodmer et al., 1999).

Des niveaux endogènes des amines biogènes peuvent être trouvés dans les fruits et dans les légumes. Cependant, plusieurs types de produits alimentaires sont susceptibles de contenir des quantités élevées des amines biogènes dues à une activité microbienne incontrôlée, y compris notamment les produits de pêche, les produits carnés, les produits laitiers, les aliments

fermentés, les produits à base de soja et les boissons fermentées (Bodmer et al., 1999 ; Brillet, 2005) (Tableau 2). En outre, une consommation excessive des aliments riches en amines biogènes pourra entraîner des effets toxiques sur le système vasculaire et nerveux, en raison de l'incapacité du système de détoxification à éliminer ces amines biogènes (Onal, 2007).

5.4.2. Intoxication histaminique scombroïdienne

La réaction alimentaire pharmacologique la plus fréquente est l'intoxication histaminique scombroïdienne, qui est causée par l'ingestion du muscle de poisson contenant une quantité élevée de l'histamine. Au cours de la détérioration, l'histidine libre dans le muscle du poisson est convertie en histamine sous l'action d'une histidine décarboxylase bactérienne. L'intoxication histaminique scombroïdienne est fréquemment associée à la consommation des poissons scombridés (comme le thon et le maquereau), et les poissons non scombridés (comme la sardine, le pilchard et l'anchois) qui contiennent des taux élevés d'histidine libre dans leurs muscles (Lehane & Olley, 2000; Hungerford, 2010).

Les symptômes observés sont variables selon la personne et la dose d'histamine ingérée et sont souvent semblables à l'allergie alimentaire. Ils comprennent des signes gastro-intestinaux (nausée, vomissement et diarrhée), circulatoires (hypotension), cutanés (éruption cutanée, urticaire, œdème et inflammation localisée) et neurologiques (maux de tête, palpitations, picotements, rougeurs et démangeaisons). Ces symptômes sont exercés par l'interaction entre l'histamine et les récepteurs d'histamine spécifiques localisés à l'intérieur ou sur la membrane de la cellule, à savoir les récepteurs H1, H2 et H3. Cela entraîne une vasodilatation, une contraction des muscles lisses, une altération de la pression artérielle et une stimulation des neurones sensoriels et moteurs (Keeton et al., 2008 ; Lee, 2012). L'apparition des symptômes varie de quelques minutes à quelques heures après l'ingestion de poisson contaminé et les symptômes disparaissent souvent après un traitement antihistaminique. Les antihistaminiques comme les diphenhydramines ont pour rôle de bloquer les récepteurs H1, H2 ce qui permet de stopper les mécanismes d'action de l'histamine (Hungerford, 2010).

Le taux maximum d'histamine toléré dans les poissons est de 200 ppm (200 mg/kg) selon les normes européennes (European Comission, 2005). En outre, l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO, 2012) a suggéré que des concentrations d'histamine dans le poisson supérieures à 200 mg/kg sont considérées comme un danger pour la santé.

Tableau 2 : Les amines biogènes présentes dans les produits alimentaires (d'après Brillet, 2005).

Produits alimentaires	Amines biogènes
Produits laitiers	
lait, yaourt	spermine, spermidine
fromage	tyramine, histamine, putrescine, cadavérine, tryptamine, phényléthylamine
Produits carnés	
saucisson	histamine, cadavérine, phényléthylamine, spermine, spermidine
bœuf frais ou haché	tyramine, putrescine, histamine, cadavérine, tryptamine
Produits marins	
poissons : saumon frais et fumé, truite, bar, thon, cabillaud, dorade, merlu, sardine, etc	histamine, tyramine, putrescine, cadavérine, agmatine, tryptamine, phényléthylamine, spermidine, spermine, triméthylamine
calmar, crevettes	agmatine, putrescine, cadavérine, tyramine, histamine

III. Epidémiologie de l’allergie alimentaire

La prévalence des réactions allergiques aux aliments a considérablement augmenté au cours des dernières années et ne cesse de progresser, entraînant un problème grave de santé publique à l’échelle mondiale. Plusieurs études ont été menées pour évaluer la prévalence de l'allergie alimentaire en se basant sur des tests cliniques cutanés ou de provocation, des tests biologiques de dosage des IgE spécifiques, des enquêtes par questionnaire ou des sondages téléphoniques aléatoires. Les études épidémiologiques mettent en évidence une très forte variation de la fréquence des allergies alimentaires d'un pays à l'autre, avec en général une forte prévalence dans les pays occidentaux et une faible prévalence dans les pays en voie de développement. Cependant, la détermination précise de la prévalence des allergies alimentaires est difficile en raison de différents facteurs tels que la définition de l’allergie, l’âge, la population étudiée, la méthodologie utilisée, les variations géographiques et les facteurs diététiques (Sicherer, 2011).

1. À l'échelle mondiale

L’allergie alimentaire dans le monde semble être plus fréquente chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes, peut-être en raison de l'immaturité de la barrière muqueuse intestinale chez les nourrissons et d'une incapacité comparative à développer une tolérance contre les allergènes alimentaires (Sampson, 1999a, 2003a). Selon Sampson (1999a), la prévalence estimée de l'allergie alimentaire était de 8% chez les enfants de moins de 3 ans et de 2% chez les adultes.

À l'échelle mondiale et en se basant sur plusieurs études, la prévalence de l'allergie alimentaire autodéclarée, évaluée par questionnaire, varie de 1,6% à 34,9% chez les adultes et de 0,6% à 38.4% chez les enfants. En revanche, l’évaluation de l’allergie alimentaire par les tests diagnostiques cliniques tels que les prick tests cutanés (SPT), les tests de provocation orale (TPO), les tests de provocation en double aveugle contre placebo (DBPCFC), a montré une prévalence beaucoup plus faible allant de 1.5% à 3,7% chez les adultes et de 0,1% à 8% chez les enfants (Zuberbier et al., 2004 ; Lunet et al., 2005 ; Rona et al., 2007 ; Marrugo et al., 2008 ; Leung et al., 2009 ; Obeng et al., 2011 ; Soller et al., 2012 ; Perry & Pesek, 2013 ; Lee et al., 2013 ; Gonçalves et al., 2016 ; Ontiveros et al., 2016).

Cette prévalence varie aussi selon les allergènes alimentaires. De nombreux travaux indiquent que les allergies aux œufs et au lait sont les plus courantes dans la population pédiatrique, mais elles disparaissent souvent avec l'âge, alors que les allergies aux arachides, aux noix, aux poissons et aux fruits de mer prédominent chez les adultes et persistent souvent tout au long de la vie (Wood, 2003 ; Sicherer et al., 2004 ; Santadusit et al., 2005 ; Ramesh, 2008 ; Neuman-Sunshine et al., 2012 ; Nwaru et al., 2014 ; Sánchez-López et al., 2017).

2. Dans les pays occidentaux

La prévalence de l'allergie alimentaire dans les pays occidentaux est estimée à 6-8% chez les enfants et à 2-4% chez les adultes (Sicherer & Sampson, 2009 ; Cianferoni & Spergel, 2009). D'après une enquête menée chez les enfants aux États-Unis, la prévalence estimée de l'allergie alimentaire était de 8%, dont les principaux aliments déclarés comme provoquant des réactions indésirables étaient les arachides, le lait et les fruits de mer (Gupta et al., 2011). La même prévalence (8%) a été estimée par Soller et al. (2012) dans la population générale au Canada. Les aliments allergéniques les plus rapportés par cette population comprennent principalement le lait et les fruits de mer (Soller et al., 2012).

Une méta-analyse européenne par Rona et al. (2007) a montré une prévalence plus élevée allant de 3 à 35% pour tous les aliments indiquant une large hétérogénéité entre plusieurs études portant sur l'évaluation de la prévalence de l'allergie alimentaire (51 études). En affinant, en fonction du type de l'aliment allergénique, la prévalence de l'allergie rapportée varie de 1,2% à 17% pour le lait, 0,2 à 7% pour l'œuf, 0 à 2% pour l'arachide et le poisson, 0 à 10% pour les fruits de mer. Ces prévalences concernent plusieurs populations européennes telles que la population pédiatrique en France (4.7%) et au Royaume-Uni (11.6%), la population adulte au Portugal (4.8%) et en Allemagne (34.9%), et la population générale au Danemark (16.6%). Cependant, le taux de prévalence de l'allergie alimentaire dans ces populations (Royaume-Uni, Allemagne, Danemark) semble être plus faible lorsqu'il était évalué par les tests cliniques (SPT, TPO, DBPCFC), allant de 1 à 3.7% (Rancé et al., 2005 ; Pereira et al., 2005 ; Falcao et al., 2004 ; Zuberbier et al., 2004 ; Osterballe et al., 2005).

En outre, une étude plus récente menée par Burney et al. (2014) chez la population générale âgée de 20-54 ans dans huit villes européennes (Zurich, Madrid, Utrecht, Lodz, Sophia, Athènes, Reykjavik et Vilnius) a montré une prévalence très importante de la sensibilisation des IgE aux aliments variait de 6,6% à 23,6%. Les aliments allergéniques les plus communs étaient la noisette (9,3%), la pêche (7,9%) et la pomme (6,5%). Selon l'analyse de Nwaru et

al. (2014), la prévalence de l'allergie rapportée aux aliments (lait de vache, œuf, blé, soja, arachide, noix, poisson et fruits de mer) dans la population générale européenne variait entre 0.1 et 6%.

3. Dans les pays asiatiques

La prévalence globale de l'allergie alimentaire autodéclarée dans la population pédiatrique en Asie variait de 3,4% à 11,1%. En utilisant les tests de provocation, les auteurs ont montré une prévalence importante allant de 1.1% à 6.2%. Cette prévalence concerne la population pédiatrique en Thaïlande, au Japon, en Corée et en Chine (Lee et al., 2013). Concernant la population adulte, une étude taïwanaise portant sur 30018 personnes a montré que la prévalence de l'allergie alimentaire autodéclarée et diagnostiquée par le médecin est estimée à 6,4% chez les adultes, à 3,4% chez les enfants de moins de 3 ans et à 7,6% chez les enfants âgés de 4 à 18 ans (Wu et al., 2012). Les aliments allergéniques les plus souvent incriminés dans la population asiatique sont les fruits de mer en raison de leur forte consommation de ces aliments, suivis par les poissons, les arachides et les œufs (Boye, 2012 ; Lee et al., 2013 ; Arakali et al., 2017).

Au niveau des pays de Méditerranée orientale/Moyen-Orient, les auteurs ont estimé la prévalence de l'allergie alimentaire à 8% chez les enfants scolaires aux Émirats Arabes Unis (confirmée par le médecin), à 29% chez les patients asthmatiques en Arabie Saoudite, à 5.7% chez les enfants âgés entre 6 et 9 ans en Turquie (déclarée par leurs parents), à 15.2% chez les enfants asthmatiques en Iran (confirmée par le test SPT) et à 20.95% chez les patients présentant des réactions allergiques au Liban (évaluée par le dosage d'IgE) (Aba-Alkhail & El-Gamal, 2000 ; Orhan et al., 2009 ; Al-Hammadi et al., 2010 ; Farjadian et al., 2012 ; Irani et al., 2011).

4. En Afrique

Les études par questionnaire ont évalué la prévalence entre 0.5% et 28% dans la population générale de différents pays africains : Kenya (0.5%), Mozambique (19.1%), Tanzanie (16.7%), Ghana (11%), Nigeria (28%). D'autres études, utilisant les tests cliniques, ont été abouties à des prévalences de 5 % chez les enfants scolarisés en Afrique du Sud et au Ghana (De Souza, 1992 ; Lunet et al., 2005 ; Justin-Temu et al., 2008 ; Obeng et al., 2011 ; Achinewu, 1983; Levin et al., 2011). Les arachides, les fruits, les œufs, les poissons et le lait représentent les allergies les plus fréquentes dans la population africaine (Boye, 2012 ; Kung

et al., 2014). En outre, une étude plus récente faite en Afrique du Sud a estimé à 40% (40/100) la prévalence de l'allergie alimentaire chez les enfants sud-africains atteints de la dermatite atopique, dont l'œuf (25%) et l'arachide (24%) représentent les allergies les plus fréquentes (Gray et al., 2014).

Au niveau du Maghreb et d'Afrique sub-saharienne, une étude prospective incluant 671 enfants allergiques, âgés de 3 à 14 ans, a montré que 27.7% des enfants présentaient un test cutané positif à au moins un allergène. Les allergènes alimentaires les plus souvent incriminés étaient la crevette (14,1%), suivie du blanc d'œuf (13,7%), de la morue, de l'arachide (13,6 %) et du lait de vache (8,2 %) (Cheikh et al., 2013).

5. Au Maroc

Au Maroc, les données sur la prévalence des allergies alimentaires au niveau national sont limitées et rares. Au niveau de la région de Fès-Meknès, une analyse transversale par questionnaire a montré que l'allergie rapportée par les patients (442 patients) et pour tous les aliments était de 9,5 %. Parmi eux, 4.2% des patients ont signalé une allergie aux œufs, 2.5% à l'arachide et 0.4% à la farine de blé (Ouahidi et al., 2010a). Au niveau de la région de Marrakech, une étude faite par Ghadi et al. (2007) a montré que 45% des 160 enfants marocains atopiques avaient une sensibilisation aux aliments.

6. Les facteurs d'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires

De nombreuses études montrent que la prévalence des allergies alimentaires augmente de plus en plus dans plusieurs pays et ne cesse de progresser. Les raisons hypothétiques de l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires comprennent l'hypothèse hygiéniste, les changements dans la composition diététique, la consommation des antiacides et la transformation des aliments allergéniques (Sicherer & Sampson, 2010).

- L'hypothèse hygiéniste

Selon l'hypothèse hygiéniste, l'augmentation de l'incidence des allergies concorde avec la réduction des infections chez les nourrissons et les enfants et la diminution de l'exposition à des microorganismes provenant de l'environnement dû à un mode de vie aseptique et à des conditions d'hygiène strictes appliquées dans les pays industrialisés (Brandtzaeg, 2002). La stimulation microbienne est nécessaire pour protéger les individus contre les réponses immunitaires aberrantes à des antigènes inoffensifs en conduisant la production de cytokines

inhibitrices IL-10 et TGF-β (transforming growth factor β) par les lymphocytes T régulateurs, qui régulent à la diminution de la réponse immunitaire de type Th2 et Th1 (Lee, 2012).

- Les facteurs alimentaires

Il est suggéré que les changements dans la composition diététique, y compris les graisses alimentaires (consommation accrue d'acide gras ω-6 et consommation réduite d'acide gras ω-3), les antioxydants (diminution de la consommation de fruits et de légumes frais) et le taux de vitamine D (carence ou excès de vitamine D) pourraient augmenter la fréquence de la sensibilisation des IgE aux aliments (Lack, 2008).

- La consommation des antiacides

La consommation des médicaments antiacides et antiulcéreux a montré une élévation du pH gastrique et une altération de la digestion, entraînant un risque accru de la sensibilisation aux aliments (Untersmayr & Jensen-Jarolim, 2008).

- La transformation des aliments

La stabilité et l'allergénicité des allergènes peuvent être modifiées lorsque les aliments sont transformés. Par exemple, selon Maleki et al. (2000), la torréfaction des arachides modifie la stabilité des allergènes de l'arachide grâce à la réaction de Maillard ce qui augmente leur capacité de liaison aux IgE spécifiques.

D’autre part, l’utilisation des additifs ou des auxiliaires technologiques dans la fabrication des produits alimentaires expose davantage les consommateurs aux allergènes masqués, c’est le cas des huiles végétales extraites des aliments de nature allergisante (arachide, sésame, soja ou tournesol), ou bien les hydrolysats de protéines utilisés comme arômes (caséine ou blé).

IV. Allergènes alimentaires

1. Caractérisation générale des allergènes alimentaires

Presque tous les aliments contenant des protéines naturelles peuvent potentiellement induire des réactions allergiques chez certains individus. Parmi un nombre important de protéines présentes dans les aliments, seule une petite proportion est allergène (Bush & Hefle, 1996; Hefle et al., 1996 ; Ruiter & Shreffler, 2012).

Un allergène est une entité allergénique pouvant être reconnue par les IgE spécifiques d'un individu sensibilisé dans les réactions dépendantes des IgE. Selon la fréquence de la reconnaissance des allergènes par les IgE spécifiques, on distingue les allergènes majeurs réagissant avec les IgE spécifiques de plus de 50% des patients sensibilisés par opposition aux allergènes mineurs (moins de 50% des IgE spécifiques) (Lifrani, 2006).

La plupart des allergènes alimentaires sont des glycoprotéines hydrosolubles à point isoélectrique acide et ont un poids moléculaire compris entre 10 et 70 KDa (Sicherer, 2002a ; Taylor, 1987 ; Taylor & Lehrer, 1996). La caractérisation des allergènes alimentaires a révélé qu'ils sont relativement stables à la chaleur, à la protéolyse et à des conditions de pH modérément acide (Astwood et al., 1996 ; Taylor & Lehrer, 1996). Cependant, certains allergènes présents dans les aliments sont relativement labiles et sensibles à la dénaturation thermique, c'est le cas par exemple des allergènes de fruits et de légumes frais (Vieth et al., 1996).

L'allergénicité des allergènes alimentaires est due à des parties limitées de leur structure et qui sont les déterminants antigéniques ou les épitopes (Figure 9). Ces derniers peuvent réagir avec les lymphocytes T (épitope T) ou se lier aux IgE produites par les lymphocytes B (épitope B). Parmi les épitopes du type B, on distingue deux types d'épitopes : des épitopes linéaires ou séquentiels formés par une séquence continue d'acides aminés composant la structure primaire de la protéine, et les épitopes discontinus ou conformationnels formés par des acides aminés proches spatialement dans la structure de la protéine, mais distants dans la séquence protéique et qui sont donc liés à la structure tridimensionnelle (structure secondaire, tertiaire et quaternaire) (Claude, 2016). Les épitopes conformationnels ont une plus forte affinité pour les IgE spécifiques que les épitopes séquentiels (Taylor & Lehrer, 1996).

Leurs épitopes séquentiels ou conformationnels deviennent un facteur important à prendre en considération pour induire une réponse immunitaire (Figure 9), car la structure native des allergènes peut être modifiée lorsqu'elle est affectée par divers facteurs tels que le pH, la

tension, le traitement thermique ou la digestion enzymatique (Albrecht et al., 2009). Des travaux ont montré que les IgE dirigés contre les épitopes séquentiels des allergènes peuvent réagir à l'aliment sous n'importe quelle forme (native ou traitée). Alors que ceux ayant des IgE principalement dirigés contre les épitopes conformationnels semblent tolérer de petites quantités d'aliments après un chauffage intensif ou une hydrolyse partielle puisque la structure tertiaire de la protéine est altérée et les épitopes conformationnels sont détruits. Par conséquent, les épitopes conformationnels sont détruits lorsque la forme native d'une protéine est altérée (Figure 9) (Urisu et al., 1997 ; Yamada et al., 2000 ; Sampson, 2004 ; Nowak-Wegrzyn & Fiocchi, 2009 ; Sun, 2014).

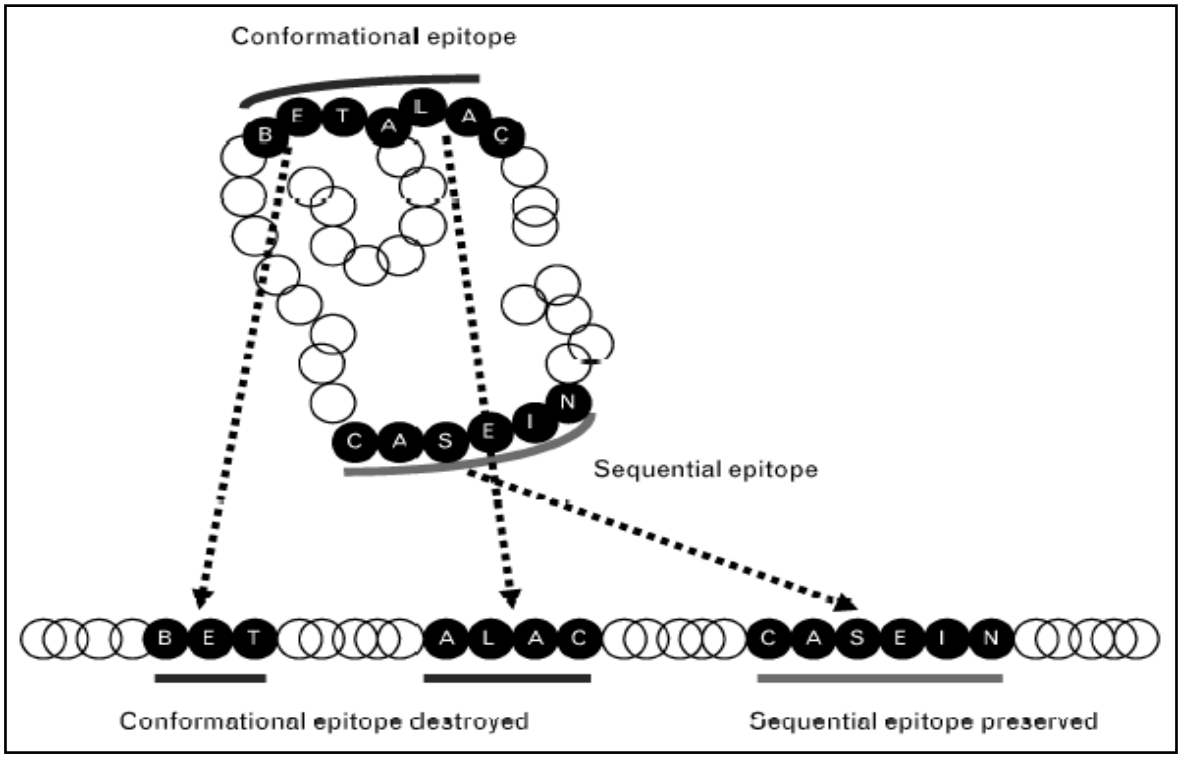


Figure 9 : Représentation schématique des épitopes séquentiels et conformationnels et effet des traitements sur ces épitopes (d'après Nowak-Wegrzyn & Fiocchi, 2009)

Plus de 170 aliments ont été identifiés comme étant responsables des réactions allergiques alimentaires (Burks et al., 2012). Toutefois, la plupart de ces réactions sont associées à un nombre limité d'aliments variant selon les zones géographiques. Selon l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), les huit aliments responsables de 90% des réactions allergiques graves "the Big 8" sont les arachides, les noix (amande, noix de cajou, noix de pécan, le noyer, etc.), le blé, le soja, les poissons, les fruits de mer (les

crustacés et les mollusques), le lait de vache et les œufs (FAO, 1995 ; Bousquet et al., 1998 ; Koeberl et al., 2014). Le lait, les œufs et les arachides sont les aliments les plus allergéniques chez les enfants, tandis que les arachides, les noix, les poissons et les fruits de mer sont responsables de la majorité des réactions allergiques chez les adultes (Figure 10) (Sampson, 2004 ; Koeberl et al., 2014 ; Koeberl, 2015).

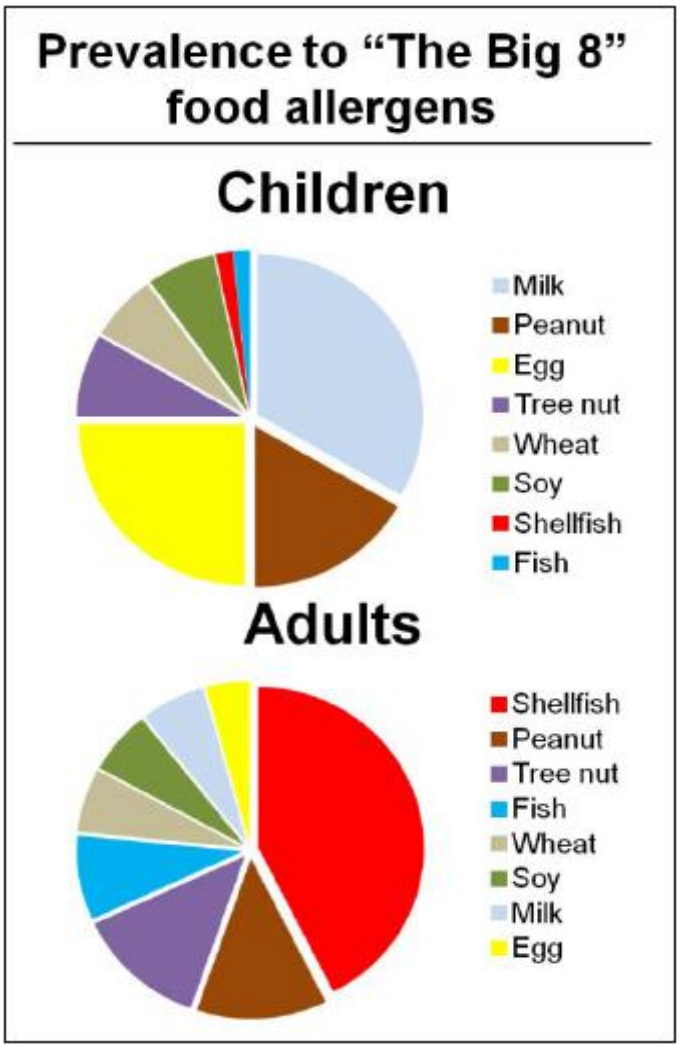


Figure 10 : Profil de la fréquence de l'allergie aux huit aliments les plus allergéniques "the Big 8" chez les enfants et les adultes (d'après Koeberl et al., 2014)

2. Répertoire des principaux allergènes alimentaires

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

2.1.Les principaux allergènes d'origine végétale

- Les Arachides

Elles font partie de la famille des légumineuses, tout comme les fèves, les pois, les lentilles, les haricots et le soja. L'arachide est une plante annuelle (*Arachis Hypogaea*) originaire d'Amérique du Sud et cultivée dans presque tous les pays tropicaux et subtropicaux du monde dont les plus importants producteurs sont l'Inde, la Chine, les États-Unis et l'Afrique de l'Ouest (Reese & Lehrer, 1999 ; Krishnappa et al, 1999 ; Dutau & Rancé, 2001). Elle est consommée sous diverses formes (crue, grillée, cuite, beurre) et utilisée dans la fabrication des pâtes, des gâteaux et principalement comme matière première dans la production d'huile.

L'allergie à l'arachide est un véritable problème de santé publique dans certains pays et elle constitue la principale cause des réactions anaphylactiques. Selon Sicherer (2002b), l'allergie à l'arachide est responsable de 23% à 47% des réactions anaphylactiques causées par les aliments. Les allergènes majeurs d'arachide identifiés sont Ara h1, Ara h2 et Ara h3. Des études ont montré que les allergènes Ara h1 (63.5 KDa) et Ara h2 (17.5 KDa) présentent des sites de fixation des IgE reconnus par plus de 90% de patients sensibilisés à l'arachide (Burks et al., 1991, 1992, 1995). Les arachides présentent des réactions croisées avec plusieurs types de noix (amandes, pistaches, noisettes, cajous, etc.) et de légumineuses (lentille, pois de chiche, soja, haricot, etc.) (Moneret-Vautrin et al., 1998 ; Sicherer et al., 1998).

La prévalence de l'allergie aux arachides varie selon le pays et les habitudes alimentaires. Elle est plus forte dans les pays occidentaux, notamment aux États-Unis et au Royaume-Uni, dont l'arachide occupe la première place des aliments responsables d'allergie (Gupta et al., 2011 ; Pereira et al., 2005). En France, chez les enfants de moins de 14 ans, les arachides occupent le 4ème rang des aliments signalés comme provoquant des réactions allergiques après le lait de vache, les œufs et les kiwis (Rancé et al., 2005). En Espagne, l'allergie à l'arachide est classée 3ème chez les adolescents et les adultes, et 5ème chez les enfants avec une forte prévalence de 19.2% et 11.6% respectivement (Sánchez-López et al., 2017).

Au Maroc, des travaux ont montré une prévalence de l'allergie à l'arachide de 2.7% chez les enfants de la région de Fès-Meknès et de 3% dans la région de Marrakech, en se basant sur les mesures des IgE spécifiques et sur les tests cutanés (Ghadi et al., 2007 ; Ouahidi et al., 2010b).

- Les Céréales

Les céréales regroupent des plantes de la famille des graminées dont les grains sont réduits en farine. Les principales céréales qui peuvent provoquer une allergie sont le blé, le seigle, l'avoine, l'orge, le maïs et le riz. Elles sont principalement à l'origine de deux pathologies: l'hypersensibilité immédiate du type I (à médiation IgE), et l'intolérance au gluten, une substance protéique visqueuse présente dans de nombreuses céréales, qui est à l'origine de la maladie cœliaque. Les protéines allergéniques identifiées sont les albumines, les globulines, les gluténines et les gliadines. Ce dernier, composants du gluten, semblent être l'allergène majeur (Morita et al., 2000, 2001 ; Palosuo et al., 1999, 2001).

La plupart des études sur les allergies aux céréales sont focalisées sur le blé, puisque ce dernier fait partie des huit aliments causants environ 90% des réactions allergiques (FAO, 1995 ; Bousquet et al., 1998). Des études récentes faites en Espagne et au Canada ont montré que les principales céréales causant une allergie étaient le blé avec une prévalence de 2.38%, 0.86% respectivement chez les adultes et de 0.65%, 0.45% respectivement chez les enfants (Sánchez-López et al., 2017 ; Soller et al., 2012). Au Maroc, une étude réalisée sur les enfants de la région de Fès-Meknès a montré que 4.1% sont sensibles à la gliadine de blé, en se basant sur le dosage des IgE spécifiques (Ouahidi et al., 2010b).

- Les Noix

Les principales noix mises en cause dans les allergies alimentaires sont les amandes, les noix de cajou, les noisettes, le noyer, les noix de pécan, les noix du Brésil, les noix de macadamia et les pistaches. Elles sont présentes dans de nombreux produits alimentaires industriels dans lesquels elles servent d'arômes notamment dans le chocolat et dans plusieurs biscuits. Elles sont largement utilisées dans la cuisine marocaine dans la confection de gâteaux et font partie de nombreuses recettes marocaines. Les réactions allergiques causées par ces aliments peuvent être très sévères et sont principalement cutanées, respiratoires et digestives (Dubuisson et al., 2002). Des réactions croisées ont été signalées avec l'arachide et le sésame (Sicherer et al., 1998 ; Stutius et al., 2010).

En France, l'allergie à la noix occupe le 6ème rang des aliments déclarés comme provoquant des réactions allergiques chez les enfants de moins de 14 ans, avec 7.8% (Rancé et al., 2005). Alors qu'en Espagne, l'allergie aux noix est classée 2ème chez les adolescents et les adultes, et 3ème chez les enfants (Sánchez-López et al., 2017). En outre, une étude menée par Burney et al. (2014) chez la population adulte européenne, a montré que la noisette occupe la première

place des aliments allergéniques avec une prévalence de 9.3%. Au Maroc, une étude réalisée sur la population de la région de Fès-Meknès a montré que 5% des patients présentaient un taux d'IgE spécifique élevé à l'amande, compris entre 120 et 200 UI/ml (Ouahidi et al., 2017).

- Le Sésame

Le sésame (*Sesamum indicum*) est une plante herbacée de la famille des Pédaliacées (*Pedaliaceae*), originaire d'Inde et cultivée dans de nombreux pays. Il est utilisé sous forme de graines entières ou broyées, d'huile, de beurre ou de farine et se trouve le plus souvent dans les plats du Moyen-Orient. En outre, l'huile de sésame est largement utilisée dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques (Kanny et al., 1996). La consommation croissante des plats ou des aliments contenant des graines ou d'huile de sésame (plats végétariens, pain, gâteaux, crackers, chips, biscuits, etc.) pourrait être l'une des raisons de l'augmentation de la fréquence des cas signalés une allergie au sésame (Pajno et al., 2000). En effet, divers types de réactions ont été rapportés, y compris toutes les réactions associées à l'allergie alimentaire médiée par les IgE (cutanées, respiratoires, digestives et anaphylactiques) (Kolopp-Sarda., 1997 ; Asero et al., 1999), les réactions professionnelles (Alday et al., 1996), et même les réactions à médiation non IgE (Eberlein-Konig et al., 1995). L'allergène majeur des graines de sésame est une albumine 2S de 9 KDa (Pastorello et al., 2001).

La fréquence de l'allergie au sésame se développe progressivement et rapidement dans de nombreux pays dans le monde. En Asie et Australie, le sésame est classé parmi les principaux aliments causant une réaction allergique chez la population pédiatrique, où la prévalence est estimée à 9.3% et 0.7% respectivement, en se basant sur les tests cliniques (SPT et TPO) (Chiang et al., 2007 ; Peters et al., 2013). En outre, au niveau de la population générale au Canada, Soller et al. (2012) ont rapporté une prévalence de l'allergie au sésame plus fort chez les enfants (0.23%) que chez les adultes (0.07%).

- Les Légumineuses

Les légumineuses sont des plantes de la famille des fabacées dont les fruits sont des gousses, elles constituent une source importante de protéines et de nombreux éléments essentiels. Parmi lesquelles le soja, l'arachide, les haricots, les pois, le pois chiche, les lentilles et les fèves sont considérés parmi les légumineuses allergéniques les plus importantes. La réaction allergique à ces légumineuses peut aller de réactions cutanées à des réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital. Jusqu'à présent, plusieurs allergènes provenant de différentes

légumineuses ont été identifiés et caractérisés, dont la plupart appartiennent à la famille des protéines de stockage, des profilines ou des protéines de pathogenèse (PR-protéines) (Verma et al., 2013). Des réactions croisées entre les légumineuses ont été observées (l'arachide, le petit pois, le haricot, le soja et la lentille) (Lifrani, 2006).

Les études épidémiologiques montrent des prévalences importantes de l'allergie aux légumineuses dans divers pays. En Espagne, la prévalence de l'allergie aux légumineuses est estimée à 5.8% chez les enfants de moins de 14 ans et à 3.2% chez les adolescents et les adultes (>14 ans) (Sánchez-López et al., 2017). Concernant la population adulte d'âge supérieur à 40 ans, Falcao et al. (2004) ont montré une prévalence de 3.8% dans la population générale du Portugal.

L'arachide et le soja représentent les légumineuses les plus fréquemment causées une allergie alimentaire aux États-Unis, au Royaume-Uni, au Canada et au Japon (Sampson, 1998 ; Skolnik et al., 2001 ; Pereira et al., 2005 ; Gupta et al., 2011 ; Soller et al., 2012). Le développement de l'allergie au soja dans ces pays est à mettre en parallèle avec sa grande utilisation dans les produits alimentaires industriels (viande hachée, plats cuisinés, chocolat, etc.), ou bien sous forme d'ingrédient alimentaire ou d'additif (lécithine de soja, agents de texture ou d'émulsifiant). En revanche, les arachides, les lentilles et les pois chiches sont les causes les plus fréquentes des réactions allergiques en Espagne (Ibanez et al., 2003 ; San Ireneo et al., 2008 ; Sánchez-López et al., 2017).

- Les fruits

Les principaux fruits frais pouvant provoqués des réactions allergiques sont la pêche, la prune, l'abricot, la cerise, la pomme, la poire, la framboise, la fraise, le kiwi, l'orange et l'ananas. Ils sont généralement associés à une réaction croisée avec le latex et le pollen (pollens de bouleau, de graminées ou d'armoises). Cependant, des réactions cutanées et respiratoires peuvent survenir à voir plus rarement un choc anaphylactique. Les allergènes mis en cause dans ces aliments sont souvent thermolabiles dans la cuisson et présentent des analogies structurales avec divers allergènes des pollens.

Les fruits représentent la cause la plus fréquente d'allergie alimentaire chez l'adulte en Europe. Selon une étude menée par Burney et al. (2014), les auteurs ont montré que les aliments les plus allergéniques chez la population adulte européenne étaient la noisette (9,3%), la pêche (7,9%) et la pomme (6,5%). En outre, des travaux effectués en Espagne et au Portugal ont montré que les fruits occupent le premier rang des aliments causants des allergies

alimentaires chez la population adulte, dont la pêche est l'aliment le plus souvent incriminé dans la population d'Espagne (Sánchez-López et al., 2017 ; Falcao et al., 2004).

Concernant les enfants, une étude faite en France chez les enfants scolarisés (2-14 ans) a montré que les kiwis occupent le troisième rang des aliments provoquant une réaction allergique (Rancé et al., 2005). Tandis qu'au Ghana, l'ananas représente le deuxième aliment allergisant chez les enfants scolarisés (5-16 ans), après l'arachide avec une prévalence de 2%, en se basant sur les tests cutanés (Obeng et al., 2011).

Au Maroc, une étude menée par Ouahidi et al. (2016), sur 460 étudiants à la faculté des sciences et techniques de Fès, a montré une prévalence importante de l'allergie aux fraises atteignant 8%, suivies de la pomme avec 0.65%.

2.2.Les principaux allergènes d'origine animale

- Le lait de vache

Le lait de vache contient plusieurs protéines qui se répartissent en deux groupes : les caséines (80%), et le lactosérum (20%) qui constitue principalement de l'alpha lactalbumine, la bêta lactoglobuline, le sérumalbumine bovine, la lactoferrine et les immunoglobulines. Toutes ces protéines peuvent être potentiellement allergéniques, dont les plus souvent en cause sont la caséine, la β-lactoglobuline, l'α-lactalbumine et le sérumalbumine bovine (Bahna, 2002 ; Cocco et al., 2003 ; Peñas et al., 2006 ; El-Agamy, 2007). Elles présentent également dans de nombreux produits de l'industrie agroalimentaire et elles peuvent provoquer de simples troubles digestifs (vomissements, diarrhées), mais aussi des manifestations cutanées (urticaire, eczéma) et respiratoires (toux, asthme), voir un grand choc anaphylactique. Il existe des réactions croisées entre le lait de vache et le lait d'autres espèces (le lait de chèvre et de brebis) (Breux, 2013).

L'allergie aux protéines du lait de vache représente l'allergie alimentaire la plus fréquente chez les nourrissons à côté de l'œuf, mais elle peut se manifester aussi chez l'adulte et le grand enfant. Selon des études faites en France et en Espagne, les auteurs ont montré que le lait de vache occupe le premier rang des aliments allergisants chez les enfants scolarisés âgés entre 2 et 14 ans, en France, et le deuxième rang chez les enfants âgés de moins de 14 ans, en Espagne, après l'œuf (Rancé et al., 2005 ; Sánchez-López et al., 2017). En outre, une méta-analyse européenne effectuée par Nwaru et al. (2014) a montré que l'allergie au lait de vache

est classée première dans la population générale, dont la prévalence de l'allergie rapportée au lait de vache est estimée à 6%.

Au Maroc, il est rapporté que 6.9% des enfants scolarisés dans la région de Fès-Meknès avaient une sensibilisation au lait, dont la sensibilité au lait de vache était plus élevée (2,4%), suivie du lait de chèvre (1,4%), de lait de chamelle et de lait de brebis (< 1%) (Azdad et al., 2016). En se basant sur le dosage des IgE spécifiques au lait de vache, Azdad et al. (2017) ont montré que sur 1000 patients testés, 2.9% des enfants (2-20 ans) et 3.7% des adultes (20-60 ans) présentaient des taux d'IgE spécifiques très élevés (> 200 UI/ml). En outre, une étude prospective incluant 160 enfants atopiques dans la région de Marrakech a montré que 2% de cette population souffrait d'allergie au lait de vache (Ghadi et al., 2007).

- L'œuf de poule

L'œuf est un aliment fréquemment consommé et présent dans de nombreux produits alimentaires industriels en tant qu'ingrédient ou additif (conservateur, liant, émulsifiant, coagulant). Les protéines de l'œuf sont utilisées également dans les produits cosmétiques, voire des médicaments ou certains vaccins. L'allergie à l'œuf de poule représente la principale allergie alimentaire chez les enfants âgés de moins de 3 ans, à côté du lait de vache, et elle peut être responsable des réactions sévères, dont les symptômes peuvent être cutanés (urticaire, eczéma, dermatite atopique), respiratoires (asthme), voire une anaphylaxie (Rancé et al., 1999 ; Eggesbo et al., 2001). Les protéines allergéniques de l'œuf sont des protéines contenues en majorité dans le blanc d'œuf, dont les principaux allergènes sont l'ovomucoïde (Gal d 1), l'ovalbumine (Gal d 2), l'ovotransferrine (Gal d 3) et le lysozyme (Gal d 4) (De Silva et al., 2016 ; Claude, 2016). Il y a une possibilité de réaction croisée entre l'œuf et la viande de poulet (Escribano et al., 1998).

Selon des méta-analyses réalisées en Europe, l'allergie à l'œuf représente la deuxième cause d'allergies alimentaires, chez l'enfant, après le lait de vache (Rona et al., 2007 ; Nwaru et al., 2014). En Afrique du Sud, l'allergie à l'œuf occupe le premier rang des aliments allergéniques chez les enfants, dont la prévalence est fortement augmentée chez les enfants présentant une dermatite atopique (25%) (Gray et al., 2014). Au Maroc, une étude réalisée au niveau de la région de Fès-Meknès sur 81 enfants a montré que 14.3% présentaient un taux d'IgE élevé aux protéines des blancs d'œufs (Ouahidi et al., 2010b).

V. Allergie aux poissons et aux fruits de mer

1. Généralités sur les poissons et les fruits de mer

1.1.Production et consommation des produits de la mer au Maroc

Les produits de la mer comprennent tous les poissons, les crustacés et les mollusques pêchés en eau douce et en eau salée et ils constituent un secteur d'activité d'une grande importance socio-économique pour le Maroc. Selon l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, le Maroc était le premier producteur des produits de la mer en Afrique et le 17ème au monde en 2014, avec une production totale de 1,35 million de tonnes (FAO, 2016). La production de pêche est basée sur des captures nationales dont la majorité provenant de l'Atlantique (95%), tandis que la Méditerranée ne constitue que 5% du tonnage des débarquements des produits de la pêche au Maroc. Les produits de la mer marocains comprennent principalement (environ 84%) les poissons pélagiques (sardine, anchois, maquereau, thon et chinchard), en plus des captures de céphalopodes (poulpe et calmar), les poissons démersaux, les crustacés (principalement la crevette) et autres poissons marins (merlan, esturgeon, dorade, pageot, lotte, etc.) (Basurco et al., 2014).

Par ailleurs, le Maroc est le premier exportateur de produits de la pêche en Afrique et le premier pays exportateur mondial de sardines en conserve (dans l'huile végétale, dans l'huile d'olive, dans la sauce tomate, etc.) (Basurco et al., 2014 ; DEPF, 2015). Leurs produits de la mer représentent 26% des exportations totales africaines, avec une prédominance des conserves de poisson (42%), suivi de crustacés et de mollusques (40%) et de poissons frais ou congelés avec 18 % des exportations (DEPF, 2015). Cependant, la consommation locale en produits de la mer est faible et se situe, selon l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, à 16.6 kg par habitant et par an contre une moyenne mondiale de 19.4 kg (FUS, 2015). Malgré cette faiblesse, les poissons et les fruits de mer constituent une source importante de protéines animales chez la population marocaine.

1.2.Classification des poissons et des fruits de mer

Les produits de la mer ("seafood" en anglais) sont généralement répartis en trois groupes, les chordés aquatiques (embranchement de poissons), les arthropodes (embranchement de crustacés) et les mollusques (Figure 11).

- Les poissons

Les poissons sont généralement définis comme des vertébrés aquatiques avec des branchies et des membres en forme de nageoires. À ce jour, il existe 27 977 espèces vivantes de poissons décrites et identifiés, englobant 515 familles et 62 ordres. Parmi ces espèces, les poissons osseux représentent plus de 26 000 espèces, le reste étant formé de poissons sans mâchoire (lamproies et myxines), les requins, les raies et les chimères (Helfman et al., 2009). Concernant la classification des poissons, la plupart des ichtyologistes utilisent la méthode cladistique qui classe les organismes strictement selon l'ancêtre commun le plus récent. Le but de ce système est de regrouper sous chaque unité taxinomique toutes les espèces qui partagent un ancêtre commun. La systématique classe les poissons selon les codes de la nomenclature internationale (Règne, Embranchement, Classe, Ordre, Famille, Genre, Espèce) pour montrer les relations à différentes hiérarchies taxinomiques (Helfman et al., 2009).

Le poisson fait partie du règne Animalia, embranchement Chordata et sous-embranchement Vertebrata. Il y a trois classes de poissons dans le sous-embranchement de vertébrés, y compris les Agnathes (lamproie et myxines), les Chondrichthyens (les poissons cartilagineux tels que les requins et les raies) et les Ostéichthyens (les poissons osseux). Ce dernier groupe comprend la sous-classe Sarcoptérygiens (poisson à nageoires charnues) et la sous-classe Actinoptérygiens (poissons à nageoires rayonnées) (O'Neil et al., 1993; Regenstein, 1991). Les Agnathes regroupent des formes de poissons primitives très différentes et représentent un groupe de poissons dépourvus de mâchoires, tandis que les Chondrichthyens et les Ostéichthyens possèdent des mâchoires pour mâcher les aliments et se défendre contre les prédateurs (Helfman et al., 2009) (Figure 11).

Les poissons osseux de sous-classe Actinoptérygiens sont les poissons les plus fréquemment consommés. Ils comprennent environ 20 000 espèces et se divisent en 30 ordres, dont les plus couramment consommés appartiennent à l'ordre de Clupéiformes (hareng, sardine, anchois), Salmoniformes (brochets, truites, saumons), Perciformes (pageot, thon, maquereau, tilapia, chinchard, rouget), Gadiformes (morue, merlan), Pleuronectiformes (sole, turbot) et Cypriniformes (carpe). L'ordre Perciforme lui-même comprend 156 familles diverses et représente le plus grand ordre de vertébrés avec plus de 9300 espèces (O'Neil et al., 1993 ; Froese & Pauly, 2012) (Figure 11).

- Les fruits de mer

Dans l'alimentation humaine, les fruits de mer sont classés en tant qu'espèces de crustacés et de mollusques. Plus de 50 000 espèces différentes de crustacés et plus de 100 000 espèces différentes de mollusques peuvent être trouvées dans le monde entier et consommées par les humains (Becker et al., 2006 ; Lopata et al., 2010 ; Koeberl, 2015).

Les crustacés sont un sous-embranchement des arthropodes. En outre, les classes d'insectes et d'arachnides appartiennent aussi à l'embranchement des arthropodes et comprennent des espèces telles que les acariens, les araignées et les cafards. Les crustacés les plus couramment consommés appartiennent principalement à l'ordre de décapodes qui jouent un rôle important dans l'alimentation humaine. Ce groupe comprend principalement les crevettes, les crabes, les homards, les écrevisses et le krill. La plupart des crustacés possèdent 5 paires de pattes sur le corps thoracique principal et 5 paires de nageoires sur l'abdomen ou la queue (Kamath, 2014 ; Koeberl, 2015) (Figure 11).

Les mollusques sont un embranchement des animaux lophozoaires et sont divisés en 11 classes, dont seulement trois jouent un rôle dans l'alimentation humaine : les gastéropodes, les bivalves et les céphalopodes. Les mollusques les plus fréquemment consommées par l'homme appartiennent à la classe des bivalves, y compris les principaux groupes de moules, huîtres, pétoncles, palourdes et coques, suivis par la classe des céphalopodes, y compris le groupe principal de calmars et de poulpes, et la classe des gastéropodes, y compris les principaux groupes d'ormeaux et d'escargots. Cependant, chaque groupe principal comprend diverses espèces jouant un rôle important dans la consommation humaine (Kamath, 2014 ; Koeberl, 2015) (Figure 11).

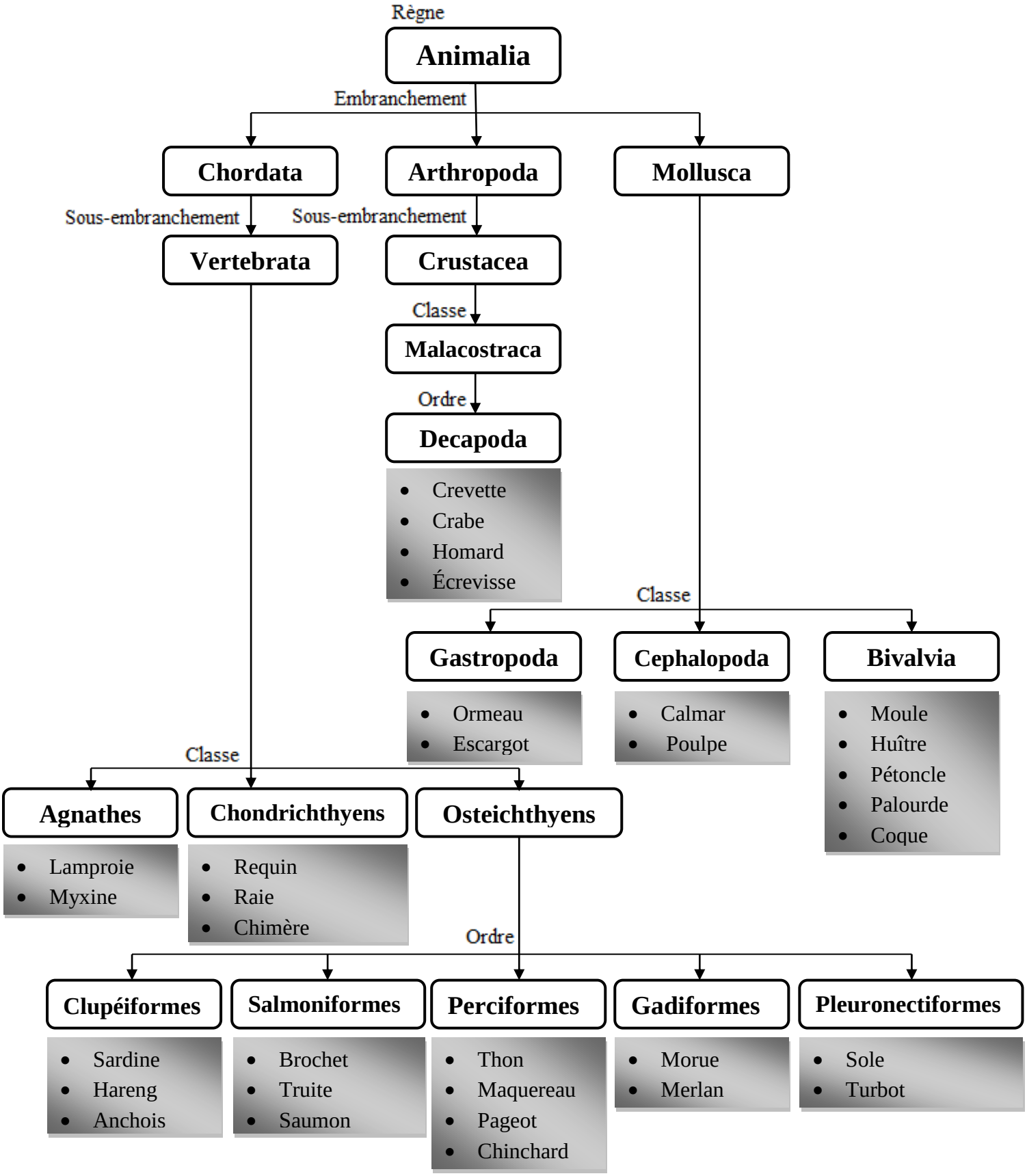


Figure 11 : Classification des principaux groupes de poissons et de fruits de mer les plus couramment consommés. Les textes en gris fournissent des exemples d'espèces pour chaque groupe de poissons, de crustacés et de mollusques.

1.3.Composition et usages des poissons et des fruits de mer

Les poissons et les fruits de mer constituent une source précieuse de protéines et d'éléments nutritifs pour les habitants de nombreux pays dans le monde. Les principaux constituants des poissons d'eau douce et marine sont l'eau, les protéines, les lipides et les minéraux, estimés respectivement à 60-80%, 18-20%, 0,5-19% et 1%. Le poisson contient des quantités minimes de glucides qui sont stockées sous forme de glycogène dans le foie ou les tissus musculaires des poissons. La composition chimique du poisson varie selon le genre et l'espèce. L'âge et la taille, le sexe et la maturité sexuelle, l'environnement habituel et la saison de la pêche pourraient affecter la composition du poisson au sein d'une même espèce (Sen, 2005).

- Apports en protéines

Le poisson contient en moyenne 20% de protéines, tandis que les fruits de mer apportent 10 à 18 %. Les protéines dans les tissus musculaires sont le deuxième constituant le plus abondant dans les poissons après l'eau. Elles comprennent 75 à 80% de protéines structurales ou myofibrillaires (actine, myosine, tropomyosine), 10 à 20% de protéines sarcoplasmiques (albumine, globuline, myoglobuline, enzyme) et 3% de protéines du tissu conjonctif (collagène) (FAO, 2011 ; Sen, 2005). Les protéines de poissons fournissent en outre une source équilibrée d'acides aminés essentiels, notamment la teneur en lysine, servant ainsi d'excellent complément alimentaire aux protéines de céréales déficientes en lysine (FAO, 2011; Jacobsen et al., 2010).

- Apports en lipides

Selon la teneur en lipides (0,5% à 19%), les poissons sont généralement classés en 3 groupes, les poissons maigres (merlan, sole, dorade, morue, truite, colin, etc.) ainsi que les mollusques et les crustacés qui sont pauvres en graisses, les poissons semi-gras (maquereau, sardine, saumon, thon, etc.) et les poissons riches en graisses (anguille, hareng, etc.) (FAO, 2011 ; Jacobsen et al., 2010 ; Desalme et al., 2004). Les lipides des poissons sont composés d'une proportion élevée d'acides gras oméga-3. La teneur en cholestérol du poisson est de 50 mg à 70 mg pour 100 g. Les crustacés ont une teneur assez élevée de 140 mg à 182 mg pour 100 g, en revanche les mollusques contiennent des quantités relativement importantes de stérols, mais le cholestérol ne représente en fait qu'un tiers de ces stérols (Desalme et al., 2004 ; Jacobsen et al., 2010).

- Apports en minéraux et vitamines

La composition chimique du poisson diffère de celle des animaux terrestres en ce qui concerne la présence d'une teneur élevée en azote non protéique, comme le triméthylamine-N-oxyde (TMAO), l'ammoniac, la taurine et l'urée qui lui donnent une odeur caractéristique. Les poissons représentent une source importante de phosphore, d'iode, de sélénium et d'autres minéraux. Les crustacés et les mollusques ont la particularité d'être plus riches en divers minéraux (calcium, zinc, fer, sodium, sélénium, cuivre, etc.). En outre, les poissons et les fruits de mer sont une bonne source de vitamines du groupe B (en particulier B12). Les vitamines A, E et D sont également abondantes dans les poissons gras et surtout dans le foie de poisson (Desalme et al., 2004; Jacobsen et al., 2010).

- Utilisations des poissons et des fruits de mer

Le poisson est un produit alimentaire qui peut être consommé et utilisé sous diverses formes. En 2008, près de 81% (115 millions de tonnes) de la production mondiale de produits de la mer est utilisée pour la consommation humaine directe, alors que le reste (27 millions de tonnes) est réduit en farine et huile de poisson, en plus des utilisations pharmaceutiques (FAO, 2008).

Les poissons et les fruits de mer sont généralement distribués sous forme fraîche, réfrigérée, congelée, traitée à la chaleur, fermentée, séchée, fumée, salée, décapée, bouillie, frite, lyophilisée, hachée, en poudre ou en conserve. Parmi les pêches utilisées pour la consommation humaine directe, le poisson vivant ou frais est le produit le plus commercialisé (49,1%), suivi du poisson congelé (25,4%), du poisson préparé ou conservé (15%) et du poisson traité par salage, séchage ou fumage (10,6%) (FAO, 2008).

La qualité du poisson se dégrade rapidement après la capture en raison de la détérioration causée par des actions enzymatiques, bactériennes et chimiques. Afin de prolonger la durée de conservation et ralentir le développement des micro-organismes, différentes techniques de conservation de poissons sont utilisées, parmi lesquelles on trouve :

- La conservation par le froid comme la réfrigération ou la congélation.

- La conservation par la chaleur: la mise en conserve des poissons utilise la chaleur pour inactiver tous les contaminants microbiens, suivie de l'emballage du produit dans des contenants hermétiquement fermés pour empêcher la recontamination (Warne, 1988). Les

poissons communs pour la mise en conserve comprennent les anchois, les sardines, le thon et le saumon.

- La conservation par déshydratation (séchage, fumage) : elle permet d'éliminer l'eau contenue dans les produits de la mer. Le séchage implique soit le séchage à l'air (séchage au soleil) ou la lyophilisation (séchage à froid) pour enlever l'humidité (Sikorski & Ruiter, 1994). Les produits de pêche fumés peuvent être produits soit par le fumage à froid (< 30 °C), soit par le fumage à chaud où la température est comprise généralement entre 70 et 100 °C (Hall, 2011).

- La conservation par l'ajout d'un agent conservateur comme le sel « salage » : le salage se pratique soit à sec en mélangeant le poisson avec du sel sec, soit en saumure (Sikorski & Ruiter, 1994).

En outre, le poisson peut être utilisé également comme ingrédient dans plusieurs applications, c'est le cas par exemple de gélatine de poissons. La gélatine est dérivée du collagène (la protéine nécessaire à la création de gélatine), obtenu à partir des peaux et des os de diverses espèces de poissons, notamment la morue, la goberge, le merlan, le tilapia, le thon et la perche (Taylor et al., 2004; Weber et al., 2010). La gélatine de poisson possède exactement les mêmes propriétés que la gélatine animale et peut-être utilisée comme agent gélifiant, épaississant ou stabilisant dans les produits pharmaceutiques et alimentaires, et aussi comme support pour les arômes et les colorants (Karim & Bhat, 2009).

2. Epidémiologie de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer

Malgré la popularité croissante des poissons et des fruits de mer, leur consommation est une préoccupation pour les individus allergiques à ces produits. Les poissons et les fruits de mer sont considérés parmi les aliments les plus communément allergéniques à l'échelle mondiale et ils font partie des huit principaux aliments responsables de 90% des allergies alimentaires graves (Codex Alimentarius Commission, 1999; Bousquet et al., 1998). Ces dernières années, la prévalence de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer a augmenté dans plusieurs pays dans le monde, en particulier dans les régions où les poissons et les fruits de mer constituent la source protéique principale de l'alimentation. Plusieurs études ont été menées afin de déterminer la prévalence de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer. Cette prévalence varie considérablement entre les régions, entre l'enfant et l'adulte et selon les habitudes alimentaires et la méthodologie utilisée.

2.1.Dans les pays occidentaux

Dans les Amérique, un sondage téléphonique mené par Sicherer et al. (2004) dans la population générale des États-Unis (14948 personnes) a montré une prévalence de 2.3% pour l'allergie à tous les produits de la mer, 0.4% pour l'allergie aux poissons et 2% pour l'allergie aux fruits de mer, dont l'allergie aux produits de la mer est plus fréquente chez les adultes que chez les enfants (2,8% vs 0,6%, p <0,001). Une enquête récente menée au Canada auprès de 9667 personnes a révélé une prévalence similaire d'allergie de 0,5% pour les poissons et de 1.6% pour les fruits de mer (Soller et al., 2012). Les principales espèces signalées comme provoquant des réactions allergiques sont le saumon, le thon, la morue et la crevette.

En outre, les rapports des services d'urgence aux États-Unis (2008) montrent que les crustacés et les mollusques représentent le groupe alimentaire le plus induisant une allergie alimentaire dans leur communauté, principalement chez les personnes de plus de 6 ans (Ross et al., 2008). Une étude plus récente réalisée aux États-Unis a montré que les fruits de mer occupent le 3ème rang des aliments allergéniques, avec une prévalence de 17.2% chez les enfants (1-17 ans) déclarant une allergie alimentaire par questionnaire (Gupta et al., 2011). D'autres travaux mesurant le taux d'IgE spécifiques à la crevette ont montré une prévalence importante estimée à 5.2% chez les enfants des États-Unis âgés entre 6 et 17 ans (Branum & Lukacs, 2009).

Au niveau de l'Union européenne, des études sur la prévalence de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer ont été menées dans plusieurs populations européennes.

En se basant sur des populations présentant une allergie alimentaire, la plupart des études ont montré que les poissons et les fruits de mer sont classés parmi les principaux aliments signalés comme provoquant des réactions allergiques. Dans la population adulte au Portugal et dans la population pédiatrique en France, les auteurs ont estimé la prévalence de l'allergie autodéclarée à 11.5% et 7.8% respectivement pour les poissons et à 5.8% et 5.3% respectivement pour les fruits de mer (principalement la crevette, le poulpe et le calamar) (Falcao et al., 2004 ; Rancé et al., 2005). En Espagne, la prévalence de l'allergie autodéclarée aux produits de la mer a été estimée à 14.9% chez les personnes âgées de plus de 14 ans et à 6% chez les enfants de moins de 14 ans (Sánchez-López et al., 2017). En Italie, chez une population adulte présentant une allergie alimentaire, Asero et al. (2009) a montré une prévalence de l'allergie de 2% pour les poissons et de 6% pour la crevette.

En se basant sur des populations générales, les études par questionnaire ont évalué la prévalence entre 0 et 2.5% pour l'allergie aux poissons et entre 0 et 10% pour l'allergie aux

fruits de mer (Rona et al., 2007 ; Sakellariou et al., 2008 ; Osterballe et al., 2009 ; Nwaru et al., 2014). Les études utilisant les tests diagnostiques cliniques (SPT, TPO, DBPCFC) ont montré une prévalence moins élevée variait de 0.1% au Danemark à 0.7% en France pour l'allergie aux poissons, et de 0.1% au Danemark à 1.2% en Allemagne pour l'allergie aux fruits de mer. Les espèces les plus souvent incriminées dans ces populations sont la crevette, le poulpe, le crabe, la morue, le merlan, le maquereau et les moules (Zuberbier et al., 2004 ; Pénard-Morand et al., 2005 ; Osterballe et al., 2009 ; Nwaru et al., 2014).

Par ailleurs, les études basées sur le dosage d'IgE spécifiques dans la population adulte européenne ont été abouties à des prévalences variait de 0.2% au Royaume-Uni à 0.9% en Allemagne pour l'allergie aux poissons, et de 2.8% en Islande à 10.2% en Italie pour l'allergie aux fruits de mer (Burney et al., 2010). Une étude plus récente menée par Burney et al. (2014) dans une population adulte a montré une prévalence plus élevée de la sensibilisation des IgE aux poissons, atteignant 1.18% en Espagne. Concernant l'allergie aux fruits de mer (principalement la crevette), la prévalence varie entre 2.76% en Islande et 6.89% en Suisse.

En Australie, une étude rétrospective auprès de 2999 enfants souffrant d'allergies alimentaires a démontré une prévalence de l'allergie aux produits de la mer de 5,6%. Les produits de la mer les plus incriminés étaient la crevette (26%), suivis du poisson blanc (10%), du thon (8%) et de saumon (8%) (Turner et al., 2011). Une autre étude australienne portant sur 2848 nourrissons a révélé que 0,9% des enfants présentaient un test cutané positif aux fruits de mer, principalement à la crevette (Osborne et al., 2011). Chez la population adulte, Burney et al. (2010) ont estimé la fréquence de la sensibilisation des IgE à la crevette à 2.4%.

2.2.Dans les pays asiatiques

Bien que l'allergie aux poissons et aux fruits de mer semble commune dans les pays occidentaux comme les États-Unis, l'Europe et l'Australie, la prévalence semble être plus élevée dans les pays asiatiques où les réactions allergiques aux produits de mer sont significatives chez les enfants et les adultes.

Au Japon, l'incidence de l'allergie aux poissons documentée dans une enquête nationale a montré que 4.5% des patients (110/2434) étaient allergiques aux poissons (Iikura & Imai, 2001 ; Aihara et al., 2003). Une enquête nationale plus récente a révélé que la daurade rouge et le thon étaient responsables de l'anaphylaxie chez 6 (1,9%) et 5 (1,6%) des 319 patients déclarant une anaphylaxie au Japon (Imamura et al., 2008). De nombreuses espèces de poissons ont montré une forte réactivité aux IgE, dont les plus communs sont le saumon, le

thon jaune, le thon atlantique, le saurel, le skipper, la sardine japonaise, la bonite et le maquereau (Koyama et al., 2006).

Au niveau des pays d'Asie du Sud-Est, le département des urgences de Hong Kong a montré que les produits de la mer sont responsables de 71% de toutes les réactions indésirables liées aux aliments en 2005 (Cameron & Rainer, 2005). Dans la même année, le centre d'immunologie clinique/allergie en Singapour a déclaré que les fruits de mer représentaient 66,7% de l'anaphylaxie induite par les aliments (Thong et al., 2005). Plusieurs études sur la prévalence de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer ont été menées au niveau de ces pays.

Chez les enfants présentant une allergie alimentaire, les auteurs ont estimé la prévalence en Singapour et en Hong Kong à 13.2%, 5.3% respectivement pour l'allergie aux poissons, et à 39%, 19.4% respectivement pour l'allergie aux fruits de mer (évaluée par les tests diagnostiques) (Chiang et al., 2007 ; Leung et al., 2009). Chez les adultes singapouriennes présentant une allergie alimentaire à médiation IgE, la prévalence de l'allergie est estimée à 4.1% pour les poissons, 33.8% pour les crustacés et à 18.9% pour les mollusques (évaluée par les tests diagnostiques). Les crustacés les plus souvent impliqués étaient la crevette et le crabe (Thong et al., 2007).

Concernant les études basées sur des populations générales, la prévalence de l'allergie autodéclarée aux fruits de mer par questionnaire est de 5.23%, 5.12%, 3.3%, 1.8% chez les enfants âgés de moins de 16 ans en Singapour, Philippine, Thaïlande et en Hong Kong respectivement. Les crevettes, les crabes, les calmars, les moules, le homard, les palourdes, les huîtres, les escargots, les pétoncles et les écrevisses sont les types de fruits de mer qui causent des symptômes allergiques (Shek et al., 2010 ; Lao-araya & Trakultivakorn, 2012 ; Ho et al., 2012). La prévalence de l'allergie autodéclarée aux poissons semble moins fréquente et elle est estimée à 2.3%, 1.1%, 0.3%, 0.2% chez les enfants âgés de moins de 16 ans en Philippine, Thaïlande, Singapour et en Hong Kong respectivement. Les poissons les plus fréquemment incriminés étaient l'anchois et le maquereau (Lao-araya & Trakultivakorn, 2012 ; Ho et al., 2012 ; Connett et al., 2012). Les études basées sur des tests cliniques ont montré une prévalence variait de 0.9% à 7.7% pour l'allergie aux fruits de mer, et de 0.22% à 1.5% pour l'allergie aux poissons. Ces prévalences concernent des études faites en Thaïlande et à Taïwan (Lao-araya & Trakultivakorn, 2012 ; wu et al., 2012).

Au niveau des pays de Méditerranée orientale/Moyen Orient, la prévalence de l'allergie aux poissons est estimée à 2.8% chez les enfants scolaires aux Émirats Arabes Unis (confirmée par le médecin), à 17.4% chez les patients asthmatiques en Arabie Saoudite, à 3.5% chez les enfants âgés entre 6 et 9 ans en Turquie (déclarée par leurs parents) et à 10.1% chez les adultes présentant une allergie alimentaire médiée par les IgE au Liban (évaluée par le dosage d'IgE) (Aba-Alkhail & El-Gamal, 2000 ; Orhan et al., 2009 ; Al-Hammadi et al., 2010 ; Irani et al., 2011).

2.3.En Afrique

Les données sur la prévalence de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer au niveau des pays africains sont limitées. Des études sur la prévalence de l'allergie au poisson ont été menées en Afrique du Sud. Les auteurs ont montré une prévalence variait entre 1% et 4% chez les enfants sud-africains atopiques en se basant sur des tests cutanés (SPT, TPO). Les espèces de poissons les plus fréquemment causants des réactions allergiques sont le merlan (24.8%), le saumon (15.2%) et le maquereau (15.2%). En ce qui concerne les fruits de mer, une étude antérieure a révélé que les crevettes (46,7%), les écrevisses (43,8%), les ormeaux (35,2%), les moules (33,3%), les huîtres (23,8%), les escargots (13,2%), le crabe (12,4%) et le calmar (11,4%) sont parmi les espèces les plus courantes à l'origine de réactions alimentaires indésirables en Afrique du Sud (Zinn et al., 1997 ; Lopata & Jeebhay, 2001; Els et al., 2010 ; Gray & Kung, 2012 ; Gray et al., 2014).

Au niveau des pays d'Afrique du Nord et d'Afrique centrale, les études ont été abouties à des prévalences de 2.3% pour l'allergie aux fruits de mer chez les enfants nigériens (évaluée par le SPT), de 3% pour l'allergie aux poissons chez les enfants égyptiens atopiques (évaluée par le SPT), de 0.3% pour l'allergie aux poissons chez les enfants ghanéens (déclarée par questionnaire), de 54.8% pour l'allergie aux produits de la mer chez la population Mozambique présentant une allergie alimentaire (déclarée par questionnaire) et de 22% pour l'allergie au crabe chez les patients allergiques en Zimbabwe (évaluée par le dosage d'IgE) (Adelakun & Arinola, 2016; Hossny et al., 2011; Obeng et al., 2011; Lunet et al., 2005; Westritschnig et al., 2003).

Au niveau du Maghreb et d'Afrique subsaharienne, une seule étude prospective incluant 671 enfants allergiques, âgés de 3 à 14 ans, a montré que 14.1% des enfants présentaient un test cutané positif à la crevette. Ce dernier occupe le premier rang des aliments allergéniques les plus souvent incriminés (Cheikh et al., 2013).

Au Maroc, les études épidémiologiques sur la prévalence de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer sont inexistantes à part d'une seule étude limitée réalisée à Marrakech par Ghadi et al. (2007) incluant 160 enfants atopiques où il a montré que 2% de cette population avait une sensibilisation au poisson et 3% présentaient une sensibilisation à la crevette en utilisant les tests cutanés.

3. Allergènes des poissons et des fruits de mer

3.1.L'allergène majeur de poissons – Parvalbumine

La parvalbumine, Gad c 1, était le premier allergène majeur de la morue (*Gadus callarias*) qui a été identifié et purifié (Elsayed & Aas, 1971). Des études subséquentes ont isolé des allergènes homologues à partir du saumon atlantique (*Salmo salar*), du chinchard (*Trachurus japonicus*), de l'anguille japonaise (*Anguilla japonica*), du thon obèse (*Thunnus obesus*), de carpe (*Cyprinus carpio*), du morue (*Gadus morhua*), du maquereau (*Scomber japonicus, S. australasicus, S. scombrus*) et du colin d'Alaska (*Theragra chalcogramma*) (Lindstrøm et al., 1996; Shiomi et al., 1998, 1999; Van Do et al., 1999, 2003, 2005b; Swoboda et al., 2002 ; Hamada et al., 2003, 2004). Dans ces études, les chercheurs ont montré que les parvalbumines isolées représentaient les allergènes majeurs des poissons en raison de leur capacité à se lier aux IgE spécifiques du sérum provenant de sujets allergiques aux poissons.

Les parvalbumines ont été identifiées comme des pan-allergènes, de petites protéines sarcoplasmiques hydrosolubles, de faible poids moléculaire (10-13 KDa) et de point isoélectrique acide. Elles présentent principalement dans le tissu musculaire dans la plupart des espèces de poissons et des amphibiens et responsables de la réactivité croisée entre les espèces (James et al., 1997 ; Hilger et al., 2004 ; Radauer et al., 2008). Sicherer & Sampson (2010) ont montré que le taux de réactivité croisée clinique entre les espèces de poissons est de 50%, dont il est probablement attribuable à la similitude des séquences d'acides aminés dans la parvalbumine de différentes espèces de poissons. Cet allergène présente des sites de fixation des IgE reconnus par plus de 90% de patients sensibilisés à cette protéine, et dans certains cas, il était capable d'entraîner des tests cutanés positifs sur certaines espèces de poissons que les patients n'ont jamais consommés (Bugajska-Schretter et al., 1998 ; Sten et al., 2004; Van Do et al., 2005a ; Lim et al., 2008 ; Sharp & Lopata, 2014).

Les parvalbumines sont classées sous la superfamille EF-hand, un groupe de protéines avec un motif structural hélice-boucle-hélice hautement conservé qui se lie aux cations divalents

(ex. calcium et magnésium) avec des affinités variables (Nakayama & Kretsinger, 1994). Ces protéines ont un rôle de régulation du calcium, elles ont donc un rôle important dans la relaxation des fibres des muscles et font partie également de la superfamille des « calcium-binding proteins ». Certaines études ont montré que l'appauvrissement en calcium influe sur la conformation et la stabilité de la parvalbumine et réduit significativement la liaison des IgE à cet allergène. Selon l'analyse du dichroïsme circulaire, la perte de la réactivité d'IgE était associée au changement de conformation des parvalbumines appauvries en calcium (Bugajska-Schretter et al., 2000).

Les parvalbumines sont divisées en deux lignées phylogéniques, nommés α et β. L'α-parvalbumine a un point isoélectrique supérieur à 5 et contient un résidu d'acide aminé supplémentaire dans l'hélice C-terminale, alors que la β-parvalbumine a un point isoélectrique inférieur à 4,5 et considérée comme l'allergène prépondérant des poissons. En outre, certaines espèces de poissons expriment de deux à cinq isoformes de β parvalbumine, qui sont ensuite nommées β1, β2 et ainsi de suite. Ces isoformes possèdent des affinités différentes pour le calcium et le magnésium et peuvent différer significativement dans la séquence des acides aminés, comme cela a été démontré pour le saumon atlantique (*Salmo salar*) dont leurs isoformes β1 et β2 ont seulement 64% d'identité (Goodman & Pechére, 1977 ; Van Do et al., 2003 ; Sharp & Lopata, 2014). Les parvalbumines se trouvent dans les muscles des vertébrés inférieurs à des taux relativement élevés et en petites quantités dans les muscles squelettiques des vertébrés supérieurs (y compris les humains) (Permyakov, 2006).

La concentration de parvalbumines dans les muscles squelettiques du poisson varie également selon le type de muscle. Deux types de fibres musculaires, y compris les muscles blancs et rouges (noirs), sont responsables de différents systèmes locomoteurs chez les poissons. Selon certaines études, les auteurs ont montré que les muscles blancs, utiles pour la nage en rafale de courte durée, sont plus riches en parvalbumine que les muscles rouges, utiles pour la nage lente et continue (Willmer et al., 2005 ; Lim et al., 2005 ; Kobayashi et al., 2006). En outre, Kobayashi et al. (2006) ont montré que les muscles rouges étaient moins allergisants par rapport aux muscles blancs en raison de la faible teneur en parvalbumine dans les muscles rouges.

3.2.L’allergène majeur de fruits de mer - Tropomyosine

Les premiers allergènes identifiés dans les fruits de mer sont les tropomyosines dont leur réactivité aux IgE est caractérisée dès 1993 par Shanti et al. (1993). La tropomyosine a été identifiée plus tard comme étant l’allergène majeur de crustacés et de mollusques.

La tropomyosine appartient à une famille de protéines hautement conservées avec plusieurs isoformes et se trouve dans les tissus musculaires et non musculaires de toutes les espèces de vertébrés et d’invertébrés (Reese et al., 1999). Elle est considérée comme une protéine non allergisante chez les vertébrés, alors qu’elle est un allergène incontournable chez de nombreux invertébrés comme les arthropodes (insectes, crustacés, arachnides), les mollusques et certains nématodes (anisakis simplex, ascaris) (Metz-Favre et al., 2009).

La tropomyosine existe en tant que complexe avec la troponine et elle est impliquée dans la contraction musculaire, dans laquelle elle se fixe en longueur sur l'actine et empêche cette dernière de se fixer à la myosine lorsque la concentration intracytoplasmique en calcium est faible. Elle est présente en grande quantité dans les tissus musculaires, tels que les muscles squelettiques, cardiaques et lisses et aussi dans d’autres types cellulaires comme le cerveau, les plaquettes, les fibroblastes et de nombreuses autres cellules non musculaires (Oguchi et al., 2011 ; Behrmann et al., 2012 ; Kamath, 2014).

Dans l'état physiologique, la tropomyosine existe sous la forme d'une protéine dimérique hautement stable, constituée de deux hélices α enroulés l’une autour de l’autre, donnant à la protéine une structure hélicoïdale. En s'enroulant autour de l’actine, la forme hélicoïdale de la tropomyosine régule la contraction musculaire en masquant les sites de liaison actifs entre la tête de la myosine et l'actine. Ce blocage implique également le complexe de troponine, qui est activé par des changements dans la concentration de calcium (Reese et al., 1999 ; Li et al., 2010 ; Nevzorov & Levitsky, 2011 ; Koeberl, 2015).

Les tropomyosines chez les fruits de mer et autres espèces d’invertébrés sont constituées de 284 acides aminés et ont un poids moléculaire compris entre 34 et 39 KDa (Sicherer & Sampson, 2010 ; Reese et al., 1999 ; Emoto et al., 2009). Le haut degré d’identité de séquence d’acides aminés entre les tropomyosines provenant de différentes espèces, confère à ces molécules une qualité de pan-allergène responsable des allergies croisées entre les crustacés (crevette, crabe, écrevisse, homard), les insectes (cafards), les arachnides (acariens) et différentes classes de mollusques (Reese et al., 1999 ; Metz-Favre et al., 2009). En détail, le degré d’identité de séquence d’acides aminés entre les tropomyosines est de 88-100% chez les

crustacés, 60-90% chez les mollusques, 55-80% entre les crustacés et les mollusques et de 74-100% entre les crustacés et les autres invertébrés. Cependant, la tropomyosine allergique présente un faible degré d'identité avec la tropomyosine humaine non allergique (Reese et al., 1999 ; Emoto et al., 2009 ; Sicherer & Sampson, 2010 ; Lopata et al., 2010 ; Koeberl, 2015).

3.3.Les allergènes mineurs de poissons et de fruits de mer

- Chez les fruits de mer

D'autres allergènes mineurs ont été identifiés chez les crustacés et les mollusques dont les plus connus sont l'arginine kinase, la chaîne légère de la myosine et la protéine sarcoplasmique liant le calcium (Ayuso et al., 2008 ; García-Orozco et al., 2007 ; Shiomi et al., 2008 ; Shen et al., 2012 ; Giuffrida et al., 2014). Cependant, l'allergénicité de ces protéines n'est pas bien caractérisée et étudiée comme la tropomyosine (l'allergène majeur de fruits de mer). En outre, selon l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS), les allergènes mineurs établis chez les crustacés sont l'arginine kinase, la chaîne légère de la myosine 1, la chaîne légère de la myosine 2, le triose phosphate isomérase, la troponine C et la troponine I (Koeberl, 2015).

- Chez les poissons

En dehors de la parvalbumine, d'autres allergènes de poissons sont caractérisés comme le collagène et la gélatine isolée à partir de la peau et des tissus musculaires de poissons. Le collagène a été identifié par Hamada et al. (2001) comme un allergène de haut poids moléculaire dans le muscle du thon obèse. À partir des tests de SDS-PAGE, immunoblot et analyse d'acides aminés, il a montré que les IgE sériques des patients allergiques aux poissons ont reconnu deux bandes protéiques de 120 KDa et de 240 KDa, correspondant respectivement à la chaîne α et à la chaîne β du collagène. De plus, d'autres travaux ont montré que les patients allergiques aux poissons présentaient des IgE spécifiques réagissant à la gélatine de poisson (en particulier le thon). La réactivité croisée entre les gélatines de diverses espèces de poissons (le thon, le saurel, le saumon, le maquereau et la morue) a été également démontrée (Sakaguchi et al., 2000 ; André et al., 2003).

En plus du collagène de poissons, Galland et al. (1998) ont purifié une protéine de 41 KDa à partir des extraits de morue. Cette protéine purifiée était considérée comme un allergène en raison de sa capacité de liaison aux IgE des patients allergiques à la morue. L'étude subséquente par Das Dores et al. (2002) a montré que la protéine 41 KDa était homologue à

l'aldéhyde phosphate déshydrogénase. En plus, cette protéine a également été reconnue par un anticorps cloné anti-parvalbumine ce qui montre une fonction commune entre les 2 protéines. Cependant, la protéine 41 KDa peut contenir des sites de fixation au calcium correspondant à un épitope-IgE similaire de la parvalbumine (Das Dores et al., 2002).

Récemment, Liu et al. (2010) ont identifié deux protéines de haut poids moléculaire à partir de brème en utilisant l'électrophorèse bidimensionnelle combinée avec l'immunoblot et la spectrométrie de masse. Elles s'agissent d'une enzyme nommée énolase de 47 KDa et une enzyme nommée créatine kinase de 41 KDa. Une étude subséquente menée par le même groupe a identifié le fructose-bisphosphate, l'aldolase A et l'énolase 3 comme des nouveaux allergènes dans le tilapia (Liu et al., 2012).

4. Symptomatologie clinique de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer

Les poissons et les fruits de mer sont capables d'induire des réactions allergiques soit par ingestion, soit par contact direct ou bien par inhalation (Tableau 3). Les symptômes de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer comprennent souvent des symptômes cutanés (urticaire, dermatite atopique, angio-œdème), respiratoires (rhinite, asthme) et gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) (Helbling et al., 1996 ; Taylor et al., 2004 ; Kamath, 2014).

Dans certains cas, une anaphylaxie mortelle due à l'ingestion de poisson ou de fruits de mer peut également survenir. Bock et al. (2001) ont rapporté que 32 personnes sont décédées suite à un accident anaphylactique alimentaire entre 1994 et 1999, sur l'ensemble, un cas de réaction anaphylactique mortelle due au poisson a été déclaré. Pumphrey & Gowland (2007) ont signalé que l'une des 48 réactions allergiques fatales était due aux poissons au Royaume-Uni entre 1999 et 2006.

Tableau 3 : Représentation des espèces de poissons et de fruits de mer les plus souvent incriminés dans l'allergie avec le nom de l'allergène impliqué et les symptômes communs.

	Nom commun	Symptômes	Allergènes
Poissons	Sardine, Hareng, Anchois, Brochet, Truite, Saumon, Thon, Maquereau, Pageot, Chinchard, Morue, Merlan, Sole, Turbot, Requin, Raie…..	• Urticaire • Angio-œdème • Dermatite atopique • Rhinite • Asthme • Nausées • Vomissements • Douleurs abdominales • Diarrhée • Œdème laryngé • Syndrome oral allergique • Anaphylaxie	• **Parvalbumine** • Collagène • Énolase • Aldolase A
Fruits de mer	Crevette, Crabe, Homard, Écrevisse, Ormeau, Escargot, Calmar, Poulpe, Moule, Huître, Pétoncle, Palourde, Coque…..		• **Tropomyosine** • Arginine kinase • La chaîne légère de la myosine • La protéine sarcoplasmique liant le calcium

VI. Diagnostic et Traitement de l'allergie alimentaire

1. Diagnostic de l'allergie alimentaire

Le diagnostic d'une allergie alimentaire se réalise en différentes étapes qui permettent de confirmer la présence ou non d'une allergie alimentaire chez le patient et de caractériser l'aliment responsable. Plusieurs approches diagnostiques sont effectuées, y compris les antécédents médicaux, l'examen clinique, les tests cutanés in vivo (prick test cutané), les tests de dosage d'IgE spécifiques in vitro (ELISA, ImmunoCAP) et les tests de provocation orale.

1.1.Les antécédents médicaux/l'examen clinique

Le diagnostic de l'allergie alimentaire implique tout d'abord une étude des antécédents médicaux du patient et un examen clinique par les médecins (Burks & Sampson, 1993). Les informations historiques obtenues des patients allergiques sont importantes et permettent d'identifier si les symptômes décrits partagent les mêmes caractéristiques avec les réactions induites par les IgE, les aliments incriminés possibles, la chronologie entre l'ingestion d'un aliment et l'apparition des symptômes et leur constance avec les expositions successives au même aliment (Bock, 2000 ; Lifrani, 2006). Un régime d'éviction alimentaire, où les aliments incriminés possibles sont retirés de l'alimentation simultanément, peut-être utile pour confirmer le rôle des aliments dans la réaction indésirable. La réintroduction d'aliments spécifiques un à chaque fois peut aider à identifier l'aliment incriminé (Taylor & Hefle, 2001).

L'évaluation de l'allergie alimentaire à médiation IgE est démontrée par les tests cutanés (in vivo) et les tests de dosage d'IgE spécifiques dans le sérum (in vitro) qui permettent d'identifier la présence des IgE spécifiques aux aliments.

1.2.Les tests cutanés

Parmi les tests cutanés, le prick test cutané (SPT : skin prick test) est la technique la plus couramment utilisée. Le test mesure in vivo l'activité biologique des IgE spécifiques sans fournir d'informations sur la quantité absolue des IgE spécifiques (Van Ree et al., 2006). Le SPT est un test simple, peu coûteux et rapide avec des résultats disponibles dans les 15 minutes (Eigenmann & Sampson, 1994). Il consiste à déposer sur la peau une goutte de l'extrait alimentaire, puis une aiguille hypodermique stérile est passée à travers la goutte jusque dans l'épiderme (Metcalfe, 1995 ; Sicherer, 2002a). La formation d'une papule au niveau du site piqué est signe d'une réaction allergique qui est principalement causée par la libération d'histamine par les mastocytes en raison de l'interaction entre les IgE spécifiques sur les mastocytes et l'allergène alimentaire présent dans l'extrait. Le test est considéré positif lorsque le diamètre moyen de la papule est de 3 mm ou plus (Sampson & Metcalfe, 1992; Sicherer, 2002a).

1.3.Les tests biologiques/sérologiques

Il s'agit d'un test de dosage d'IgE spécifiques dans le sérum des patients ; c'est un test de diagnostic in vitro précis et fiable qui permet de mesurer la quantité des IgE spécifiques à un allergène donné. Ce dosage s'effectue par plusieurs tests immunologiques dont les plus

communs sont le test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), le test ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific) ou le test RAST (Radio Allergosorbent Test).

Dans la technique ELISA (Figure 12), l'extrait de l'allergène est adsorbé sur un support plastique, puis incubé avec le sérum du patient pendant une période de temps. La révélation de la réaction antigène-anticorps est possible grâce à des anticorps monoclonaux anti-IgE marqués par une enzyme. Le développement de la réaction donne une coloration produite par l'action sur un substrat de l'enzyme, dont l'intensité est proportionnelle à la fixation de l'anticorps secondaire au sérum humain. Le test RAST partage des caractéristiques similaires à celles d'ELISA et d'ImmunoCAP, à l'excepte de l'utilisation d'un anticorps anti-IgE radiomarqué pour révéler la réaction antigène/anticorps (Sicherer, 2002a).

Le test ELISA est aussi efficace que le SPT. C'est une technique accessible à tous les biologistes qui permet la réalisation rapide de grandes séries d'analyses et elle d'une grande utilité pour les patients qui ont des réactions alimentaires graves parce que le SPT est risqué pour eux (Taylor & Hefle, 2006).

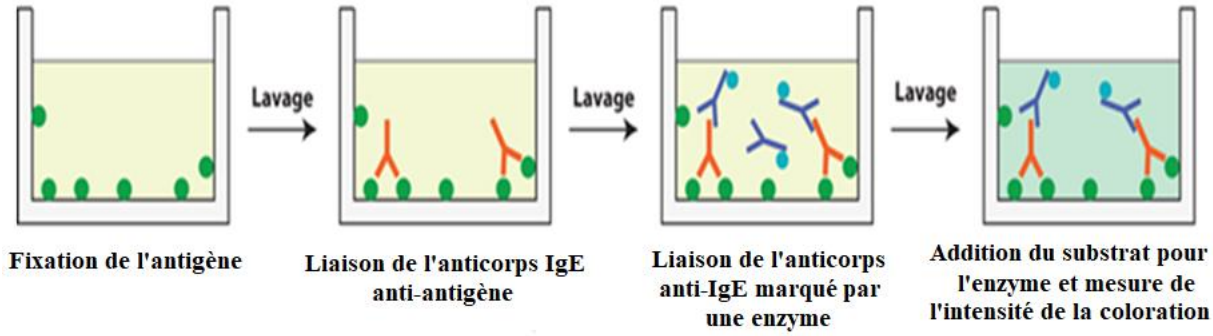


Figure 12 : Principe du dosage des IgE spécifiques dans la technique ELISA

Les tests de dosage d'IgE spécifiques et les prick tests cutanés permettent d'identifier la sensibilisation aux aliments, qui est correspond à la présence des IgE spécifiques aux aliments. La présence d'une papule de diamètre plus de 3 mm dans le SPT et d'une concentration très élevée d'IgE dans le sérum augmente le risque d'une allergie alimentaire clinique réelle, mais ces tests ne permettent pas de prédire la gravité des réactions allergiques (Sicherer & Sampson, 2010).

1.4.Les tests de provocation orale

Les tests de provocation orale (TPO) permettent de compléter les résultats obtenus avec les autres techniques afin de différencier une allergie alimentaire réelle d'une simple sensibilisation. Ils peuvent être réalisés lorsque la corrélation entre l'aliment mis en cause et les symptômes semble n'est pas claire après l'obtention de l'historique du patient et les tests d'évaluation d'IgE, ou bien lorsque les tests cutanés et biologiques restent en dessous d'un seuil prédictif ou que ce seuil n'a pu être validé (Sicherer, 1999 ; Moneret-Vautrin et al., 2000 ; Thompson & Chandra, 2002). Ils consistent en l'administration de doses croissantes de l'aliment suspect à intervalles réguliers dans le but de reproduire l'histoire clinique et d'estimer les doses réactogènes chez le patient ainsi que les symptômes.

Le TPO est considéré positif lorsque les symptômes ont été observés de quelques minutes à quelques heures après l'ingestion de l'aliment (Moneret-Vautrin et al., 2000). Ce test doit s'effectuer sous surveillance médicale étroite et ne peut être pratiqué qu'en milieu hospitalier spécialisé apte à prendre en charge des réactions allergiques graves. Trois types de provocation orale sont disponibles: les tests de provocation orale en ouvert, en simple aveugle et en double aveugle contre placebo (Metcalfe, 1987 ; Sampson, 1999b).

Le TPO en ouvert est mené dans des conditions où les aliments suspects sont donnés ouvertement (Sicherer, 1999). L'aliment est donné sous sa forme naturelle à doses croissantes sous haute surveillance médicale hospitalière (Santos et al., 2006).

Le TPO en simple aveugle consiste à masquer l'aliment suspect et à le donner au patient sans savoir s'il reçoit l'aliment ou le placebo, car un bon nombre de symptômes peuvent apparaître sous l'effet du stress. Dans ce cas, le médecin est au courant de l'histoire clinique du sujet et de l'aliment donné au patient (Sicherer, 1999 ; Moneret-Vautrin et al., 2000 ; Santos et al., 2006).

Le TPO en double aveugle contre placebo (DBPCFC : Double-Bind Placebo-controlled Food Challenge) constitue la méthode de référence ou "l'étalon-or" du diagnostic de l'allergie alimentaire et il est effectué d'une manière que ni le patient, ni le médecin ne soient au courant de la composition du produit délivré au patient (aliment suspect ou placebo) (Santos et al., 2006). Un DBPCFC négatif est toujours suivi de la prise de l'aliment en quantité normale en ouvert sous surveillance pour éviter les résultats faussement négatifs rares (Burks & Sampson, 1993 ; Sampson & Metcalfe, 1992). Ce test est potentiellement dangereux et il est donc

déconseillé dans le cas d'une allergie alimentaire qui s'est révélée par des réactions anaphylactiques (Sampson, 1999b).

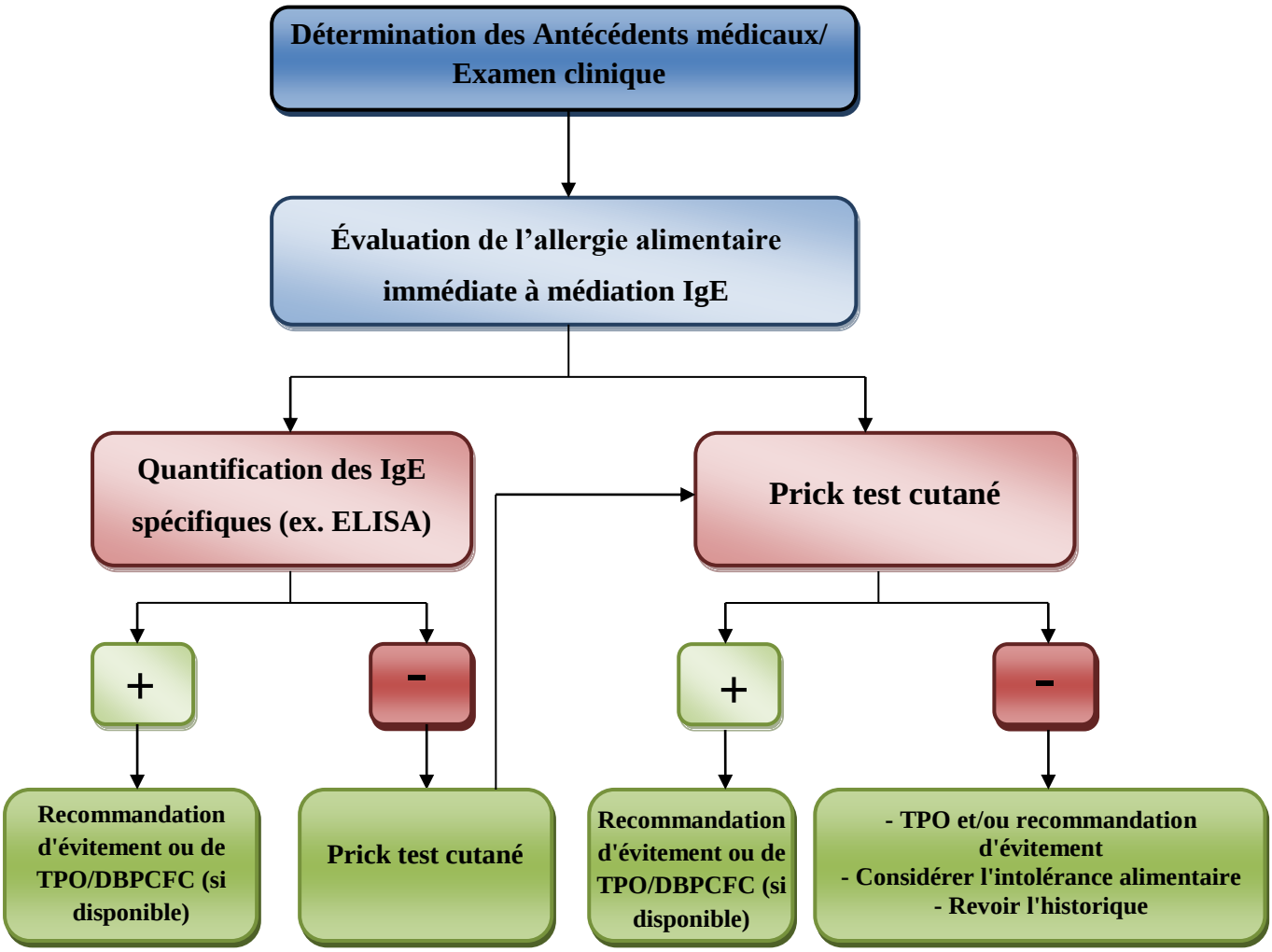


Figure 13 : les étapes du diagnostic de l'allergie alimentaire (d'après Kamath, 2014)

2. Traitement de l'allergie alimentaire

2.1.Les traitements préventifs et médicamenteux

Le régime d'éviction strict des aliments incriminés est le seul traitement actuellement disponible une fois que le diagnostic de l'allergie alimentaire à médiation IgE est établi (Sampson, 2004 ; Burks et al., 2011 ; Boyce et al., 2011). Ce traitement consiste à éliminer les aliments responsables des réactions allergiques. Le patient devra éviter, non seulement

l’aliment mis en cause, mais aussi l’allergène rencontré dans des aliments préparés industriellement. Cependant, un régime d’éviction strict n’est pas curatif et correspond à un risque pour le patient de s’exposer accidentellement à l’aliment incriminé qui peut dû à plusieurs facteurs. Par exemple, le cas des allergènes alimentaires insoupçonnés cachés dans d'autres aliments, les étiquettes trompeuses, la contamination d'aliments sains avec des quantités infimes d'aliments incriminés lors de traitements industriels ou de préparation, ce qui peut contribuer à l'incidence de réactions allergiques (Burks et al., 2004; Taylor & Hefle, 2006). Par conséquent, un plan d'urgence doit être mis en place pour traiter les réactions anaphylactiques sévères.

Plusieurs traitements médicamenteux ont été utilisés pour soulager les symptômes de réactions allergiques aiguës. Par exemple, les antihistaminiques s’opposent aux effets de l’histamine et autres médiateurs, les corticostéroïdes sont destinés à lutter contre les inflammations, les bronchodilatateurs sont destinés à traiter ou à prévenir la bronchoconstriction (ex. l’asthme, la pneumonie) et la prise d’adrénaline dans le cas de choc anaphylactique ; cette hormone agit sur le rythme cardiaque et exerce une action relaxante sur les muscles bronchiques et elle inhibe également la libération des médiateurs de l’inflammation et de l’allergie (Sicherer, 2002a).

2.2.Les approches thérapeutiques des allergies alimentaires

L'avancement actuel dans la compréhension des mécanismes immunologiques et la caractérisation des allergènes alimentaires a conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques. Une variété des approches immunothérapeutiques pour les réactions allergiques à médiation IgE est actuellement à l'étude (Burks et al., 2004 ; Lee, 2012). Il existe à la fois des approches spécifiques à l'allergène et non spécifiques (Sun, 2014 ; Rentzos, 2015).

2.2.1. L’immunothérapie spécifique

L’immunothérapie spécifique aux allergènes consiste à administrer progressivement des doses croissantes de l’allergène, sous haute surveillance médicale hospitalière, par voie sous-cutanée (Immunothérapie par injection), orale (immunothérapie orale), sublinguale (immunothérapie sublinguale), épicutanée (immunothérapie épicutanée) ou l'administration d'allergènes génétiquement modifiés ce qui induit une désensibilisation ou une tolérance à long terme (Henson & Burks, 2012 ; Moran et al., 2013 ; Sun, 2014 ; De Silva et al., 2014 ; Rentzos, 2015).

La capacité de l'immunothérapie sublinguale et orale pour induire la désensibilisation chez les patients souffrant de l'allergie alimentaire a été évaluée, notamment pour les arachides, le lait de vache, les œufs et les poissons (Skripak et al., 2008 ; Jones et al., 2009 ; Scurlock et al., 2010 ; Rentzos, 2015). La désensibilisation est caractérisée par la capacité de tolérer des quantités plus élevées d'une substance allergénique sans réaction clinique après le traitement, mais elle nécessite une exposition continue de l'allergène pour maintenir cet état (Skripak et al., 2008). La désensibilisation est facilitée par une augmentation des taux d'IgG et une réduction à la fois des IgE spécifiques et des médiateurs inflammatoires libérés par les mastocytes et les basophiles. En revanche, la tolérance à long terme se réfère à la perte permanente de la réactivité aux allergènes, médiée par le développement de lymphocytes T régulateurs qui inhibent l'activation des lymphocytes Th2 (Skripak et al., 2008 ; Scurlock et al., 2010 ; Nowak-Wegrzyn & Sampson, 2011).

La modification de la structure des allergènes pour diminuer leur allergénicité a été également démontrée, principalement pour les arachides (Figure 14). Les épitopes des allergènes alimentaires reconnus par les IgE spécifiques peuvent être modifiés soit par des techniques de génie génétique ou aussi des techniques physiques (chauffage extensif ou cuisson) (Sun, 2014). Les allergènes d'arachide modifiés de manière appropriée perdent leur capacité à se lier aux IgE spécifiques, mais conservent leur capacité à stimuler les réponses des cellules T, conduisant à une réponse Th1 ou à une tolérance chez le patient allergique à l'arachide. Cependant, l'obstacle de cette approche correspond à la présence de nombreux allergènes dans chaque aliment (Li & Sampson, 2002 ; Enrique & Cistero-Bahima, 2006).

En outre, l'utilisation de nanoparticules pour l'administration des allergènes dans l'immunothérapie orale et l'immunothérapie sublinguale est une nouvelle application qui a été évaluée pour leur tolérance pour la désensibilisation de l'arachide (Figure 14). Les nanoparticules contenant de l'arachide ont tout d'abord été utilisées chez des souris qui induisaient une plus grande réponse de lymphocyte Th1 que la protéine seule (Reboucas et al., 2012). Contrairement à l'application de nanoparticules, l'immunothérapie épicutanée implique l'application d'un patch chargé d'allergène sur la peau intacte. La diminution modeste des symptômes d'allergie au lait grâce à cette technique a été démontrée (Dupont et al., 2010).

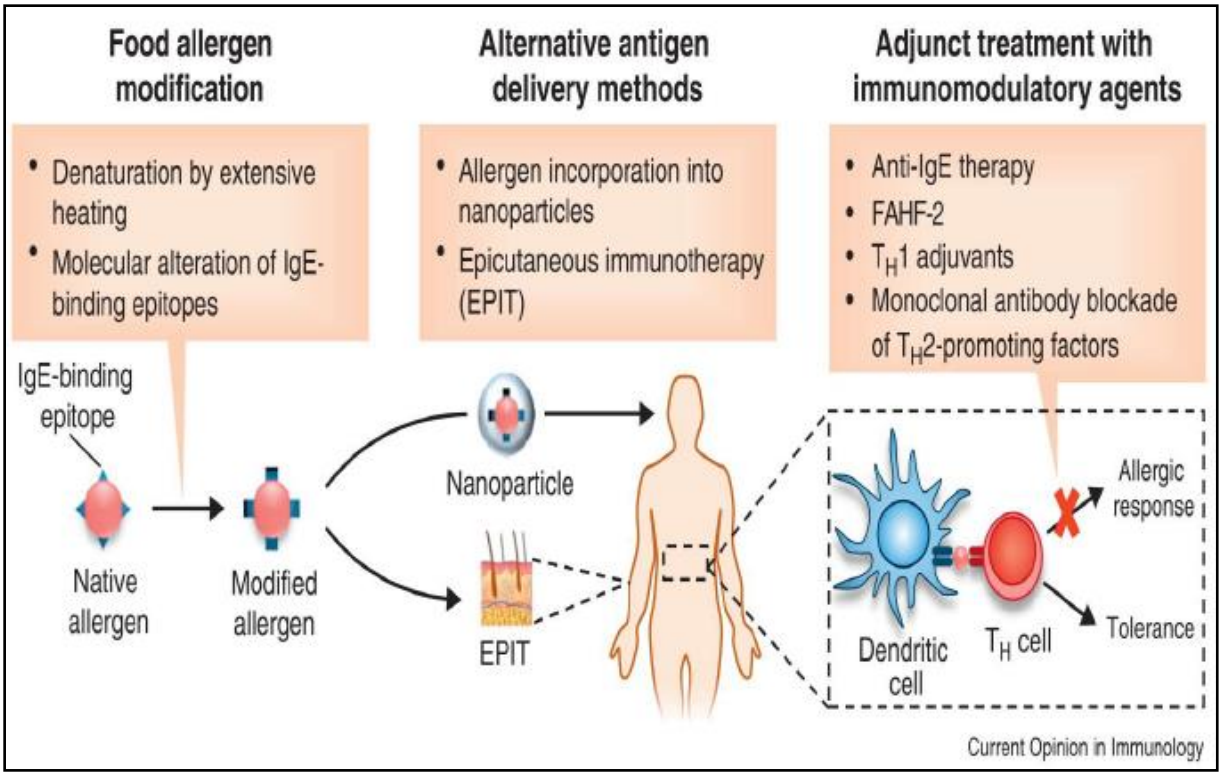


Figure 14 : Présentation des nouvelles stratégies pour améliorer l'immunothérapie alimentaire (d'après Moran et al., 2013)

2.2.2. L'immunothérapie non spécifique

Les approches immunothérapeutiques non spécifiques aux allergènes consistent à réduire ou à bloquer les réponses allergiques et les réactions indésirables (Figure 14). Ils comprennent principalement la thérapie anti-IgE, l'utilisation d'une formulation à base de plantes chinoises (FAHF-2), les adjuvants Th1 et l'utilisation de bactéries probiotiques (Lee, 2012 ; Moran et al., 2013; Sun, 2014 ; Rentzos, 2015).

La thérapie anti-IgE correspond à l'utilisation d'un anticorps monoclonal du type IgG humanisé qui se lie aux IgE libres circulantes bloquant leur interaction avec leur récepteur de haute affinité (FcεRI) sur les basophiles et les mastocytes (Leung et al., 2003). Dans une étude clinique menée par Leung et al. (2003), les auteurs ont montré que les patients souffrant une hypersensibilité aux arachides ont eu besoin de quantités plus élevées d'arachides pour déclencher une réaction allergique après la thérapie anti-IgE.

La phytothérapie chinoise est une autre approche thérapeutique de l'allergie alimentaire qui a récemment été étudiée. Il a été démontré qu'une formule à base d'herbes alimentaires 2 (FAHF-2), composée d'un mélange de 9 herbes, confère une protection contre l'anaphylaxie

induite par l'arachide chez les souris allergiques aux arachides pendant 6 mois après l'arrêt du traitement. L'effet de protection est associé à une suppression des réponses d'IgE et de Th2 et à une augmentation des taux d'IgG2a chez les souris traitées avec le FAHF-2 (Srivastava et al., 2005 ; Wang et al., 2010).

Une autre approche intéressante consiste à l'administration de bactéries définies comme étant des probiotiques dont le but de prévenir certaines maladies allergiques. L'utilisation de probiotiques a donné des résultats encourageants dans le cas du traitement de la dermatite atopique chez les enfants souffrant d'allergie alimentaire (De Benedetto et al., 2011). Ils ont un grand effet sur les cellules présentatrices d'antigène, les lymphocytes T régulateurs, les cellules effectrices B et T et favorisent la différenciation de Th1. Chez des modèles murins, l'administration de bactéries lactiques diminue la sévérité de l'anaphylaxie et réduit significativement le taux des IgE spécifiques à l'allergène et la libération d'histamine dans les selles après une provocation orale de la tropomyosine de crevette (Schiavi et al., 2011).

VII. Influence des traitements industriels sur l'allergénicité des protéines alimentaires

Les aliments subissent différents traitements de transformation avant de leur consommation dans le but d'améliorer leur conservation, leur qualité de goût, de texture et d'odeur et leurs qualités fonctionnelles et nutritionnelles. Ces processus peuvent modifier de manière significative les propriétés physicochimiques et structurelles des protéines alimentaires et par conséquent affecter leur potentiel allergénique (c.-à-d. modifier sa capacité à être reconnue par les anticorps) en augmentant ou en diminuant leur allergénicité (Thomas et al., 2007 ; Mills et al., 2009; Lepski & Brockmeyer, 2013).

Ces procédés peuvent être mécaniques, de séparation, biochimiques, thermiques, ou mettre en œuvre des traitements sous haute pression, des traitements par champ électrique ou d'irradiation. De façon générale, tous ces procédés peuvent être classés en traitements thermiques (ceux utilisant de la chaleur) et non thermiques (ceux n'en utilisant pas la chaleur). En fonction de l'allergène et du traitement appliqué, le potentiel allergique de chacun des allergènes alimentaires peut être augmenté, diminué/éliminé ou inchangé. Cet impact est influencé par différents facteurs tels que la chaleur, le pH, la présence d'enzymes, l'humidité, la pression, la concentration de protéines, en plus du temps et de l'intensité des processus alimentaires utilisés (Wal, 2003 ; Thomas et al., 2007).

1. Les traitements thermiques

Le traitement thermique comprend le traitement à la chaleur sèche et à la chaleur humide. La cuisson, le rôtissage, le grillage, le séchage, la pasteurisation, la stérilisation et la réaction avec d'autres composants de la matrice alimentaire (polyphénols, lipides, sucres) pendant le traitement thermique pourraient modifier le potentiel allergénique des protéines (Thomas et al., 2007 ; Lepski & Brockmeyer, 2013).

L'allergénicité de la protéine peut être réduite lors des traitements thermiques par la destruction des épitopes conformationnels lors de la dénaturation de la protéine ou par le masquage des épitopes lors des phénomènes d'agrégation, entraînant la perte de la réactivité allergique (Figure 15). C'est le cas par exemple d'un certain nombre d'allergènes qui sont reconnus thermolabiles comme les allergènes de viandes, du blanc d'œuf, du soja, du blé, de noisette et de la plupart des fruits de la famille des rosacées comme la pomme et la cerise (Thomas et al., 2007; Nowak-Wegrzyn & Fiocchi, 2009; Claude, 2016).

En général, la dénaturation totale d'un allergène dépend du temps et de l'intensité du traitement thermique. Toutefois, une température très élevée peut dénaturer aussi les allergènes thermorésistants et réduire leur réactivité aux IgE comme le cas de l'allergène majeur de poissons, la parvalbumine (Chatterjee et al., 2006; Shibahara et al., 2013; Kubota et al., 2016).

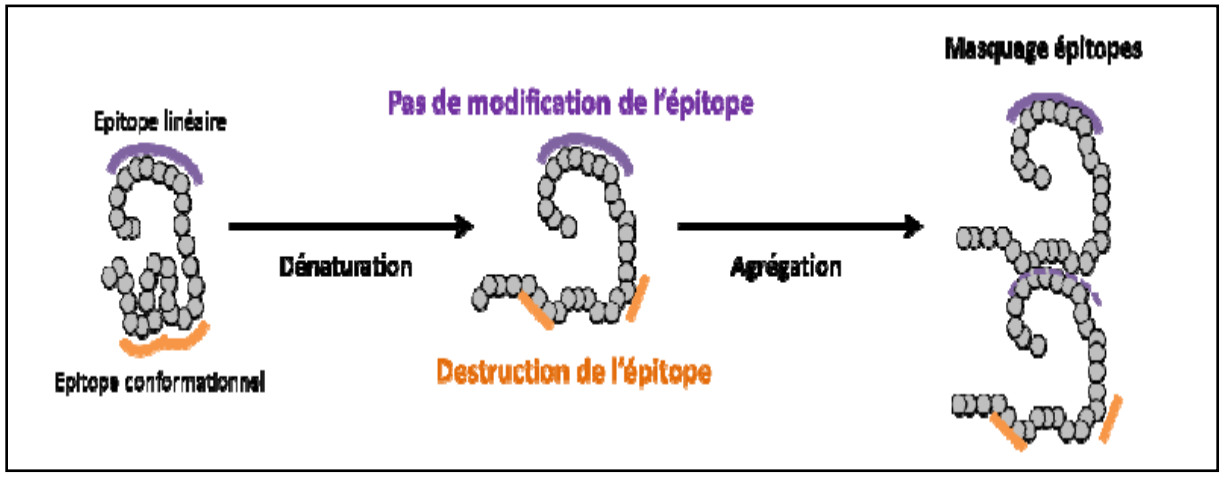


Figure 15: Schéma des modifications induites par le traitement thermique sur les épitopes (d'après Claude, 2016)

Au-delà de l'effet direct du chauffage sur la structure des protéines allergéniques, les traitements thermiques peuvent également entrainer des modifications chimiques, dont la plus fréquente est la réaction de Maillard ou brunissement non enzymatique (Mills & Mackie, 2008). Cette réaction se produit entre un groupement aminé libre d'une protéine et un sucre réducteur (aldéhyde ou cétone) principalement au-delà de 100 °C, entraînant la glycation des résidus d'acides aminés. Cette réaction peut augmenter la réactivité de certains allergènes, voire la formation de néoallergènes. Par exemple, les modifications de Maillard des allergènes d'arachide Ara h1 et Ara h 2 forment des agrégats qui se lient plus efficacement aux IgE et résistent également à la digestion gastrique (Maleki et al., 2000).

2. Les traitements non thermiques

D'autres procédés agroalimentaires non thermiques peuvent modifier le potentiel allergique des protéines thermostables, notamment l'hydrolyse enzymatique, le pH, l'irradiation, les traitements sous haute pression, les traitements par champ électrique pulsé et la fermentation.

2.1.L'hydrolyse enzymatique

L'hydrolyse enzymatique est le processus le plus efficace pour détruire les épitopes séquentiels et conformationnels, entrainant la réduction de la réactivité des allergènes. La protéolyse dépend non seulement de la séquence d'acides aminés de la protéine, mais aussi de sa structure secondaire (ex. la présence des ponts disulfure) et des modifications post-traductionnelles (ex. la glycosylation). Quelques exemples de l'hydrolyse enzymatique ont été étudiés comprenant la réduction du potentiel allergénique du riz avec l'actinase, des protéases qui réduisent le potentiel allergénique du soja, et l'utilisation de la trypsine et de la chymotrypsine pour produire des formules hypoallergéniques. Cependant, les traitements protéolytiques ne sont pas toujours capables de détruire tous les épitopes en raison d'une hydrolyse incomplète (Asero et al., 2000 ; Lehmann et al., 2006). Les peptides peuvent également se réassocier pour former des agrégats qui peuvent augmenter le potentiel allergénique des aliments (Thomas et al., 2007).

2.2.Les traitements physiques

De nouveaux traitements physiques de conservation des aliments sont utilisés pour réduire les effets négatifs d'un traitement thermique tel qu'une saveur désagréable ou une perte de texture, dont les plus connus sont les traitements sous haute pression et les traitements par champ

électrique pulsé pour la stérilisation de produits alimentaires (Lepski & Brockmeyer, 2013). Dans une étude récente, le traitement par champ électrique pulsé n'a eu aucun effet sur les allergènes testés, mais la haute pression et les températures élevées conduisent à des changements structurels dans les allergènes de pomme (Johnson et al., 2010). Dans une autre étude, il a été démontré qu'un traitement par ultrasons de haute intensité modifiait les propriétés de liaison des principaux allergènes du lactosérum aux IgE (Stanic-Vucinic et al., 2012). En outre, l'irradiation au faisceau d'électrons modifie significativement la capacité de liaison des IgE aux crevettes congelées et réduit le potentiel allergique de la tropomyosine de crevette (Liu et al., 2017).

2.3.La fermentation

La fermentation contribue le plus souvent à diminuer l'allergénicité des protéines alimentaires. Cela a été montré pour le soja et le blé dont les allergènes sont totalement hydrolysés au cours du procédé de fabrication de sauces de soja (Kobayashi et al., 2004). Une autre étude a montré que la fermentation de la farine de blé par un mélange probiotique était capable d'hydrolyser les épitopes du gluten (De Angelis et al., 2006).

En général, les conditions de traitement, la composition des allergènes, la matrice alimentaire, la structure des protéines allergéniques et la présence des épitopes linéaires ou conformationnels sur l'allergène peuvent toutes influencer les réponses immunitaires aux allergènes modifiés ou naturels (Thomas et al., 2007 ; Kamath, 2014).

Partie 2 :

Matériel et méthodes

I. Évaluation de l'allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer dans la population marocaine de la région de Fès-Meknès

1. Lieu et période d'étude

Notre étude a consisté à l'évaluation de l'allergie rapportée aux aliments et en particulier aux poissons et aux fruits de mer dans la population marocaine de différentes zones de la région de Fès-Meknès. La période de cette étude s'est étendue d'avril 2014 à décembre 2016.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une enquête transversale basée sur un questionnaire distribué dans plusieurs zones de la région de Fès-Meknès par notre équipe de recherche. Le questionnaire a été complété en présence des membres de l'équipe par les enfants (de 10 à 18 ans) et les adultes (plus de 19 ans) et par les parents quand les enfants ont moins de 10 ans.

La population totale concernée par l'étude est constituée de l'ensemble des 4437 personnes se répartissant comme suit : 3201 enfants (71.8%) et 1236 adultes (28.2%) (Tableau 4). La population a été recrutée auprès des hôpitaux (population consultante), des écoles publiques et privées, incluant des niveaux collèges et lycées de la ville de Fès et de sa région, au niveau de la faculté des sciences et techniques de Fès et au niveau de familles de différentes zones de la région (des amis, voisins, etc.).

Tableau 4 : Répartition de la population étudiée selon l'âge

Les tranches d'âge	**Nombre des personnes enquêtées**
<10 ans	142
10-19 ans	3059
19-40 ans	948
40-60 ans	288

3. La démarche de l'enquête

3.1.Chez les enfants scolarisés

Concernant les enfants scolarisés, l'enquête a été réalisée après l'accord administratif préalable du délégué du ministère de l'Éducation de la région de Fès.

Après l'accord de la délégation, nous avons avec l'aide des directeurs sélectionné les classes et les élèves à inclure dans l'étude. Après une brève description des objectifs de notre enquête, on a procédé à la distribution du questionnaire en présence des membres de l'équipe de recherche pour pouvoir répondre à tout éclaircissement de la part des élèves. L'étude a été réalisée entre avril 2014 et mars 2015 et a été approuvée par les autorités locales du ministère de l'Éducation de la région de Fès.

- *Sélection des écoles*

Les collèges et les lycées ont été choisis parmi ceux de la ville de Fès et de sa région. Cette sélection a été faite à partir d'une liste détaillée des établissements fournie par la direction régionale de l'éducation de Fès. Au total, 16 écoles ont été ciblées, réparties dans différentes zones urbaines et rurales, incluant des niveaux collèges et lycées, secteurs public et privé. Au niveau de la ville de Fès, l'enquête a intéressé 12 établissements scolaires répartis dans cinq communes dont la répartition est la suivante :

- Commune Agdal : lycée Ibn Hazm ; Al Jabr (collège-lycée) ; collège Al Qods ; collège Al Atlass ; collège Al Adarissa
- Commune Saiss : lycée Ibn Rochd ; lycée Ibn Sina
- Commune Fès Medina : lycée Moulay Rchid
- Commune Jnan El Ouard : lycée Abdellah Chefchaouni ; collège Qasim Amin
- Commune El Mariniyine : collège Sidi jawad Squali ; collège Al Jahid

Au niveau de la région de Fès, l'enquête a intéressé 4 établissements scolaires (2 lycées et 2 collèges) répartis dans différentes zones de la région de Fès définis comme des zones rurales : Sefrou, Immouzer, Boulemane et Ifrane.

- *Echantillonnage*

Pour le choix des élèves, on a respecté les critères représentatifs des différents niveaux et la distribution régionale. Dans notre échantillon, on a tenu compte des caractéristiques selon le sexe, le niveau scolaire (collège/lycée) et la région (urbain/rural) en se basant sur les données officielles.

Niveau scolaire : 57,7% représentent par les collégiens et 42,3% par les élèves de lycée.
Région : 77,4% représentent par les élèves de la ville de Fès (niveau collège et lycée) et 22,6% par les élèves des zones rurales (Sefrou, Immouzer, Boulemane et Ifrane).
Sexe : 50% de garçons et 50% de filles.

3.2.Chez les adultes

Concernant la population adulte, le questionnaire a été distribué dans différentes zones de la région de Fès-Meknès et s'est déroulé pendant les années 2014 et 2016. Il s'est intéressé aux adultes des deux sexes et des niveaux socio-économiques différents dont la tranche d'âge est comprise entre 19 et 60 ans. La population a été recrutée auprès des hôpitaux (population consultante), au niveau de la faculté des sciences et techniques de Fès et au niveau de familles de différentes zones de la région.

4. Questionnaire

Le questionnaire a été réalisé en langue arabe comportant des questions sur l'allergie alimentaire, l'allergie aux poissons et aux fruits de mer, les manifestations cliniques, les habitudes alimentaires, l'allaitement et les antécédents familiaux, ainsi que des questions sur les facteurs démographiques et sociaux relatives à l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Il s'agissait d'un questionnaire structuré formé de deux questions ouvertes «oui/non», suivies d'une question fermée liée à l'identification spécifique des aliments ou des espèces de poissons possibles provoquant une allergie, les espèces de poissons consommées et les symptômes cliniques.

Dans le questionnaire, nous avons demandé aux sujets s'ils étaient allergiques aux aliments (oui ou non). Si oui, on leur a demandé de cocher un ou plusieurs aliments suivants: poisson, lait, œuf, céréales, arachide, fève, haricot, sésame, viande, poulet, amande, chocolat et fraise. En cas de réaction indésirable aux poissons et aux fruits de mer, nous avons demandé aux sujets de fournir des informations sur les espèces qui leur causent une allergie (sardine, chinchard, maquereau, crevette, pageot, merlan, calmar et autres), le type de poisson

provoquant une allergie (poisson frit, poisson cuit ou poisson en conserve), les manifestations cliniques associées à l'allergie soit: des réactions cutanées (urticaire, dermatite atopique ou éruption cutanée), des réactions respiratoires (asthme, rhinite, respiration sifflante ou congestion nasale) ou bien des réactions gastro-intestinales (nausées , vomissements, diarrhée ou prurit oral), et le type d'allaitement (allaitement naturel ou allaitement non naturel). Le questionnaire alimentaire comprenait des questions sur les espèces de poissons consommées (sardine, chinchard, maquereau, crevette, pageot, merlan, calmar et autres) et ainsi la fréquence de consommation (plus d'une fois par semaine, une fois par semaine, trois fois par mois, une fois par mois). Les personnes sondées ont également été interrogées sur leurs récents traitements médicaux et sur leurs antécédents familiaux allergiques.

5. Analyses statistiques

Toutes les données recueillies sont saisies sur Excel 2007. L'exploitation statistique des données est faite à l'aide du logiciel Epi Info TM version 7.2.0.1.

Les statistiques descriptives ont été présentées sous forme de nombres avec des pourcentages et des valeurs moyennes. La comparaison des données entre les différents groupes est faite en utilisant le test statistique $\chi 2$ en prenant $p< 0.05$ comme la limite des valeurs significatives. Des facteurs associés ont été identifiés par l'odds ratio (OR), avec des intervalles de confiance fixés à 95% (95% CI).

II. Évaluation de la sensibilité des marocains aux allergènes des poissons et des fruits de mer et effet des traitements physico-chimiques

1. Patients et collecte des sérums

L'étude a été effectuée par une banque sérique obtenue auprès de 1248 patients recrutés au Centre Hospitalier Universitaire de Fès (CHU), à l'hôpital Ibn El Khatib et aux laboratoires d'analyses médicales à Fès. Ces personnes sont des consultants pour des analyses médicales diverses. Un questionnaire a été complété auprès de chaque patient comportant des questions sur l'allergie alimentaire, l'allergie aux poissons et aux fruits de mer, les manifestations cliniques qui en relation avec l'allergie, les habitudes alimentaires ainsi que des données relatives à l'âge et le sexe. Ce travail a été mené de mai 2014 à juin 2015 et a été approuvé par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Fès.

Nous avons exclu de cette étude les patients ayant reçu des traitements antiallergéniques ou tout autre médicament susceptible de déprimer la réaction immunitaire dans les semaines précédant l'étude.

Après consentement formel des patients ou de leurs parents (pour les enfants), un échantillon de sang de 3 ml a été recueilli dans un tube sec. Après centrifugation à 3000 tours/min pendant 5 min, les sérums ont été séparés et stockés à -20 °C jusqu'à leur utilisation.

2. Echantillonnage et extraction des protéines de sardine, de pageot et de crevette

2.1.Collecte des échantillons de poissons

Des échantillons de trois espèces de poissons et des fruits de mer couramment consommés par les marocains (sardine, pageot et crevette) ont été achetés à partir des marchés locaux dans la ville de Fès. Le poisson entier a été rincé avec de l'eau et ensuite coupé en petits morceaux. Les protéines ont été extraites immédiatement selon le protocole décrit ci-dessous et stockées à -20 °C jusqu'à utilisation.

2.2.Extraction des protéines de sardine et de pageot et purification de la parvalbumine

2.2.1. Extrait protéique total

Le muscle de poisson (20 g) de chaque espèce est mis en suspension avec 100 ml de chloroforme pour délipidation. Après agitation pendant deux heures, la suspension obtenue est filtrée et le culot recueilli est séché à l'étuve à 37°C pendant une nuit. Les protéines sont extraites par dissolution de la poudre à raison de 10% dans une solution de tampon phosphate salin (PBS : phosphate buffered saline) (pH 7,4) pendant une nuit à 4 °C. Le mélange est ensuite filtré et centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 min. À la fin, le surnageant, contenant la majorité des protéines est filtré et conservé à -20 °C jusqu'à utilisation.

2.2.2. Extraction de la parvalbumine

La parvalbumine (PV) est extraite par broyage du muscle de sardine ou de pageot dégraissé à raison de 10% dans 0.01 mol/l de PBS contenant 0.15 mol/l de NaCl (pH 7.0) pendant une nuit à 4 °C. Le mélange est ensuite mis à ébullition pendant 10 min. Après filtration, l'extrait est centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 min. Le surnageant résultant est dialysé par la suite contre l'eau distillée pendant une nuit à 4 °C. Les protéines dialysées sont conservées à -20 °C jusqu'à leur utilisation pour des expériences ultérieures. La qualité des protéines extraites a été évaluée par l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE) (Hamada et al., 2003).

2.3.Extraction des protéines de crevette et purification de la tropomyosine

Le muscle de crevette (5 g) est incubé dans 50 ml de tampon d'extraction (1 mol/l de KCl et 0,5 mmol/l de β-mercaptoéthanol, pH 7,0) pendant 16 h à température ambiante. Le surnageant est recueilli par centrifugation (12 000×g, 15 min, 4°C) et conservé à -20°C jusqu'à utilisation. Ce dernier nommé extrait total sera utilisé pour l'extraction de la tropomyosine.

La tropomyosine (TP) a été purifiée à partir de l'extrait total en utilisant la méthode de précipitation au sulfate d'ammonium. En bref, le surnageant contenant les protéines de crevette est précipité avec 35-60% de saturation en sulfate d'ammonium et incubé par la suite pendant une nuit à 4 °C. Après centrifugation à 6000 tours/min pendant 20 min, la solution des protéines précipitées est fractionnée sur une colonne de gel Sephadex G-100 éluée avec un tampon de phosphate à 0,01 mol/l (pH 7,0). Cinquante fractions (2 ml par tube) sont recueillies et mesurées pour leur absorbance à 280 nm. À la fin, les fractions correspondant à

la tropomyosine sont concentrées avec 10% de PEG (polyéthylèneglycol) et conservées à -20 °C jusqu'à utilisation. La qualité des protéines extraites a été évaluée par SDS-PAGE (Asturias et al., 1999; Li et al., 2006).

2.4.Détermination de la concentration des protéines extraites

Pour déterminer la concentration des protéines dans les poissons, nous avons réalisé une courbe d'étalonnage à l'aide de l'albumine sérique bovine utilisée comme référence en utilisant des étalons de 0 à 5 mg/ml.

3. Electrophorèse sur gel de polyacrylamide dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE)

Les protéines de sardine, de pageot et de crevette ont été séparées par électrophorèse sur gel de polyacrylamide (SDS-PAGE) en conditions dénaturantes. Les échantillons de protéines (100 µl) sont mélangés volume à volume avec un tampon d'échantillon (10% de SDS, 10% de glycerol, 10% de β-mercaptoéthanol et 2,5% de bleu de bromophénol) et chauffés à 100 °C pendant 5 min. Les échantillons sont ensuite déposés dans les différents puits en parallèle avec les marqueurs de taille et soumis à une électrophorèse sur gel de polyacrylamide (15%) contenant le SDS. Après la migration, le gel est coloré avec le bleu de Coomassie R-250.

4. Production d'anticorps anti-parvalbumine et anti-tropomyosine chez le lapin

Pour étudier l'immunoréactivité des anticorps IgG dirigés contre les allergènes de poissons, des lapins pesant de 1 à 3 kg ont été utilisés pour la production d'anticorps spécifiques anti-parvalbumine de sardine, anti-parvalbumine de pageot et anti-tropomyosine de crevette. Ces anticorps ont été obtenus après immunisation des lapins contre ces allergènes natifs respictivement à raison de 1.288 mg/ml, 0.741 mg/ml et 1.219 mg/ml (par animal et par injection) en utilisant un adjuvant de Freund. Les allergènes purifiés ont été injectés en sous-cutané en plusieurs points de la nuque de l'animal en association avec l'adjuvant complet de Freund pour la première injection et à l'adjuvant incomplet de Freund pour les rappels. Quatre rappels ont été réalisés à j7, j17, j32 et j47. Après sacrifice des animaux, le sang a été recueilli dans des tubes secs puis centrifugé à 3000 tours/min, 4°C pendant 15 min. Le sérum a été délicatement prélevé, additionné d'azide de sodium à 0,1 % puis congelé à -20 °C jusqu'à utilisation (Bousfiha & Aarab, 2013; Ouahidi et al., 2011).

5. Évaluation de l'allergie par le dosage de l'IgG/IgE spécifique anti-allergène

5.1.ELISA indirect

La liaison de l'IgG/IgE spécifiques aux allergènes (parvalbumine de sardine, parvalbumine de pageot et tropomyosine de crevette) a été déterminée par la technique ELISA indirect sur des plaques de microtitration à 96 puits. En bref, les allergènes extraits sont dilués dans le tampon PBS à raison de 0,5 mg/ml, déposés en un volume de 100 µl dans chaque puits et incubés pendant 60 min à 37 °C. Après trois lavages avec une solution du tampon borate salin (BBS : borate buffered saline) (pH 8,4) contenant 0,1% de Tween-20, les plaques sont saturées avec l'albumine sérique bovine (BSA) à 0.5% pendant une heure à 37°C (200 µl/puits). Après lavage, les sérums humains (dilués au 1/2 dans le BBS) sont ajoutés (100 µl/puits) et incubés pendant une nuit à 4°C. Dans le cas d'évaluation de la liaison d'IgG/allergène, l'anticorps spécifique à chaque allergène (dilué au 1/100 dans le BBS) est ajouté à raison de 100 µl par puits pendant une nuit à 4°C. Après lavage, l'anticorps anti-IgE humain ou l'anticorps anti-IgG du lapin marqué à la peroxydase (dilué au 1/1000 dans le BBS) est ensuite rajouté (100 µl /puits) pendant 60 min à 37 °C. La révélation s'est faite après lavage par addition du chromogène, l'orthophénylénediamine (OPD) à la concentration de 0,05% (100 µl/puits). La réaction est arrêtée en ajoutant HCl 3M et l'absorbance est ensuite déterminée par lecture à 490 nm à l'aide d'un lecteur ELISA (Bousfiha & Aarab, 2013; Ouahidi et al., 2010, 2011).

5.2.Dot-blot

Dans la technique dot-blot, les allergènes étudiés (parvalbumine de sardine, parvalbumine de pageot et tropomyosine de crevette) ont été transférés sur une membrane de nitrocellulose, sans séparation préalable, c'est-à-dire sans électrophorèse préalable. En bref, les allergènes purifiés sont déposés sur des membranes de nitrocellulose (5 µl pour chaque bande) et laissés sécher à 37°C. Les membranes sont ensuite saturées dans le BBS Tween-20 à 2.5% pendant une heure à 37°C. Après lavage avec le BBS Tween-20 à 0.1%, chaque bande est incubée en présence d'un sérum humain (dilué au 1/2 dans le BBS) ou bien d'un sérum de lapin (dilué au 1/100 dans le BBS) pendant une nuit à 4 °C. Cette étape est suivie d'un lavage et d'une incubation avec l'anti-IgE humain ou l'anti-IgG du lapin lié à la peroxydase (dilué au 1/1000 dans le BBS) pendant une heure à 37 °C. La réaction est révélée visuellement par incubation des membranes dans une solution contenant 0,05% de diaminobenzidine (DAB) dans du tampon de BBS. L'intensité de la tache indique la réactivité des IgE spécifiques aux allergènes (Cai et al., 2010; Zheng et al., 2011).

6. Effet des traitements thermiques et enzymatiques sur l'allergénicité de la parvalbumine et de la tropomyosine

Les PV/TP purifiées (0,5 mg/ml) ont été exposées à différentes températures (70°C, 80°C et 90°C) pendant différentes durées de traitement (30, 60 et 120 min). Pour le traitement enzymatique, les PV/TP (0,5 mg/ml) ont été hydrolysées par la pepsine (estomac de porc, 3354 U/mg) à une concentration de 50 µg/ml dans un milieu acide (pH 2) pendant 30, 60 et 120 min à 37°C. La réaction a été arrêtée par l'addition du NaOH. Concernant la combinaison des traitements, la solution des protéines PV/TP (0,5 mg/ml) a été traitée par chauffage à 90°C pendant une heure, suivie par la pepsine en milieu acide et incubée à 37°C pendant 30, 60 et 120 min. La qualité des PV/TP traitées a été déterminée par SDS-PAGE. La reconnaissance des PV/TP par les IgE humains ou les IgG du lapin a été évaluée par ELISA indirect et dot blot comme décrit précédemment.

7. Effet des méthodes de préparation des aliments sur l'allergénicité de sardine, de pageot et de crevette

7.1.Préparation des échantillons de sardine et de pageot traités

Dans la présente étude, les produits de poissons frits, cuits, en conserve, marinés et fermentés ont été étudiés. L'extrait frit de chaque espèce de poisson a été préparé en faisant frire légèrement le poisson brut avec de l'huile végétale pendant 5 min, puis placé sur un papier filtre pour enlever l'huile. L'extrait de poisson cuit a été préparé par ébullition du muscle de poisson dans l'eau pendant 10 min. Le poisson mariné a été préparé par homogénéisation de poisson avec de l'huile d'olive, du jus de citron, du sel, du poivre et de l'ail pendant 3 jours à 4 °C. Le poisson en conserve a été acheté à partir des marchés locaux de la ville de Fès. Le dernier groupe de poissons fermentés a été mélangé avec du sel, puis fermenté pendant deux semaines. Les protéines de sardine et de pageot ont été extraites, immédiatement après traitement du poisson, comme décrit précédemment avec l'extrait brut et conservées à -20 °C jusqu'à utilisation.

7.2.Préparation des échantillons de crevette traités

Les échantillons de crevette ont été soumis à différentes méthodes de traitement, y compris la friture avec de l'huile végétale pendant 3 min, la cuisson/ébullition dans l'eau pendant 5 min, la marinade de crevette avec l'huile d'olive, le jus de citron, le sel, le poivre et l'ail pendant un

jour à 4 °C et la fermentation «pâte de crevettes», dont elle est principalement faite à partir de crevettes finement broyées mélangées avec du sel, puis fermentées pendant 2 à 4 semaines. La pâte de crevettes a été achetée à partir des marchés locaux de la ville de Fès. Les protéines de crevette ont été extraites, immédiatement après traitement, comme décrit ci-dessus avec les extraits bruts. Tous les extraits ont été conservés à -20 °C jusqu'à utilisation.

8. Analyses statistiques

Les statistiques descriptives ont été présentées sous forme de nombres avec des pourcentages ou des valeurs moyennes. L'analyse statistique a été basée sur le test de Student en prenant $p < 0,05$ comme la limite des valeurs significatives. L'exploitation statistique des données est faite à l'aide d'Excel 2007 et du logiciel Epi Info TM version 7.2.0.1.

III. Évaluation de la qualité des poissons, au niveau de la région de Fès, par la détermination du taux d'histamine

1. Mise en place d'un kit de dosage de l'histamine

1.1. Production d'anticorps anti-histamine chez le poulet

L'histamine est une petite molécule qui ne peut pas induire la production d'anticorps seule, pour cela, il était nécessaire de réaliser un couplage avec le BSA selon le protocole suivant : 5 mg de l'histamine dihydrochloride et 12 mg de BSA sont dissoutes dans 500 µl de PBS (pH 7,4). 50 µl de glutaraldéhyde à 1% sont ajoutés à cette solution et le mélange est laissé sous agitation pendant 2 h puis dialysé contre du PBS à 4°C pendant 16 h. L'anticorps anti-histamine est obtenu après immunisation de poulet contre l'histamine native.

L'histamine couplée au BSA est injectée en sous-cutané en plusieurs points du thorax de poulet en association avec l'adjuvant complet de Freund pour la première injection et à l'adjuvant incomplet pour les rappels. Quatre rappels sont réalisés. Après sacrifice du poulet, le sang est recueilli dans des tubes secs puis centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 min à 4°C. Le sérum est délicatement prélevé, additionné d'azide de sodium à 0,1 % puis congelé à -20 °C jusqu'à utilisation.

1.2. Préparation et marquage enzymatique de l'histamine

L'histamine est conjuguée à la peroxydase selon le protocole suivant : 5 mg de l'histamine et 12 mg de peroxydase sont dissoutes dans 500 µl de PBS (pH 7,4). Ensuite, 50 µl de glutaraldéhyde à 1% sont ajoutés à cette solution, le mélange est laissé sous agitation pendant 2 h puis dialysé contre du PBS à 4°C pendant 16 h.

2. Collecte des échantillons de poissons

Un total de 80 échantillons de poissons frais de 11 espèces a été collecté de février 2016 à mars 2016. Ils ont été achetés à partir de différents marchés locaux, marchés de poisson, marchés de détail et vendeurs de rue dans la région de Fès. Les espèces étudiées sont : 22 échantillons de sardines, 10 échantillons de chinchards, 11 échantillons de pageots, 6 échantillons de crevettes, 2 échantillons de calamars, 5 échantillons de soles, 5 échantillons de merlans, 8 échantillons de rougets, 4 échantillons de maquereaux, 3 échantillons des anchois et 4 échantillons de vives. Les échantillons de poissons frais ont été immédiatement amenés au laboratoire dans des conditions de stockage à froid et stockés à -20°C jusqu'à utilisation.

3. Dosage de l'histamine

3.1. Extraction de l'histamine

Deux grammes de chair de poisson ont été homogénéisés dans 48 ml de l'eau bi-distillée, le mélange obtenu a été filtré sur un papier filtre. 1 ml de filtrat a été centrifugé par la suite à 6000 tours/min pendant 15 minutes et 20 µl de surnageant ont été prélevés et dilués dans 980 µl de l'eau bi-distillée.

3.2. Détermination de la concentration d'histamine

Pour quantifier le taux d'histamine dans les poissons, on a réalisé une courbe d'étalonnage en utilisant des étalons de 0,5 à 10 µg/ml d'histamine. Le traçage de la droite donne un coefficient de corrélation de 0,955 qui indique une forte corrélation entre les concentrations d'histamine et les absorbances témoignant de bonnes conditions de la méthode de dosage.

3.3. Dosage de l'histamine par ELISA compétitive

Les différents échantillons de poissons ont été analysés à l'aide d'une technique ELISA compétitive sur des plaques de microtitration à 96 puits. Le principe de ce dosage repose sur

une compétition vis-à-vis d'un même anticorps anti-histamine entre une histamine froide (non marquée, provenant des aliments) et de l'histamine marquée à la peroxydase. En bref, l'anticorps anti-histamine de poulet (100 µl/puits) est incubé pendant une heure à 37°C. Après trois lavages avec le BBS contenant 0,1 % de Tween-20, les plaques sont saturées avec le BSA à 1 % pendant 30 min à 37 °C (200 µl/puits). Après trois lavages, la quantité d'histamine contenue dans le poisson (25µl) et l'histamine marquée à la peroxydase (100µl) sont ajoutées (125µl/puits) et incubées pendant 90 min à 37°C. La révélation s'est faite après lavage par addition du chromogène, l'orthophénylénediamine (OPD) à la concentration de 0,05%. L'absorbance est déterminée par lecture à 490 nm. La densité optique est inversement proportionnelle à la concentration d'histamine dans l'échantillon.

4. Effet de la température et de la digestion enzymatique sur le taux d'histamine présent dans les poissons

Les échantillons de poissons contenant de fortes quantités d'histamines ont subi deux types de traitement. Un traitement thermique de l'extrait de poisson a été réalisé en chauffant à une température de 90°C pendant une heure. L'extrait de poisson a été hydrolysé par la pepsine à une concentration de 50 µg/ml dans un milieu acide (pH 2) pendant une heure à 37°C. La réaction a été arrêtée par l'addition du NaOH. Concernant la combinaison des traitements, la solution de l'histamine a été traitée par chauffage à 90°C pendant une heure, puis par la pepsine en milieu acide et incubée à 37°C pendant une heure.

Partie 3 :

Résultats et discussion

CHAPITRE 1

Évaluation de l'allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer dans la population marocaine de la région de Fès-Meknès

➢ Introduction

La prévalence des réactions allergiques aux aliments a considérablement augmenté au cours des dernières années et ne cesse de progresser, entraînant un problème grave de santé publique à l'échelle mondiale (Obeng et al., 2010 ; Venter et al., 2010 ; Ben-Shoshan et al., 2012 ; Soller et al., 2012 ; Ho et al. 2012 ; Gray et al., 2014). Au Maroc, la prévalence estimée de l'allergie alimentaire chez les adultes était de 9.5% (Ouahidi et al., 2011). Concernant les enfants, une étude faite par Ghadi et al. (2007) a montré que 45% des 160 enfants marocains atopiques avaient une sensibilisation aux aliments.

Les poissons et les fruits de mer sont considérés parmi les aliments les plus communément allergéniques à l'échelle mondiale et ils font partie des huit principaux aliments responsables de 90% des allergies alimentaires graves (Codex Alimentarius Commission, 1999; Bousquet et al., 1998). Plusieurs études ont été menées afin de déterminer la prévalence de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer. Cette prévalence varie considérablement entre les régions, entre l'enfant et l'adulte et selon les habitudes alimentaires et la méthodologie utilisée.

Cependant, au Maroc, les études portant sur la prévalence et l'évaluation de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer sont inexistantes à part d'une étude réalisée à Marrakech par Ghadi et al. (2007) incluant 160 enfants atopiques où il a montré que 2% de cette population avait une sensibilisation au poisson et 3% présentaient une sensibilisation à la crevette en utilisant les tests cutanés.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la prévalence de l'allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer dans la population marocaine de la région de Fès-Meknès. Cette étude est basée sur une enquête menée dans la population générale de la région de Fès-Meknès, incluant les enfants scolarisés âgés entre 12 et 18 ans et la population adulte dont la tranche d'âge est comprise entre 19 et 60 ans.

Les résultats de cette partie seront présentés sous forme de deux articles publiés dans les journaux suivants :

- Revue Française d'Allergologie

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15.

- Nutrition & Food Science

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149.

ARTICLE 1

Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding

Publié dans :

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15.

Article 1 (1/7)

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15. (Copie de l’article ci-joint).

Article 1 (2/7)

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15. (Copie de l’article ci-joint).

Article 1 (3/7)

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15. (Copie de l’article ci-joint).

Article 1 (4/7)

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15. (Copie de l’article ci-joint).

Article 1 (5/7)

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15. (Copie de l’article ci-joint).

Article 1 (6/7)

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15. (Copie de l’article ci-joint).

Article 1 (7/7)

Mejrhit, N., Azdad, O., Bousfiha, A., Chokri, A., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2018). Evaluation of self-reported fish and shellfish allergy in schoolchildren in the Fez-Meknes Region and its relationship to breastfeeding. Revue Française d'Allergologie, 58(1), 9-15. (Copie de l’article ci-joint).

➢ Discussion de l'article 1

Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer des enfants scolarisés et d'étudier sa relation avec l'allaitement maternel. L'étude était basée sur une enquête menée entre avril 2014 et mars 2015 dans les collèges et les lycées de la ville de Fès et de ses environs. L'enquête a intéressé 16 établissements scolaires répartis dans différentes zones urbaines et rurales, et elle s'est intéressée aux élèves adolescents d'âge compris entre 12 et 18 ans. Au total, 3010 élèves ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire en présence d'équipes de recherche et d'éducation. Parmi eux, 2802 ont rempli correctement le questionnaire et sont considérés comme représentatifs des élèves scolarisés de la ville de Fès et de ses environs.

Dans notre étude, nous avons observé que la prévalence des réactions indésirables autodéclarée aux aliments chez les élèves scolarisés est estimée à 28%. Cette prévalence est significativement plus élevée chez les filles que chez les garçons (32,3% vs 23,8% ; $p<0,0001$), et elle est plus élevée chez les enfants âgés de 12 à 15 ans que chez ceux âgés de 15 à 18 ans (30.4% vs 24.7% ; $p<0.001$). Les aliments les plus fréquemment incriminés dans notre population sont constitués par les poissons et les fruits de mer (9,5%), les œufs (10,6%), le lait et les produits laitiers (7,4%) et les céréales (5,2%).

Concernant d'autres études, une étude multicentrique menée en Europe a montré que l'indice de perception des allergies alimentaires varie significativement d'un pays à l'autre (Woods et al., 2001). Certains chercheurs ont signalé une prévalence de plus de 20% chez les enfants dans certaines régions: 35,9% en Iran (Nabavi et al., 2010), 29,7% en Chine (Kim et al., 2008), 34.9% en Allemagne (Zuberbier et al., 2004) et 40% en Afrique du Sud (Gray et al., 2014), d'autres ont montré une prévalence plus faible: 12.6% en Colombie (Marrugo et al., 2008), 8% aux États-Unis (Gupta et al., 2011), 7.14% au Canada (Soller et al., 2012), 4.7% en France (Rancé et al., 2005) et 5.7% en Turquie (Orhan et al., 2009). Par ailleurs, une étude menée à Hong Kong portant sur 884 300 enfants a montré que 4,8% de cette population avait des réactions indésirables aux aliments. Les aliments allergéniques les plus souvent incriminés dans cette population sont les fruits de mer, suivis par les œufs et le lait de vache (Ho et al., 2012). Au Ghana, Obeng et al. (2010) ont estimé à 11% la prévalence de l'allergie alimentaire rapportée chez les enfants. Au Maroc, Ghadi et al. (2007) ont montré que 45% des 160 enfants marocains atopiques avaient une sensibilisation aux aliments. La variation de la prévalence de l'allergie alimentaire entre les différents pays pourrait être due à plusieurs

facteurs tels que les différences méthodologiques, les variations géographiques, la population étudiée et les conditions démographiques et culturelles liées aux habitudes alimentaires.

Nous avons également identifié le sexe et l'âge comme des facteurs associés à l'allergie alimentaire dans notre population. Certaines études ont documenté la prédominance de l'allergie alimentaire chez les femelles comme dans notre étude (Marrugo et al., 2008 ; Vierk et al., 2007), tandis que d'autres ont observé cette prédominance chez les mâles (Gupta et al., 2011 ; Pelé et al., 2013).

En ce qui concerne la prévalence des réactions indésirables aux poissons et aux fruits de mer, nos résultats ont montré qu'elle était significativement plus fréquente chez les filles que chez les garçons (12% vs 7%; p <0,0001). De plus, nous avons trouvé que la sardine était l'espèce la plus souvent incriminée dans notre population, suivie par le maquereau, la crevette et le merlan. La fréquence relativement élevée des réactions indésirables aux poissons et aux fruits de mer (9.5%) peut s'expliquer par la consommation relativement importante de ces produits de pêche par notre population et les différentes habitudes alimentaires.

En comparaison avec d'autres études, les pays développés ont montré une faible prévalence de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer chez les enfants. Aux États-Unis, la prévalence est estimée à 1,4% pour l'allergie aux fruits de mer et à 0,5% pour l'allergie aux poissons (Gupta et al., 2011); Au Canada, elle est estimée à 0,18% pour les poissons et à 0,55% pour fruits de mer (Soller et al., 2012), tandis qu'au Japon, les auteurs ont montré une fréquence plus faible de 0,09% pour l'allergie aux poissons et de 0,14% pour l'allergie aux fruits de mer chez les nourrissons et les enfants japonais âgés de 1 à 6 ans (Noda, 2010). Dans les pays émergents, nous avons observé une prévalence plus élevée de l'allergie aux poissons et aux fruits de mer chez les enfants dans de nombreux pays. Au Mexique, il a montré que 12% des enfants ont rapporté une allergie aux poissons et que 6,5% ont rapporté une allergie pour les fruits de mer (Sáncheza & Sáncheza, 2013). En Chine, il a montré que les crustacés et les mollusques représentent le groupe alimentaire le plus induisant une allergie alimentaire dans leur communauté avec une prévalence de 16,7%, tandis que la fréquence de l'allergie au poisson était plus faible et estimée à 2% (Kim et al., 2008). En Singapour et en Philippine, la prévalence de l'allergie autodéclarée aux fruits de mer est de 5.23%, 5.12% respectivement chez les enfants âgés de 14 à 16 ans (Shek et al., 2010). En Afrique du Sud et en Turquie, la prévalence estimée de l'allergie au poisson était de 3% chez les enfants sud-africains et de 3.5% chez les enfants turcs âgés entre 6 et 9 ans (Gray & Kung, 2012 ; Orhan et al., 2009). Par ailleurs, dans les pays en voie de développement, les auteurs ont montré une prévalence

très élevée de l'allergie aux produits de la mer chez les enfants du Mozambique avec une fréquence de 19,1% (Lunet et al., 2005).

La différence dans la prévalence entre les pays développés et les pays moins développés serait liée à la qualité des produits de la pêche et à leur fraîcheur liée à la teneur en histamine. Par conséquent, une forte prévalence de l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer dans les pays moins développés pourrait s'expliquer par la teneur élevée en histamine dans ces produits (l'intoxication histaminique) entrainant des symptômes semblables à la vraie allergie alimentaire.

En outre, les allergies aux poissons et aux fruits de mer sont associées à des réactions sévères dans notre population. Les réactions cutanées sont les plus fréquentes (80,1%), suivies des symptômes gastro-intestinaux (27,4%) et respiratoires (14,7%). Une étude similaire menée par Marrugo et al. (2008) a montré que les symptômes les plus fréquemment déclarés sont des réactions cutanées (61,4%), gastro-intestinales (29,1%) et respiratoires (8,6%). En plus, Rancé et al. (2005) ont montré une distribution similaire des symptômes allergiques aux poissons et aux fruits de mer en France, dont les signes cliniques sont principalement cutanés (62,7%), digestifs (30,3%) et respiratoires (6,9%).

L'étude de l'effet de l'allaitement sur l'allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer a montré que l'allergie était moins fréquente chez les élèves qui ont été allaités par rapport à ceux qui n'étaient pas (7,3% vs 15,4%; $P < 0,0001$) pour les deux sexes. La corrélation entre l'allaitement et l'allergie rapportée était plus significative pour la sardine et le maquereau. De plus, les résultats ont montré un risque réduit d'apparition des symptômes cutanés et respiratoires liés à l'allergie aux poissons chez les élèves qui ont été allaités.

Cependant, des études concernant l'effet de l'allaitement sur le développement de l'allergie ont donné des résultats controversés, certaines études indiquant un effet préventif de l'allergie (Saarinen et al., 1979 ; Oddy et al., 1999), alors que d'autres études n'ont pu confirmer cette corrélation (Wetzig et al., 2000 ; Bergmann et al., 2002). Une étude faite par Kull et al. (2010), ciblant 3825 enfants suédois suivis depuis la naissance, a révélé que les enfants exclusivement allaités pendant 4 mois ou plus avaient un risque réduit de développer un asthme ou une sensibilisation aux allergènes alimentaires (poisson, lait de vache, œuf et arachide) durant les 8 premières années de la vie par rapport à une durée plus courte de l'allaitement. Par ailleurs, Friedman et al. (2005) ont montré que l'allaitement exclusif pendant les premiers mois suivant la naissance pouvait réduire le risque d'asthme et de l'allergie, car le

lait maternel contient des composants bénéfiques pour le système immunitaire du nourrisson tels que des quantités élevées d'IgA, de cytokines et de prébiotiques.

En conclusion, nos résultats ont montré que l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer chez les enfants scolarisés, atteignant 9,5 %, indique une forte sensibilité de la population scolarisée aux poissons et aux fruits de mer. Les manifestations cliniques les plus remarquées dans cette population étaient des réactions cutanées. En ce qui concerne l'étude de l'effet de l'allaitement sur l'allergie rapportée aux poissons, nous avons montré que les élèves qui ont été allaités avaient un risque réduit de développer une allergie aux poissons et aux fruits de mer par rapport à ceux qui n'étaient pas.

ARTICLE 2

Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region

Publié dans :

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149.

Article 2 (1/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (2/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (3/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (4/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (5/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (6/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (7/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (8/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (9/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (10/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (11/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (12/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (13/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (14/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

Article 2 (15/15)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Chda, A., Tazi, A., Bencheikh, R., & Aarab, L. (2018). Fish consumption associated with reduction of fish allergy: A comparative study between children and adults in Fez-Meknes region. Nutrition & Food Science, 48(1), 136-149. (Copie de l'article ci-joint).

➢ Discussion de l'article 2

Ce travail visait à évaluer la différence dans la prévalence de l'allergie autodéclarée aux aliments, en particulier les poissons et les fruits de mer, entre les enfants et les adultes, et à étudier la corrélation entre la consommation de poissons et de fruits de mer (CPF) et l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer (AAPF). L'étude est basée sur une enquête menée entre avril 2014 et décembre 2016 dans la population générale de la région de Fès-Meknès. La population totale concernée par l'étude est constituée de l'ensemble de 4046 personnes se répartissant comme suit : 2810 (12-18 ans) enfants et 1236 adultes (19-60 ans).

Dans la présente étude, la prévalence de l'allergie autodéclarée aux aliments (AAA) était de 16,8% chez les adultes et de 28,2% chez les enfants avec une différence statistiquement significative (OR, 1,9; CI à 95%, 1,6-2,3; p<0,00001). Les résultats ont montré que la prévalence de l'AAA est progressivement diminuée avec l'âge, elle est passée de 31% chez les enfants âgés entre 12 et 15 ans à 14% chez les adultes âgés de plus de 40 ans (12-15 ans : 30.6% ; 15-18 ans : 24.8% ; 19-40 ans : 17.6% ; 40-60 ans : 14.2%).

Comme dans une enquête précédente menée aux Etats-Unis, Liu et al. (2010) ont montré que la plus forte prévalence de la sensibilisation aux aliments (28,1%) a été observée chez les enfants âgés de 1 à 5 ans et elle diminuait régulièrement avec l'âge, passant à 13% chez les adultes âgés de 60 ans. Cette conclusion est corroborée par l'étude de Sampson (2004) qui a constaté que la prévalence de l'allergie aux aliments aux États-Unis était plus élevée chez les jeunes enfants (6%) et diminuait au fil des ans à 3,7% chez les adultes. Dans d'autres pays, les auteurs ont observé un déclin de l'allergie aux aliments avec l'âge à Taiwan, où la fréquence de l'allergie aux aliments est passée de 7,7% chez les enfants âgés de 4 à 18 ans à 6,4% chez les adultes âgés de plus de 19 ans (Wu et al., 2012). En Chine, les résultats sont similaires où les enfants âgés de 11 à 17 ans présentaient un taux plus élevé d'allergie alimentaire par rapport aux adultes âgés de plus de 18 ans (Kim et al., 2008).

Récemment, des études réalisées à New-York et en Afrique du Sud auprès des enfants ont montré une fréquence plus élevée d'allergie alimentaire chez les jeunes enfants que chez les enfants plus âgés (Mehta et al., 2014; Gray et al., 2014). En outre, une étude menée en Portugal, portant uniquement sur les adultes portugais âgés de 40 à 70 ans, a montré que la prévalence de l'hypersensibilité alimentaire diminuait avec l'âge chez les femmes (de 7,9% chez les adultes de 40-49 ans à 5,3% chez les adultes de 70 ans) et aussi chez les hommes (de 4,4% chez les adultes de 40-49 ans à 0% chez les adultes de 70 ans) (Falcao et al., 2004).

Ces résultats ont indiqué que l'allergie alimentaire était plus fréquente chez les enfants que chez les adultes dont la prévalence est diminuée avec l'âge, ce qui conforte notre étude.

Les aliments allergéniques les plus rapportés par notre population comprennent principalement les œufs, les poissons et les fruits de mer, le lait et les céréales, ce qui est similaire aux résultats de plusieurs travaux (Gray et al., 2014; Nwaru et al., 2014; Ontiveros et al., 2016; Ho et al., 2012; Aba Alkhail & El-Gamal, 2000; Gupta et al., 2011; Rance et al., 2005; McGowan & Keet, 2013). Dans notre étude, la prévalence des allergies au lait, aux œufs et aux céréales était significativement plus élevée chez les enfants comparativement aux adultes ($p < 0,0001$). Ce résultat était cohérent avec ceux obtenus en Espagne, où les œufs et le lait étaient les aliments les plus souvent incriminés chez les enfants ≤ 14 ans avec une différence significative entre les tranches d'âge (≤ 14 ans: 32,3% et 31% respectivement ; > 14 ans: 2,8% et 1,3% respectivement; $p <0,001$) (Sánchez-López et al., 2017). Une méta-analyse menée en Europe a montré que les allergies au lait et aux œufs de vache étaient plus fréquentes chez les jeunes enfants, tandis que les allergies aux arachides, aux noix, aux poissons et aux fruits de mer étaient plus courantes chez les plus âgés (Nwaru et al., 2014).

Au Canada et à Taiwan, les résultats étaient similaires où le lait et les œufs étaient les allergies les plus courantes chez les enfants par rapport aux adultes (Wu et al., 2012; Soller et al., 2012). En outre, une étude par Flokstra-de Blok et al. (2010) a montré que la prévalence de l'allergie aux œufs, au lait et aux arachides était plus fréquente chez les enfants âgés de 8 à 12 ans que chez les adultes âgés de plus de 18 ans (enfants: 37%, 28% et 74% respectivement; adultes: 22%, 26% et 58% respectivement). En outre, Sampson (2004) a montré que la prévalence de l'allergie au lait et aux œufs était plus fréquente chez les jeunes enfants (2,5% et 1,3% respectivement) que chez les adultes (0,3% et 0,1% respectivement). D'autres études réalisées en Hong Kong et en France (0-14 ans) ont montré une diminution de la fréquence des allergies aux œufs et au lait avec l'âge (Ho et al., 2012; Rance et al., 2005).

Ces constatations étaient en accord avec nos observations et ils ont montré que les enfants étaient plus sensibles que les adultes, en particulier au lait et aux œufs. Cette conclusion peut être liée à la tolérance immunologique établie chez l'adulte.

Selon le sexe, la prévalence de l'AAA chez les adultes était équivalente chez les femmes et les hommes tandis que chez les enfants, elle était significativement plus élevée chez les filles que chez les garçons (32,5 vs 23,9%), ce qui est cohérent avec d'autres études. En Colombie, la prévalence de l'allergie alimentaire est estimée à 16,4% chez les femelles et à 12,8% chez les mâles. En Suède, les filles suédoises étaient plus susceptibles d'avoir une allergie alimentaire

que les garçons suédois (Marrugo et al., 2008; Strinnholm et al., 2014). En revanche, des études faites en Hong Kong et au Royaume-Uni ont montré une prévalence plus élevée chez les garçons (Ho et al., 2012; Pereira et al., 2005).

En ce qui concerne l'AAPF, nos résultats ont montré une prévalence de 9,5% chez les enfants et les adultes de notre population, ce qui était proche à la prévalence signalée dans les pays d'Asie et d'Afrique tels que le Singapour, la Philippine, la Turquie, l'Afrique du Sud, le Mozambique, la Tunisie et l'Arabie Saoudite (Shek et al., 2010; Orhan et al., 2009; Gray & Kung, 2012; Lunet et al., 2005; ben Ameur et al., 2014; Aba-Alkhail & El-Gamal, 2000). Toutefois, la prévalence semble être plus faible dans les pays développés du monde entier, tels que le Danemark, les États-Unis, le Canada, le Japon et le Royaume-Uni (< 2%) (Osterballe et al., 2009; Gupta et al., 2011; Soller et al., 2012; Noda, 2010; Pereira et al., 2005). La forte prévalence obtenue dans notre étude serait liée à la qualité des produits de pêche et à leur fraîcheur liée à la teneur en histamine. Ainsi, une prévalence plus élevée de l'AAPF dans les pays émergents et les pays en voie de développement pourrait s'expliquer par la teneur élevée en histamine dans ces produits qui peut induire des fausses réactions allergiques.

La fréquence de l'AAPF dans notre étude était près du double chez les femmes par rapport aux hommes (enfants: 12% vs 7%; adultes: 11,7% vs 7,4%). D'autres études ont également révélé que l'AAPF était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (Ho et al., 2012; Sicherer et al., 2004; Schäfer et al., 2001).

Les espèces de poissons les plus souvent incriminés dans notre population sont la sardine, le chinchard et le maquereau, dont les adultes étaient significativement plus allergiques au chinchard et au maquereau comparativement aux enfants ($p < 0,01$). En ce qui concerne les manifestations cliniques de l'AAPF, les réactions cutanées sont les symptômes les plus fréquemment rapportés, suivies par les réactions digestives et respiratoires. Aucune différence significative n'a été observée entre les enfants et les adultes. Des résultats similaires ont été trouvés dans d'autres travaux, dans lesquels les réactions cutanées sont les plus fréquemment déclarées, suivies par les réactions digestives, respiratoires et le choc anaphylactique (Marrugo et al., 2008; Rance et al., 2005).

Selon les tranches d'âge, la prévalence la plus élevée de l'AAPF a été observée chez les jeunes enfants âgés de 12 à 15 ans (10,5%) et chez les personnes âgées de 40 à 60 ans (10,1%). Selon les espèces de poissons étudiés, la prévalence de la sensibilisation à la sardine et au chinchard était plus élevée chez les adultes âgés de 40 à 60 ans, alors que les

sensibilisations au maquereau, à la crevette, au merlan et au pageot étaient plus fréquentes chez les jeunes adultes âgés de 20 à 40 ans. Une étude menée en Colombie a montré que la fréquence relative des allergies aux produits de la mer était plus élevée chez les personnes âgées de 40 à 80 ans que chez les jeunes (Marrugo et al., 2008). Une autre étude publiée en Espagne a révélé que la fréquence des allergies aux produits de la mer était plus élevée chez les gens âgés de plus de 14 ans que chez ceux de moins de 14 ans (Sánchez-López et al., 2017). Ces données sont semblables à celles obtenues dans d'autres études épidémiologiques, dans lesquelles la prévalence de l'allergie aux produits de la mer était plus élevée chez les personnes les plus âgées (Sampson, 2004; Soller et al., 2012; Nwaru et al., 2014; Sicherer et al., 2004; Ben-Shoshan et al., 2010). En ce qui concerne l'allergie aux crevettes, Liu et al. (2010) ont constaté que la prévalence estimée aux États-Unis était plus élevée chez les jeunes adultes âgés de 20 à 39 ans par rapport aux autres tranches d'âge, ce qui est similaire à notre étude. Ces résultats ont confirmé que l'allergie aux poissons et aux fruits de mer était plus fréquente chez les personnes âgées, dont la prévalence varie selon l'âge et la région.

Concernant la consommation, nos résultats ont montré que la majorité des enfants et des adultes consommaient le poisson et les fruits de mer, avec une consommation plus importante chez les adultes comparativement aux enfants ($p < 0,0001$). La CPF une fois par semaine était la plus rapportée dans notre population (enfants: 40,3%; adultes: 43,2%). Par ailleurs, il y avait une forte relation inverse entre l'AAPF et la CPF particulièrement chez les adultes, dans laquelle l'AAPF était moins prononcée chez les personnes qui consommaient les poissons et les fruits de mer par rapport à celles qui n'en consommaient pas ($p < 0,0001$). Selon la fréquence de CPF, nous avons constaté que les personnes qui ont consommé rarement le poisson (consommation ≤ trois fois par mois) avaient un taux d'AAPF significativement plus élevé par rapport à celles qui ont consommé quotidiennement le poisson (consommation ≥ une fois par semaine).

La relation inverse observée entre la CPF et l'AAPF peut s'expliquer par deux hypothèses. Premièrement, l'émergence des symptômes d'allergie aux poissons et aux fruits de mer peut amener les gens à changer leur consommation régulière de poissons et à éviter leur consommation, ce qui peut donc expliquer le taux élevé d'AAPF chez les personnes qui n'ont pas ou rarement consommé les poissons. Deuxièmement, une consommation précoce et régulière de poissons pendant une longue période peut réduire le risque de développer une allergie au poisson, ce qui peut expliquer le taux faible d'AAPF chez les personnes qui ont consommé quotidiennement les poissons.

Concernant la deuxième hypothèse, plusieurs études ont montré qu'une consommation élevée et régulière de poissons au début de la vie peut réduire le risque global de la maladie allergique, probablement en raison de sa teneur élevée en acides gras polyinsaturés oméga-3 (Kull et al., 2006; Magnusson et al., 2013; Nafstad et al., 2003; Øien et al., 2010; Alm et al., 2011; Virtanen et al., 2010; Nagel et al., 2010). En outre, une autre étude menée par Schnappinger et al. (2009), a suggéré que les adultes ayant une forte consommation de poissons ont un taux de sensibilisation allergique plus faible, ce qui est semblable à notre étude. De plus, l'effet de l'acide gras polyinsaturé oméga-3 sur les maladies allergiques a été étudié dans un certain nombre d'études, suggérant une forte consommation d'acide gras polyinsaturé oméga-3 au début de la vie a été associée à un risque réduit d'allergie et de ses symptômes, en raison de leur capacité à inhiber la production de médiateurs inflammatoires (Øien et al., 2010; Willemsen, 2016; Magnusson et al., 2015; Søyland et al., 1994; Kremmyda et al., 2011; Klemens et al., 2011; Prescott & Calder, 2004).

En conclusion, nos résultats ont montré que l'allergie autodéclarée aux aliments était plus fréquente chez les enfants que chez les adultes, dont la prévalence est diminuée progressivement avec l'âge. En ce qui concerne l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer, nous avons montré une prévalence de 9,5% chez les enfants et les adultes, tandis que les allergies aux espèces de poissons étudiés étaient plus fréquentes chez les adultes que chez les enfants. En ce qui concerne la relation entre la CPF et l’AAPF, nous avons constaté que la consommation de poissons était associée de manière significative à un taux plus faible d’allergie au poisson, en particulier chez les adultes.

➢ Conclusion

En conclusion, les résultats des deux articles ont montré que l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer, atteignant 9,5 %, indique une forte sensibilité de la population générale de la région de Fès-Meknès aux poissons et aux fruits de mer.

En ce qui concerne l'étude de l'effet de l'allaitement sur l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer, nous avons montré que les élèves qui ont été allaités avaient un risque réduit de développer une allergie aux poissons et aux fruits de mer par rapport à ceux qui n'étaient pas.

Concernant la relation entre la consommation des poissons et des fruits de mer et l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer, nous avons constaté que la consommation de poissons était associée de manière significative à un risque réduit d'allergie aux poissons et de ses symptômes, en particulier chez les adultes.

CHAPITRE 2

Évaluation de la sensibilité des marocains aux allergènes des poissons et des fruits de mer et effet des traitements physico-chimiques

➢ Introduction

Les poissons et les fruits de mer sont considérés parmi les huit aliments les plus communément allergéniques à l'échelle mondiale. Les principaux allergènes des poissons sont les parvalbumines, ce sont des petites protéines sarcoplasmiques hydrosolubles, de faible poids moléculaire de 12 KDa (Beale et al., 2009; Bugajska-Schretter et al., 1998). Concernant les fruits de mer, la tropomyosine a été identifiée comme l'allergène majeur de diverses espèces de crustacés et de mollusques, c'est une protéine myofibrillaire de poids moléculaire compris entre 35 et 38 KDa (Gámez et al., 2015; Lopata & Lehrer, 2009; Zhenxing et al., 2007). Divers travaux ont démontré que plus de 95% des patients allergiques aux poissons ont une sensibilité des IgE spécifiques à la parvalbumine ; tandis que 80% à 85% des patients allergiques à la crevette avoir une sensibilité des IgE spécifiques à la tropomyosine (Bugajska-Schretter et al., 1998 ; Martino et al., 1990 ; Leung et al., 1994).

Selon plusieurs travaux, diverses techniques de transformation des aliments (les procédés thermiques et non thermiques) peuvent modifier de manière significative les propriétés physicochimiques et structurelles des protéines alimentaires et par conséquent affecter leur potentiel allergénique. Ces modifications peuvent augmenter ou diminuer l'allergénicité des protéines, en fonction de la sévérité du traitement (Bousfiha & Aarab, 2013; Cabanillas et al., 2012; Ma et al., 2015; Ouahidi et al., 2011; Wang et al., 2014; Xu et al., 2016).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sensibilité des marocains aux allergènes de trois espèces de poissons et de fruits de mer les plus couramment consommés dans la région de Fès-Meknès : la sardine, le pageot et la crevette. Cette étude est basée sur une banque sérique incluant des échantillons sériques humains obtenus auprès de différents patients recrutés dans les hôpitaux de Fès, et un dosage des IgE sériques spécifiques dans le sang des patients. Les allergènes caractérisés dans ce travail sont la parvalbumine et la tropomyosine. La deuxième partie consiste à étudier l'effet des traitements thermiques et enzymatiques sur la reconnaissance des allergènes étudiés par les IgE humains (la parvalbumine de sardine, la parvalbumine de pageot, la tropomyosine de crevette). La troisième partie concerne l'étude de l'effet des méthodes de préparation des aliments (friture, cuisson, conservation, fermentation, marinade) sur l'allergénicité des protéines de sardine, de pageot et de crevette.

Les résultats de cette partie seront présentés sous forme de quatre articles publiés dans les journaux suivants :

- Food and Agricultural Immunology

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980.

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373.

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120.

- European annals of allergy and clinical immunology

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210.

ARTICLE 3

Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments

Publié dans :

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980.

Article 3 (1/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (2/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (3/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (4/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (5/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (6/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (7/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (8/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (9/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (10/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (11/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (12/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

Article 3 (13/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., Chda, A., El Kabbaoui, M., Bousfiha, A., Bencheikh, R., ... & Aarab, L. (2017). Evaluation of the sensitivity of Moroccans to shrimp tropomyosin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 969-980. (Copie de l'article ci-joint).

➢ Discussion de l'article 3

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sensibilité des IgE à la tropomyosine de crevettes (TC) chez une population marocaine de la région de Fès, puis d'étudier l'effet de la température et de la digestion enzymatique sur l'allergénicité de la TC. La méthodologie de cette étude a reposé sur une banque sérique incluant des échantillons sériques humains obtenus auprès de 500 patients recrutés dans les hôpitaux de Fès. Les patients ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire et leurs sérums ont été analysés pour la sensibilité des IgE spécifiques à la TC native et traitée.

La réaction indésirable autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer était de 2,6% chez les enfants et de 12% chez les adultes. Concernant le taux d'IgE spécifiques, nous avons observé que les adultes (11,5%) présentaient un taux d'IgE spécifiques plus élevée à la TC (> 150 UI/ml), par rapport aux enfants (6%). Ces valeurs étaient proches à la sensibilité autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer, mais aucune corrélation n'a été observée dans cette population entre la sensibilité autodéclarée et les taux d'IgE. Cette absence de corrélation a également été observée dans d'autres travaux entre les tests cliniques et le taux d'IgE spécifiques (Čelakovská et al., 2015; Lim et al., 2008; Perez-Gordo et al., 2013). En outre, Yang et al. (2010) ont montré que la mesure du taux d'IgE spécifiques à la TC par ELISA était supérieure à celle des prick tests cutanés, suggérant que le dosage des IgE spécifiques à la TC dans le sérum des patients a apporté une valeur ajoutée au diagnostic de l'allergie aux crevettes.

Les sérums présentant un taux élevé d'IgE spécifiques ont été sélectionnés et utilisés pour évaluer leur réactivité vis-à-vis de la TC traitée. Les différents traitements comprennent le chauffage à 90 °C pendant une heure, le traitement enzymatique avec la pepsine à 37 °C pendant une heure et la combinaison des deux traitements, la température suivie de la digestion enzymatique.

Les résultats de l'effet de traitement thermique ont montré que le chauffage réduisait légèrement le profil de la bande TC, et que tous les patients testés présentaient une réduction élevée de la liaison des IgE humaines à la TC en utilisant ELISA, avec une réduction moyenne de 56,7%. Ces résultats ont été confirmés par un test dot-blot, indiquant que la réactivité de la liaison d'IgE était réduite chez tous les patients testés. Plusieurs études ont montré que les hautes températures obtenues pendant la cuisson rompent les ponts disulfure de protéines, modifiant leurs structures secondaires et tertiaires ainsi que leur capacité à se lier

aux IgE (Paschke & Besler, 2002; Poms & Anklam, 2004). En outre, Yu et al. (2011) ont montré que l'ébullition accélérait la digestion de la tropomyosine dans un liquide gastrique simulé, suggérant que le chauffage affecte la structure et la caractérisation de la tropomyosine. De plus, une étude récente menée par Long et al. (2015) a révélé une forte réduction (73,59%) de la liaison des IgE à la TC chauffée à 55 °C. Par conséquent, ces résultats suggèrent que le chauffage réduit la réactivité des IgE à la TC et indiquent que la plupart des épitopes antigéniques reconnus par les IgE humaines sont de type conformationnel. Cependant, la liaison restante de la TC chauffée aux IgE humaines indiquait qu'une partie des épitopes impliqués était séquentielle.

Concernant l'effet de traitement enzymatique, le profil SDS-PAGE a indiqué que l'intensité de la bande originale TC traitée avec la pepsine était plus réduite par rapport aux traitements thermiques. Cette réduction était similaire aux résultats des travaux antérieurs qui ont montré la réduction de la tropomyosine dans les conditions de digestion par la pepsine (Lin et al., 2015; Yu et al., 2011). En ce qui concerne l'immunoréactivité des IgE à la TC, les résultats ont montré que la pepsine altérait presque totalement la liaison des IgE humaines pour tous les patients testés, avec une réduction moyenne de 89,4%. Ces résultats sont cohérents avec le test dot-blot, qui a montré que la réactivité de la liaison des IgE à la TC hydrolysée était presque éliminée chez tous les patients testés. Cela indique que les épitopes détectés par les IgE humaines sont presque conformationnels. Des études similaires ont montré que la digestion par protéase était efficace pour réduire l'allergénicité de la tropomyosine des crustacés (Shimakura et al., 2005) et de la tropomyosine du crabe (Huang et al., 2010). De plus, une étude récente faite par Gámez et al. (2015) a montré que la TC perdue sa capacité à se lier aux IgE après le traitement enzymatique, ce qui suggère que le traitement par digestion enzymatique pourrait être une bonne approche pour réduire le potentiel allergénique de la TC. Ces données confirment nos résultats qui montrent la réduction de la liaison des IgE à la TC digérée par la pepsine.

Lorsque les deux traitements ont été combinés (chauffage et pepsine), le profil SDS-PAGE a montré une diminution plus importante de l'intensité de la bande originale TC par rapport aux autres traitements. En outre, les tests dot blot et ELISA ont démontré une diminution de la reconnaissance de la TC par les IgE humaines après la combinaison des deux traitements, avec une moyenne de réduction de 83.7% pour l'ensemble des patients. Ces résultats suggèrent que le chauffage de la TC suivi par l'hydrolyse par la pepsine n'a pas altéré davantage d'épitopes vis-à-vis des anticorps. Cela indique que les épitopes reconnus par les

IgE humaines sont presque conformationnels. Cependant, certains patients (3/20) présentaient une légère augmentation dans la liaison des IgE à la TC après la combinaison des deux traitements, comparativement au traitement par pepsine seule. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le chauffage seul dénature les sites conformationnels entraînant une diminution de la réactivité des IgE. La même manière a expliqué l'action de la pepsine affectant ces épitopes conformationnels. La combinaison des deux traitements peut provoquer la génération de nouveaux épitopes, résultant de l'agrégation des peptides générés par la pepsine au cours des traitements combinés qui peuvent augmenter le potentiel allergénique de la TC (Mine et Yang, 2008).

En conclusion, ces résultats montrent que la population marocaine présente un terrain de sensibilité à la TC très importante, qui est confirmé par la mesure des IgE spécifiques. Le traitement thermique ainsi que le traitement enzymatique avec la pepsine entraînent une diminution de l'intensité de la TC dans le profil protéique SDS-PAGE et aussi de leur réactivité vis-à-vis des IgE humaines. Celles-ci suggèrent que la plupart des épitopes reconnus par les IgE marocaines sont de type conformationnel et sont détruits par le chauffage et la digestion enzymatique.

ARTICLE 4

Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments

Publié dans :

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373.

Article 4 (1/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (2/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (3/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (4/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (5/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (6/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (7/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (8/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (9/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (10/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (11/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (12/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

Article 4 (13/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., El Kabbaoui, M., Ouahidi, I., Tazi, A., & Aarab, L. (2017). Sensitivity of Moroccans to sardine parvalbumin and effect of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 28 (6), 1362-1373. (Copie de l'article ci-joint).

➢ Discussion de l'article 4

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sensibilité des IgE spécifiques à la parvalbumine de sardine (PS) dans une population marocaine de la région de Fès, puis d'étudier l'effet de la température et de la digestion enzymatique sur l'allergénicité de la PS. Ce travail a été mené avec un questionnaire complété par une banque de sérums obtenue auprès de 1008 patients recrutés dans les hôpitaux de Fès. Ces patients ont été interrogés et leurs sérums ont été analysés pour évaluer la sensibilité des IgE spécifiques à la PS native et traitée.

Les résultats ont montré que la réaction indésirable autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer dans notre population était de 6,3% chez les enfants et de 8,6% chez les adultes. Dans le monde, plusieurs cas de sensibilisation des poissons et des fruits de mer ont été signalés dans différents pays. Chez les enfants, la valeur observée était supérieure à celle publiée dans les pays développés tels que les États-Unis, le Canada et le Japon (Gupta et al., 2011; Noda, 2010; Soller et al., 2012). Cependant, ces valeurs rapportées semblaient augmenter dans les pays émergents et dans les pays en voie de développement du monde entier tels que le Mexique, la Chine, la Philippine, la Turquie, l'Afrique du Sud, le Mozambique, la Tunisie et l'Arabie Saoudite (Aba-Alkhail & El-Gamal, 2000; ben Ameur et al., 2014; Gray & Kung, 2012; Kim et al., 2008; Lunet et al., 2005; Orhan et al., 2009; Sánchez & Sánchez, 2015; Shek et al., 2010). Cette variation au niveau mondial indique que la valeur fournie dans cette étude dans la région de Fès est proche des valeurs obtenues dans les pays moins développés et elle est probablement liée à la qualité des produits de pêche et à leur fraîcheur liée à la teneur en histamine. Ainsi, une prévalence plus élevée de l'allergie autodéclarée dans les pays moins développés pourrait s'expliquer par l'effet de la teneur en histamine dans ces produits, ce qui peut induire de fausses réactions allergiques.

En ce qui concerne les taux d'IgE, nous avons observé que 7,3% des enfants et 8% des adultes présentaient un taux très élevé des IgE spécifiques à la PS (> 150 UI/ml). Ces valeurs étaient proches à la sensibilité autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer, mais aucune corrélation n'a été observée dans cette population entre la sensibilité rapportée et le taux d'IgE. Cette absence de corrélation a également été observée dans d'autres études où les chercheurs ont utilisé différentes méthodes pour détecter la sensibilité alimentaire chez les patients, suggérant que la mesure du taux d'IgE spécifiques pourrait être utile et apporter une valeur ajoutée au diagnostic de la sensibilité alimentaire (Čelakovská et al., 2015; Erwin et al., 2010; Lim et al., 2008; Perez-Gordo et al., 2013; Yang et al., 2010).

Les sérums présentant un taux élevé d'IgE ont été sélectionnés et utilisés pour évaluer leur réactivité vis-à-vis de la PS traitée par chauffage ou par digestion enzymatique avec la pepsine. Les tests dot-blot et ELISA indirect ont été utilisés pour analyser la liaison des IgE à la PS.

Les résultats ont montré que le chauffage entraînait une légère diminution de l'intensité de la bande PS chauffée par rapport à celle native. De plus, les résultats d'ELISA ont montré que la liaison des IgE humaines à la PS était diminuée après chauffage à 90 °C dans 90% des cas, avec une diminution moyenne de 27,7%. Ces résultats ont été confirmés par le test dot-blot, indiquant que la réactivité des IgE était réduite chez tous les patients testés. Plusieurs études ont montré que le traitement thermique a un effet profond sur la réactivité des anticorps vis-à-vis de la parvalbumine. Shibahara et al. (2013) ont constaté que la réactivité de la parvalbumine du maquereau pacifique était considérablement réduite à 121 °C et que seulement 18% de la réactivité initiale est restée après chauffage pendant 60 min. Dans une étude similaire, Cai et al. (2010) ont montré que la réactivité de la liaison des IgE à la parvalbumine de la raie rouge était diminuée graduellement avec l'augmentation de la température (> 80 °C). En outre, Saptarshi et al. (2014) ont montré que le traitement thermique entraînait une réduction de la réactivité des anticorps aux formes multimériques des parvalbumines de la plupart des poissons osseux et cartilagineux. Ces travaux indiquent que le chauffage est responsable de la réduction de la liaison des IgE à la parvalbumine. Par ailleurs, la sensibilité des IgE humaines à la PS dans notre population marocaine a été moins réduite par chauffage que dans la population asiatique et australienne. Cette réduction par la température indique la thermolabilité de certains épitopes de parvalbumine reconnus par les IgE humaines et suggère que ces épitopes sont presque conformationnels. Cependant, la liaison restante de la parvalbumine chauffée aux IgE humaines indiquait qu'une grande partie des épitopes impliqués étaient séquentiels.

Après un traitement enzymatique avec la pepsine, le profil SDS-PAGE a montré une diminution plus importante de l'intensité de la bande originale PS par rapport au chauffage. Concernant l'immunoréactivité des IgE à la PS, nous avons constaté que le traitement enzymatique altérait la liaison des IgE à la PS pour tous les patients testés, avec une réduction moyenne de 57,9%. Le même résultat a été observé avec le test dot-blot, qui a montré que la réactivité de la liaison des IgE à la PS hydrolysée était complètement détruite pour l'ensemble des patients testés. Généralement, la digestion par protéase est connue comme un moyen efficace pour réduire l'allergénicité des aliments (Bousfiha & Aarab, 2013; Cai et al., 2010;

Kobayashi et al., 2004; Shimakura et al., 2005; Untersmayr et al., 2005). Plusieurs études ont montré une diminution de l'allergénicité de la parvalbumine par le traitement enzymatique. Untersmayr et al. (2003) ont observé que la pepsine dégradait complètement la parvalbumine de caviar, entraînant une perte de leur réactivité vis-à-vis des IgE. En outre, De Jongh et al. (2013) ont montré que la liaison des IgE à la parvalbumine de morue était fortement diminuée par un traitement de digestion enzymatique. Ces données confirment nos résultats qui indiquent la réduction de la liaison des IgE à la PS digérée par la pepsine.

Lorsque les deux traitements étaient combinés (chauffage et pepsine), l'intensité de la bande PS était fortement diminuée et la reconnaissance de la PS par les IgE humaines était également réduite pour tous les patients, avec une diminution moyenne de 46,6%. La même constatation a été obtenue avec le test dot-blot, dont l'intensité des spots a presque disparu chez tous les patients. Ces résultats suggèrent que la dénaturation de la parvalbumine par chauffage suivie du traitement enzymatique n'a pas altéré plus d'épitopes.

En conclusion, ces résultats démontrent que la population marocaine présente un terrain de sensibilité à la PS très importante, qui est confirmé par la mesure des IgE spécifiques. Notre étude a montré que la PS, l’allergène majeur de poissons, présentait une réduction de leur réactivité vis-à-vis des IgE humaines après chauffage et digestion enzymatique. Celles-ci suggèrent que la plupart des épitopes reconnus par les IgE marocaines sont de type conformationnel et sont détruits par les traitements de protéines en particulier la digestion enzymatique par la pepsine.

ARTICLE 5

Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments

Publié dans :

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120.

Article 5 (1/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (2/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (3/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (4/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (5/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (6/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (7/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (8/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (9/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (10/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (11/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (12/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

Article 5 (13/13)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Evaluation of the IgE reactivity of common pandora parvalbumin in a Moroccan population and action of heating and enzymatic treatments. Food and Agricultural Immunology, 29(1), 109-120. (Copie de l'article ci-joint).

➢ Discussion de l'article 5

L'objectif de ce travail était d'évaluer la sensibilité des IgE à la parvalbumine de pageot (PP) dans une population marocaine de la région de Fès, et d'étudier l'effet de la température et de la digestion enzymatique sur l'allergénicité du PP. La méthodologie de cette étude a reposé sur une banque sérique incluant des échantillons sériques humains obtenus auprès de 500 patients recrutés dans les hôpitaux de Fès. Les patients ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire et leurs sérums ont été analysés pour la sensibilité des IgE spécifiques à la PP native et traitée.

Les résultats de la mesure des IgE spécifiques ont montré que 11,8% des patients testés présentaient un taux d'IgE spécifiques à la PP supérieur à 150 UI/ml. Dans laquelle les enfants (13,5%) présentaient un taux d'IgE spécifique à la PP plus élevée par rapport aux adultes (11,4%). Les sérums présentant un taux élevé d'IgE ont été sélectionnés et utilisés pour évaluer leur réactivité vis-à-vis de la PP traitée par chauffage ou par digestion enzymatique avec la pepsine. Les tests dot-blot et ELISA indirect ont été utilisés pour analyser la liaison des IgE à la PP.

Concernant les résultats du traitement thermique, le profil SDS-PAGE a montré la présence d'une bande correspond à la parvalbumine dans l'extrait chauffé de la PP, mais avec une légère diminution de leur intensité par rapport à la bande PP originale native. Des études antérieures ont montré la présence de la parvalbumine dans le profil SDS-PAGE des extraits chauffés de différentes espèces de poissons (Kubota et al., 2016; Saptarshi et al., 2014). En utilisant ELISA et dot-blot, les résultats ont montré que 95% des patients présentaient une forte réduction de la liaison des IgE humaines à la PP, avec une diminution moyenne de 41,9%. Ces résultats étaient similaires aux travaux précédents montrant l'effet du chauffage (> 80 °C) sur la réactivité des IgE à la parvalbumine extraite de différentes espèces de poissons (Cai et al., 2010; Li et al., 2014; Saptarshi et al., 2014; Shibahara et al., 2013). En outre, une étude récente menée par Kubota et al. (2016) a montré que la réactivité des IgE à la parvalbumine du maquereau pacifique est diminuée graduellement avec l'augmentation de la température, suggérant qu'une réduction de plus de 50% de la réactivité des IgE a été provoquée par un chauffage à 80 °C et une perte presque complète de cette réactivité par un chauffage à 140 °C. De plus, d'autres études menées par notre laboratoire ont montré que la réactivité de la liaison des IgE à la parvalbumine de sardine était diminuée à 90 °C chez 90% patients testés avec une réduction maximale de 54,5% (Mejrhit et al., 2017). Ces travaux

confirment nos résultats et indiquent que le chauffage est efficace pour réduire l'allergénicité de la parvalbumine de poissons. Cela nous a permis de considérer que la PP subit des changements conformationnels en fonction de la sévérité de traitement de chauffage, entraînant une diminution de leur capacité à se lier aux IgE. Ceci suggère que les epitopes de la PP reconnus par les IgE humaines sont presque conformationnels.

Pour le traitement enzymatique par la pepsine, les résultats du profil SDS PAGE ont montré que la pepsine détruit la protéine PP, entraînant l'absence de la bande PP dans le profil protéique après ce traitement. Des résultats similaires ont été obtenus dans un travail montrant la dégradation de la parvalbumine de caviar dans des conditions de digestion par la pepsine à pH2 pendant 30s (Untersmayr et al., 2003). En ce qui concerne l'effet de l'hydrolyse de la pepsine sur l'allergénicité de la PP, nous avons constaté que 75% des patients présentaient une diminution de leur liaison IgE à la PP avec une réduction moyenne de 22,9%. Ces résultats ont été confirmés par un test dot-blot, montrant que l'intensité des spots est devenue faible après ce traitement chez 11 patients testés. Plusieurs études sont en accord avec nos résultats indiquant une réduction de l'allergénicité de la parvalbumine de poissons par un traitement de digestion enzymatique (Cai et al., 2010; De Jongh et al., 2013; Mejrhit et al., 2017; Untersmayr et al., 2003). Ces résultats suggèrent que les épitopes de la PP reconnus par les IgE humaines sont partiellement conformationnels, tandis que la liaison restante de la PP digérée par la pepsine aux IgE humaines indique qu'une grande partie des épitopes impliqués sont séquentiels. Cependant, 25% des patients ont montré une légère augmentation de leur liaison IgE à la PP digérée par la pepsine par rapport à la PP natif, ce qui est probablement dû au développement de nouveaux épitopes susceptibles d'être des sites séquentiels et donc une augmentation de l'allergénicité de la PP.

Lorsque les deux traitements ont été combinés, le profil SDS-PAGE a montré la présence d’une bande PP dans l’extrait traité (chauffage suivi de digestion enzymatique), mais leur intensité est apparue moins importante par rapport à celle native et chauffée. Alors que lorsque la PP est traitée avec la pepsine seule, la bande PP a complètement disparu comme expliqué ci-dessus. On peut supposer que l'agrégation de particules dénaturées ou bien l’association intermoléculaire pendant le traitement thermique, en tant que voie de repli vers la forme native, empêche l'accès de la pepsine aux sites de clivage de la parvalbumine et protège la PP contre la dégradation par la pepsine. Par conséquent, la formation des agrégats après le chauffage pourrait expliquer la résistance de la PP à la digestion par la pepsine. Ces suggestions sont en accord avec celles rapportées récemment par Zhao et al. (2017) et d'autres

auteurs (De Jongh et al., 2011) qui travaillent sur les propriétés structurales et immunologiques de la parvalbumine. De plus, des travaux antérieurs étudiant l'effet du chauffage sur les protéines de l'ovalbumine et les protéines de lactosérum ont montré que la chaleur induit la dénaturation et l'agrégation des protéines (Oldfield et al., 1998; Weijers et al., 2003). En revanche, les résultats d'ELISA ont montré que la reconnaissance de la PP par les IgE était fortement diminuée chez tous les patients après ce traitement, avec une diminution moyenne de 50,5%. La même diminution a été obtenue avec le test dot-blot, dont l'intensité des spots a presque disparu chez tous les patients. Ces résultats suggèrent que la combinaison des deux traitements peut entraîner une addition des effets inhibiteurs de la température et de la digestion enzymatique chez neuf patients (107, 180, 249, 124, 222, 227, 81, 119 et 171), indiquant que le chauffage suivi de l'hydrolyse de la pepsine peut détruire davantage d'épitopes vis-à-vis des anticorps anti-PP. Alors que chez d'autres patients, nous avons observé que la combinaison des traitements montrait une augmentation de la réactivité des IgE par rapport au traitement avec la pepsine seule ou le chauffage seul. Cela peut dû à la génération de nouveaux épitopes résultant de l'agrégation de peptides générés lors de traitements combinés conduisant à une augmentation de la réactivité des IgE à la PP.

En conclusion, ces résultats démontrent que la population marocaine présente un terrain de sensibilité à la PP très importante, qui est confirmé par la mesure des IgE spécifiques. Notre étude a montré que la PP présentait une réduction de leur réactivité vis-à-vis des IgE humaines après le chauffage et la digestion enzymatique, avec une action plus élevée avec la température que le traitement par digestion enzymatique.

ARTICLE 6

Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region

Publié dans :

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210.

Article 6 (1/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

Article 6 (2/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

Article 6 (3/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

Article 6 (4/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

Article 6 (5/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

Article 6 (6/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

Article 6 (7/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

Article 6 (8/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

Article 6 (9/9)

Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Effect of industrial processing on the IgE reactivity of three commonly consumed Moroccan fish species in Fez region. European annals of allergy and clinical immunology, 50 (5), 202-210. (Copie de l'article ci-joint).

➢ Discussion de l'article 6

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet de diverses méthodes de préparation des aliments (friture, cuisson, conservation, marinade et fermentation) sur l'allergénicité de trois espèces de poissons communément consommées dans la région de Fès (sardine, pageot et crevette). La méthodologie de cette étude a reposé sur une banque sérique incluant des échantillons sériques humains obtenus auprès de 1248 patients recrutés dans les hôpitaux de Fès. Leurs sérums ont été analysés pour la sensibilité des IgE spécifiques aux extraits de poissons bruts. Parmi eux, 60 patients présentant des taux élevés d'IgE sériques (>100 IU/ml) spécifiques à la sardine crue (n=20), au pageot cru (n=20) et à la crevette crue (n=20) ont été sélectionnés et utilisés pour estimer la variation de la liaison des IgE aux extraits de poissons traités (frits, cuits, mis en conserve, marinés, fermentés) en utilisant la technique ELISA.

Dans le profil SDS-PAGE des protéines de sardine et de pageot, nous avons observé la présence d'une bande correspond à la parvalbumine dans les extraits frits et cuits avec une intensité presque identique à celle de l'extrait brut, suggérant que la parvalbumine de sardine et de pageot reste stable après la friture et la cuisson. Cependant, la fermentation et la marinade ont entraîné la disparition de cette bande de parvalbumine ainsi que de toutes les bandes supplémentaires. Ceci suggère que la parvalbumine est instable sur ces méthodes de traitement, incluant probablement la dégradation enzymatique des protéines de poissons en petites parties qui n'ont pas été révélées par SDS-PAGE. Un résultat similaire a été trouvé par Sletten et al. (2010) qui ont montré que la parvalbumine était moins stable dans les produits de poissons fermentés et salés. Dans le profil SDS-PAGE des protéines de la sardine en conserve, une perte de bandes définissables a été observée dans le profil de l'extrait en conserve comparativement à l'extrait cru. Une altération des bandes de protéines clairement définissables dans les produits en conserve du thon et du saumon a été également déjà rapportée dans des études antérieures (Bernhisel-Broadbent et al., 1992 ; Sletten et al., 2010). Concernant le profil SDS-PAGE des protéines de crevettes, une bande correspondant à la tropomyosine a été observée dans les extraits frits et cuits, ce qui suggère que la tropomyosine de crevettes est stable dans ces conditions de chauffage (friture pendant 3 min et ébullition pendant 5 min). Cette bande a disparu complètement lorsque les crevettes ont été marinées ou fermentées, résultant probablement de la dégradation des protéines par les enzymes.

Dans la deuxième partie de l'étude, nous avons analysé par ELISA l'immunoréactivité des IgE vis-à-vis des extraits de sardine, de pageot et de crevette traités en utilisant des sérums

présentant des taux élevés d'IgE spécifiques aux extraits bruts. Les résultats ont révélé que les extraits frits et cuits présentaient une diminution de leur réactivité vis-à-vis des IgE chez la majorité des patients avec une réduction moyenne allant de 25% à 45%. En outre, il a été montré dans une étude que l'ébullition et la friture réduisent les propriétés de la liaison des IgE aux allergènes de poissons en fonction des espèces de poissons (Chatterjee et al., 2006). Par ailleurs, nous n'avons observé aucune modification dans le profil SDS-PAGE des extraits cuits et frits, de sorte que la faible réduction observée dans la liaison des IgE peut s'expliquer par la modification de certains épitopes conformationnels reconnus par les IgE humains lors de la dénaturation partielle de la protéine induite par ces conditions de chauffage (friture et cuisson). Des travaux antérieurs effectués par notre laboratoire ont montré que la réactivité des IgE vis-à-vis des allergènes isolés à partir des espèces de poissons étudiés (la parvalbumine de sardine, la parvalbumine de pageot et la tropomyosine de crevette) peut être réduite par chauffage chez tous les patients testés, ce qui a été confirmé par les tests ELISA et dot-blot (Mejrhit et al., 2017, 2018). Cela nous a permis de considérer que les allergènes de poissons subissent des modifications conformationnelles en fonction de la sévérité de traitement de chauffage, entraînant une diminution de leur capacité à se lier aux IgE spécifiques. Ceci suggère que les epitopes reconnus par les IgE humaines sont partiellement conformationnels. En revanche, une augmentation dans la liaison des IgE aux extraits traités a été observée chez certains patients, ce qui suggère que certains épitopes semblent être séquentiels. À partir de ces données, nous avons conclu que la cuisson et la friture peuvent réduire la liaison des IgE aux produits de la mer, mais ne constituent pas une solution pour les patients allergiques aux poissons en raison de la faible réduction provoquée par ces processus. Cela a été confirmé par notre questionnaire montrant que plus de 60% des patients déclarant une sensibilité aux poissons ont rapporté une allergie aux produits de poissons frits et cuits.

Concernant la mise en conserve, nos résultats ont montré que les conserves de sardines présentaient une réduction de la liaison des IgE humaines chez 95% des patients avec une diminution moyenne de 36,8%. Parmi eux, 8 patients présentaient une réduction supérieure à 50%. Des résultats similaires décrits par différents auteurs ont montré que les produits en conserve du thon et du saumon étaient moins allergéniques comparativement aux produits de poissons crus et cuits, ce qui indique que l'allergénicité de la parvalbumine de poisson peut être réduite pendant le processus de mise en conserve. Cette diminution a été démontrée par l’inhibition ELISA et les tests de provocation orale (Bernhisel-Broadbent et al., 1992 ; Yamada et al., 1999 ; Sletten et al., 2010). Une étude plus récente réalisée en Australie a

montré que plus de 21% des enfants allergiques au saumon ou au thon pouvaient tolérer le poisson sous forme de conserves, indiquant une réduction du diamètre de la papule dans le SPT chez la plupart des patients (Turner et al., 2011). En outre, Bernhisel-Broadbent et al. (1992) ont montré que la diminution de l'allergénicité des poissons en conserve a des implications cliniques importantes, suggérant que les produits en conserve fournissaient un aliment nutritif, en faible teneur en gras et à haute teneur en protéines qui peut être recommandé à de nombreux patients souffrant d'allergies aux poissons. À partir de ces résultats, nous pourrions suggérer que les personnes allergiques au poisson pourraient tolérer les produits en conserve. Cela a été confirmé par notre questionnaire qui a révélé que seulement 39% des personnes déclarant une allergie au poisson ont rapporté une allergie aux produits en conserve par rapport aux produits frits (91%) et cuits (67%).

En ce qui concerne les produits marinés (sardine, pageot, crevette), nous avons constaté que tous ces produits montraient une réduction de la liaison des IgE chez la plupart des patients avec une diminution moyenne supérieure à 50%. Pour les produits fermentés, les résultats ont montré que tous les patients testés présentaient une perte de la réactivité des IgE aux produits de sardines et de crevettes fermentés avec une réduction moyenne de 84% et 56,3% respectivement. Dans l'extrait de pageot fermenté, nous avons observé un effet moindre que celui observé dans la sardine et la crevette, avec une diminution moyenne de 46,4% chez la majorité des patients. Cette forte diminution de l'allergénicité des poissons lors du traitement de fermentation peut s'expliquer par l'action de la flore microbienne provoquant la protéolyse des allergènes des poissons, entraînant la perte de la réactivité allergique. Lors du traitement de marinade de poissons, les micro-organismes peuvent provoquer la dégradation des protéines de poissons et donc la destruction des épitopes de la liaison aux IgE conduisant à une réduction de l'allergénicité. Ceci a été confirmé par la SDS-PAGE qui a montré une absence de bandes dans les extraits marinés et fermentés. Ces suggestions ont été confirmées par nos données obtenues précédemment, montrant une réduction de l'allergénicité des allergènes isolés à partir des espèces de poissons étudiés (la parvalbumine de sardine, la parvalbumine de pageot et la tropomyosine de crevette) après la digestion enzymatique par la pepsine (Mejrhit et al., 2017, 2018).

Des études antérieures ont montré que le salage et la fermentation entraînaient une perte de liaison des IgE, suggérant que ces traitements sont des processus enzymatiques qui peuvent induire des changements dans les oligomères de parvalbumine, soit en modifiant la conformation soit par un clivage direct des épitopes liant les IgE (van Hengel, 2007 ; Sletten

et al., 2010). En outre, d'autres travaux concernant l'effet de la fermentation sur l'allergénicité des protéines alimentaires ont montré que la fermentation pouvait détruire certains épitopes antigéniques entraînant une diminution de l'allergénicité (Frias et al., 2007; Sathe & Sharma, 2009; Bu et al., 2010; Fotschki et al., 2015). Cette action élevée par la marinade et la fermentation a également été observée avec les IgG de lapin montrant une forte diminution significative de la liaison des IgG par rapport à la friture et à la cuisson. À partir de ces résultats, nous avons conclu que la marinade et la fermentation des poissons peuvent constituer une alternative pour les personnes allergiques aux poissons à consommer les produits de la mer sans réactions allergiques, puisque la réduction observée était supérieure à la cuisson et à la friture.

En conclusion, notre étude a montré que l'allergénicité de trois espèces de poissons marocaines couramment consommées peut être réduite par différentes méthodes de préparation des aliments (friture, cuisson, mise en conserve, marinade et fermentation) à différents degrés. Parmi ces méthodes, la marinade et la fermentation semblent être plus efficaces dans la réduction de la réactivité des IgE par rapport aux autres traitements thermiques.

➢ Conclusion

En conclusion, les résultats des quatre articles ont montré que la population marocaine présente un terrain de sensibilité très importante vis-à-vis des allergènes des espèces de poissons étudiés (parvalbumine de sardine, parvalbumine de pageot, tropomyosine de crevette), ce qui est confirmé par la mesure des IgE spécifiques.

L'étude de l'allergénicité des protéines de poissons sous l'effet du traitement thermique et enzymatique a montré une réduction de leur réactivité vis-à-vis des IgE humaines après un chauffage à 90 °C et/ou une digestion enzymatique avec la pepsine chez la plupart des patients.

Concernant l'effet des méthodes de préparation des aliments sur la réactivité des protéines de poissons aux IgE, les résultats ont montré que l'allergénicité de trois espèces de poissons couramment consommées peut être réduite par différentes méthodes de préparation des aliments (friture, cuisson, mise en conserve, marinade et fermentation) à différents degrés. Cette réactivité est fortement diminuée quand les poissons subissent à une fermentation ou une marinade plus qu'une friture ou une cuisson.

Ces résultats apportent des éléments de compréhension sur le profil allergénique de la population marocaine aux poissons et fruits de mer et mettent en évidence un rôle important des traitements industriels dans la réduction de l'allergénicité des principaux allergènes des espèces de poissons étudiés. En outre, ces résultats peuvent servir de base pour le secteur industriel à prendre en considération dans l'élaboration des produits de la mer et leur formulation.

CHAPITRE 3

Évaluation de la qualité des poissons, au niveau de la région de Fès, par la détermination du taux d'histamine

➢ Introduction

Le poisson joue un rôle important dans la nutrition humaine et la santé publique. Il constitue une source importante de protéines animales pour la population marocaine, alors que leur consommation varie notamment entre les régions côtières et les régions intérieures. Selon l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), la consommation des produits de la mer au Maroc était estimée à 16,6 kg par habitant et par an en 2015. En outre, le Maroc était le premier producteur des produits de la mer en Afrique et le 17ème au monde en 2014, avec une production totale de 1,35 million de tonnes (FAO, 2016). Il possède un stock important de poissons le long des 3500 km de côtes méditerranéennes et atlantiques, dont la sardine était l'espèce la plus abondante (Mohamed Lamlili et al., 2015).

Dans les produits de la mer, le niveau des amines biogènes joue un rôle crucial dans la sécurité du produit final. L'histamine est l'amine biogène la plus fréquemment rencontrée dans les aliments et elle provoque une intoxication histaminique qui est fréquemment répondue dans les aliments riches en protéines tels que les poissons et les produits de la pêche (Ten Brink et al., 1990; Doyle et al., 1997). Dans la plupart des cas, l'intoxication histaminique par les poissons est décrite comme une intoxication chimique d'origine alimentaire causée par la consommation du muscle de poisson contenant une quantité élevée de l'histamine. Au cours de la détérioration, l'histidine libre dans le muscle du poisson est convertie en histamine sous l'action d'une histidine décarboxylase bactérienne. L'intoxication histaminique est fréquemment associée à la consommation des poissons scombridés (comme le thon et le maquereau), et les poissons non scombridés (comme la sardine, le pilchard et l'anchois) qui contiennent des taux élevés d'histidine libre dans leurs muscles (Taylor et Eitenmiller, 1986; Rawles et al., 1996; Lehane et Olley, 2000).

Selon la réglementation de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), le taux maximum d'histamine toléré dans le poisson est de 200 ppm (200 mg/kg). Ainsi, le taux d'histamine est considéré comme un indicateur de la qualité des produits de la pêche pour assurer la sécurité sanitaire des consommateurs. Pour cette raison, la concentration de l'histamine dans le poisson devrait être déterminée pour assurer cette sécurité.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la qualité des poissons en quantifiant les niveaux d'histamine dans les échantillons de poissons frais couramment consommés dans la région de Fès à l'aide de la technique ELISA compétitive. Dans la deuxième partie, nous avons étudié

l'effet du chauffage et de la digestion enzymatique sur le taux d'histamine présent dans les poissons.

Les résultats de cette partie seront présentés sous forme d'un article publié dans le journal suivant :

- British Food Journal

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394.

ARTICLE 7

Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments

Publié dans :

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394.

Article 7 (1/8)

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394. (Copie de l'article ci-joint).

Article 7 (2/8)

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394. (Copie de l'article ci-joint).

Article 7 (3/8)

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394. (Copie de l'article ci-joint).

Article 7 (4/8)

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394. (Copie de l'article ci-joint).

Article 7 (5/8)

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394. (Copie de l'article ci-joint).

Article 7 (6/8)

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394. (Copie de l'article ci-joint).

Article 7 (7/8)

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394. (Copie de l'article ci-joint).

Article 7 (8/8)

Mejrhit, N., Azdad, Y., Azdad, O., & Aarab, L. (2018). Determination of histamine levels in commonly consumed fish in the region of Fez: The effect of heating and enzymatic treatments. British Food Journal, 120(10), 2388-2394. (Copie de l'article ci-joint).

➢ Discussion de l'article 7

L'objectif de cette étude était d'évaluer la qualité des poissons vendus dans la région de Fès par une méthode immuno-enzymatique spécifique de dosage de l'histamine. Pour cela, 80 échantillons de poissons appartenant à différentes espèces et provenant de divers quartiers de la région de Fès ont été analysés par la méthode de dosage immuno-enzymatique ELISA par compétition. D'autre part, nous avons étudié l'effet de la température et de la digestion enzymatique sur le taux d'histamine présent dans les poissons.

Les résultats ont révélé que parmi les 80 échantillons de poisson frais analysés, 20% sont non conformes et dépassent la limite de tolérance de l'histamine (200 mg/kg) établie par la réglementation marocaine et internationale. Le niveau maximal de l'histamine a été observé chez le chinchard à 7331 mg/kg. Une étude similaire menée en Éthiopie par Berjia & Brimer (2013) a montré que 21% des échantillons (11/52) analysés dépassaient la limite de tolérance de l'histamine acceptée par les pays européens, dont le niveau maximal de l'histamine a été trouvé dans l'espèce de tilapia (2900 mg/kg). En outre, des taux d'histamine supérieurs à 200 mg/kg dans des échantillons de poisson frais ont également été signalés dans de nombreux pays comme l'Italie, l'Afrique du Sud, l'Égypte et la Nouvelle-Zélande (Shalaby, 1996; Fletcher et al., 1998; Auerswald et al., 2006; Muscarella et al., 2013).

Dans la présente étude, des taux d'histamine supérieurs à 200 mg/kg ont été détectés dans 50% des échantillons de calmar, 40% des échantillons de merlan, 33% des échantillons de crevettes, 23% des échantillons de sardine, 20% des échantillons de chinchard, 20% des échantillons de sole, 18% des échantillons de pageot et 13% des échantillons de rouget avec une moyenne de 3400 mg/kg, 3046 mg/kg, 3347 mg/kg, 1805 mg/kg, 4137 mg/kg, 4386 mg/kg, 4507 mg/kg et 953 mg/kg respectivement. En revanche, des niveaux d'histamine inférieurs à 1 mg/kg ont été observés dans tous les échantillons d'espèces d'anchois, de vives et de maquereau. La différence dans la teneur en histamine entre les différents échantillons de poissons analysés peut être attribuée à la durée de leur stockage chez les poissonniers et aux conditions hygiéniques du milieu. De plus, les échantillons de poissons frais contenant un taux d'histamine supérieur à 1000 mg/kg ont été achetés à partir des vendeurs de rue et des marchés de détail où le poisson frais est souvent maintenu dans une mauvaise hygiène et à une température incontrôlée pendant plusieurs heures d'où une détérioration rapide et une augmentation des taux d'histamine.

D’autre part, la majorité des échantillons de poissons (80%) présentait un taux d’histamine beaucoup plus faible (<1 mg/kg) indiquant une bonne qualité de ces produits de la pêche, cela peut s’expliquer par le bon respect de la chaîne de froid au cours du stockage de ces produits. Selon la littérature citée, plusieurs auteurs ont trouvé des taux inférieurs d’histamine (<1 mg/kg) dans certaines espèces de poissons non scombridés tels que le merlan (Baixas-Nogueras et al., 2001; Ruiz-Capillas & Moral, 2001; Auerswald et al., 2006) et la dorade rouge (Kim et al., 2009), ainsi que dans les espèces de poissons scombridés comme le listao (Frank et al., 1981; Thadhani et al., 2002), le listao noir (Mazorra-Manzano et al., 2000) et le maquereau (Gonzaga et al., 2009; Kim et al., 2009). Ces travaux sont en accord avec nos résultats qui ont montré un faible taux d’histamine (<1 mg/kg) chez les espèces de maquereaux scombridés et ainsi dans toutes les espèces d’anchois et vives qui appartiennent aux poissons non scombridés.

En revanche, des taux élevés d'histamine ont été détectés dans certaines espèces de poissons non scombridés tels que la sardine, le pageot et la sole, qui ont atteint 3125 mg/kg, 4513 mg/kg et 4386 mg/kg respectivement. La formation d’histamine dans ces échantillons dépend de plusieurs facteurs comme la présence de microorganismes ayant une activité décarboxylase, le type de muscle, la disponibilité des acides aminés libres (histidine) dans leurs muscles et le processus d'oxydation. Ceci est plus susceptible de se produire pendant la manipulation et l'emballage des poissons, pendant le déchargement et le stockage dans le port ou au cours de la vente (Ababouch et al, 1991; Male et al., 1996; Starkusziewicz et al., 2004). Des niveaux élevés d'histamine dans les espèces de poissons non scombridés ont également été rapportés dans plusieurs études (Murray et al., 1982; Auerswald et al., 2006; Berjia & Brimer, 2013; Muscarella et al., 2013; Ajayi et al., 2014). Enfin, le taux élevé d’histamine dans les produits de la pêche présente un risque pour la santé humaine et entraîne une intoxication histaminique par le poisson. Afin de prévenir ou de réduire la formation d'histamine dans les poissons et les produits de la pêche, il est recommandé de refroidir rapidement le poisson après la capture et de maintenir une réfrigération adéquate pendant la manipulation et le stockage, afin que la bactérie ne puisse pas se développer et que l'histidine décarboxylase ne soit pas activée (Lehane & Olley, 2000; Feng et al., 2016).

Dans la deuxième partie, un total de 16 échantillons de poissons présentant des taux élevés d’histamine (> 200 mg/kg) ont été sélectionnés et utilisés pour évaluer l’effet du chauffage et de la digestion enzymatique sur l’histamine extraite (pendant une heure) en utilisant la technique ELISA par compétition. Le traitement par température à 90°C pendant une heure a

contribué à une diminution des taux d'histamine dans 75% des 16 échantillons de poissons analysés, avec une réduction moyenne de 10,2% et un maximum de 36,6%. En revanche, nous avons observé une augmentation du taux d'histamine sous l'action de ce traitement dans 25% des échantillons. La réduction maximale par chauffage a été observée dans le merlan, suivi de la sardine et du pageot. Concernant le traitement enzymatique avec la pepsine, nous avons observé pour 81,3% des échantillons de poissons une réduction des taux d'histamine atteignant un maximum de 49,2% avec une moyenne de réduction de 13,2%. Alors que nous avons montré une augmentation du taux d'histamine dans trois échantillons par ce traitement. La réduction maximale a été trouvée dans le merlan suivi des échantillons de sardine et de pageot. Lorsque les deux traitements ont été combinés (chauffage suivi de la pepsine), nous avons observé pour 81,3% des échantillons une diminution moyenne des taux d'histamine de 20,7%. La réduction maximale (48,8%) a été observée dans les échantillons de pageot. Ce dernier traitement par combinaison semble plus efficace pour réduire le taux d'histamine par rapport au chauffage seul ou la pepsine seule, ce qui a été montré dans la plupart des échantillons de poissons.

En se basant sur ces résultats, nous avons montré une réduction non significative de la teneur en histamine par chauffage ou par la digestion enzymatique, car la moyenne de réduction observée ne dépassait pas 20%. Une étude menée par Shakila et al. (2005) a montré que le taux d'histamine dans les poissons était réduit après la cuisson, cette diminution étant plus importante chez le thon, suivie du poisson voyant et de sardine. Cependant, ces résultats sont en contradiction avec d'autres études citées qui ont déclaré que les hautes températures n'ont pas affecté les niveaux de l'histamine (Etkind et al., 1987; Santos, 1996; Jiang et al., 2017). En outre, Jiang et al. (2017) ont montré que l'histamine était stable lorsqu'elle est chauffée, mais elle pouvait être réduite lors de la réaction de Maillard. D'autre part, l'augmentation du taux d'histamine observée dans certains échantillons de poissons sous l'effet du chauffage et/ou de la digestion par la pepsine peut s'expliquer par la libération d'histamine associée aux protéines pendant le traitement. Enfin, ces résultats fournissent de nouvelles informations montrant une faible réduction des taux d'histamine dans la majorité des échantillons de poisson frais sous l'effet des traitements thermiques et enzymatiques.

➢ Conclusion

Nos résultats ont montré que la majorité des échantillons de poissons (80%) est conforme à la norme internationale et marocaine sur la teneur en histamine dans le poisson, indiquant une bonne qualité de ces produits.

Cependant, 20% des échantillons sont non conformes et dépassent la limite de tolérance de l'histamine établie par la norme. Le contrôle permanent de la présence de l'histamine dans les échantillons de poissons et le maintien d'une réfrigération adéquate pendant la manipulation et le stockage sont recommandés.

En revanche, notre étude a démontré une faible réduction des taux d'histamine dans la majorité des échantillons de poissons sous l'action des traitements thermiques et enzymatiques.

Conclusion générale

Récemment, le nombre de cas d'allergies alimentaires aux poissons et aux fruits de mer a augmenté dans plusieurs pays dans le monde, en particulier dans les régions où les poissons et les fruits de mer constituent la source protéique principale de l'alimentation. Pour l'heure, il n'existe pas un traitement curatif pour l'allergie à ces produits et les approches immunothérapeutiques n'ont pas encore été développées pour la désensibilisation des individus affectés, même si des voies de recherche sont en cours. En outre, l'effet des traitements thermiques et non thermiques sur l'allergénicité et la réactivité des allergènes des poissons et des fruits de mer n'est pas clairement compris.

Le travail présenté dans cette thèse de doctorat visait à évaluer le profil allergénique des marocains aux poissons et aux fruits de mer, l'effet des traitements physico-chimiques sur la réactivité des IgE vis-à-vis des protéines allergéniques et la qualité hygiénique des poissons consommés au niveau de la région de Fès par la détermination du taux d'histamine.

Le premier chapitre a regroupé deux études épidémiologiques concernant l'évaluation de l'allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer dans la population marocaine de la région de Fès-Meknès. Les résultats ont montré une prévalence très importante de l'allergie autodéclarée aux poissons et aux fruits de mer. Ces résultats obtenus sont en concordance avec le profil de sensibilité, démontré dans le chapitre 2 (articles 3, 4, 5 et 6), par le dosage des IgE spécifiques aux principaux allergènes de trois espèces de poissons et de fruits de mer couramment consommés dans cette région (parvalbumine de sardine, parvalbumine de pageot et tropomyosine de crevette), indiquant une forte sensibilité de la population marocaine à ces aliments. Ces travaux constituent une première expérience marocaine dans le domaine de l'allergénicité des poissons et des fruits de mer.

L'étude de la relation entre l'allergie rapportée aux poissons et aux fruits de mer et l'allaitement a montré que les élèves qui ont été allaités avaient un risque réduit de développer une allergie aux poissons et aux fruits de mer par rapport à ceux qui n'étaient pas. Concernant sa relation avec la consommation de poissons, nous avons constaté que la consommation de poissons était associée de manière significative à un risque réduit d'allergie aux poissons et de ses symptômes, en particulier chez les adultes (chapitre 1).

En revanche, une étude sur l'évaluation de la qualité hygiénique des poissons a été faite au niveau de la région de Fès. Dans le chapitre 3, nous avons évalué par une méthode immuno-enzymatique spécifique le taux d'histamine dans 80 échantillons de poissons appartenant à différentes espèces et provenant de divers quartiers de la région de Fès. Après l'analyse et le dosage, les résultats de ce chapitre sont les suivants : 80% des échantillons sont conformes à

la norme internationale et marocaine sur la teneur en histamine dans le poisson, indiquant une bonne qualité de ces produits. Tandis que le reste (20%) est non conforme et dépasse la limite établie par la norme, ce qui indique qu'une partie de l'allergie rapportée pourrait être liée aux réactions induites par l'histamine ingérée avec ces poissons. Dans ce cas, le contrôle permanent de la présence de l'histamine dans les échantillons de poissons et le maintien d'une réfrigération adéquate pendant la manipulation et le stockage sont recommandés.

Concernant l'étude de l'allergénicité des protéines de poissons et de fruits de mer sous l'effet des traitements thermiques et enzymatiques, les résultats présentés dans le chapitre 2 (articles 3, 4 et 5) a montré que le chauffage à 90 °C et/ou la digestion enzymatique avec la pepsine des allergènes de différentes espèces étudiés (parvalbumine de sardine, parvalbumine de pageot et tropomyosine de crevette) diminuait leur réactivité vis-à-vis des IgE humaines chez la majorité des personnes testées. Ces résultats suggèrent que les protéines allergéniques subissent des changements structurels induits par la chaleur et le traitement enzymatique, entraînant une diminution de leur capacité à se lier aux IgE. En outre, l'article 6 a étudié l'effet des méthodes de préparation des aliments sur la réactivité des protéines de poissons aux IgE, les résultats ont montré que l'allergénicité de trois espèces de poissons couramment consommées peut être réduite par différentes méthodes de préparation des aliments (friture, cuisson, mise en conserve, marinade et fermentation) à différents degrés. Cette réactivité est fortement diminuée par les traitements de marinade et de fermentation qui peuvent constituer une alternative pour les personnes allergiques aux poissons à consommer les produits de la mer sans réactions allergiques. En revanche, nous avons montré dans le chapitre 3 une faible réduction du taux d'histamine dans la majorité des échantillons de poissons sous l'effet des traitements thermiques et enzymatiques, indiquant l'effet bénéfique de ces traitements pour l'histamine et son efficacité pour les protéines allergéniques des poissons.

À la fin, ces résultats apportent des éléments de compréhension sur le profil allergénique de la population marocaine aux poissons et fruits de mer et mettent en évidence un rôle important des traitements industriels dans la réduction de l'allergénicité des principaux allergènes des espèces de poissons étudiés. En outre, ces résultats ont des répercussions sur l'amélioration de la santé et de la sécurité des consommateurs et ils peuvent également servir de base pour le secteur industriel à prendre en considération dans l'élaboration des produits de la mer et leur formulation en tenant compte des paramètres hypoallergéniques enregistrés.

Références bibliographiques

Aba-Alkhail, B. A., & El-Gamal, F. M. (2000). Prevalence of food allergy in asthmatic patients. Saudi medical journal, 21(1), 81-87.

Achinewu, S. C. (1983). Food allergy and its clinical symptoms in Nigeria. Food and nutrition bulletin, 5(3), 18-19.

Adelakun, A. A., & Arinola, O. G. (2016). Prevalence of food sensitization and helminth infection among primary school children in Ibadan, southwest Nigeria. Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology (The), 14(1), 23-29.

Aihara, Y., Ito, R., & Takahashi, Y. (2003). Food allergy in school children in Japan. Food Allergy and Intolerance, 4, 49-58.

Albrecht, M., Kühne, Y., Ballmer-Weber, B. K., Becker, W. M., Holzhauser, T., Lauer, I., ... & Lidholm, J. (2009). Relevance of IgE binding to short peptides for the allergenic activity of food allergens. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 124(2), 328-336.

Alday, E., Curiel, G., Lopez-Gil, M. J., Carreno, D., & Moneo, D. I. (1996). Occupational hypersensitivity to sesame seeds. Allergy, 51(1), 69-70.

Al-Hammadi, S., Al-Maskari, F., & Bernsen, R. (2010). Prevalence of food allergy among children in Al-Ain city, United Arab Emirates. International archives of allergy and immunology, 151(4), 336-342.

André, F., Cavagna, S., & André, C. (2003). Gelatin prepared from tuna skin: a risk factor for fish allergy or sensitization?. International archives of allergy and immunology, 130(1), 17-24.

Arakali, S. R., Green, T. D., & Dinakar, C. (2017). Prevalence of food allergies in South Asia. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 118(1), 16-20.

Asero, R., Antonicelli, L., Arena, A., Bommarito, L., Caruso, B., Colombo, G., ... & Heffler, E. (2009). Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. International archives of allergy and immunology, 150(3), 271-277.

Asero, R., Mistrello, G., Roncarolo, D., Antoniotti, P. L., & Falagiani, P. (1999). A case of sesame seed-induced anaphylaxis. Allergy, 54(5), 526-527.

Asero, R., Mistrello, G., Roncarolo, D., de Vries, S. C., Gautier, M. F., Ciurana, C. L., ... & Bulder, I. (2000). Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is

highly resistant to pepsin digestion. International archives of allergy and immunology, 122(1), 20-32.

Astwood, J. D., Leach, J. N., & Fuchs, R. L. (1996). Stability of food allergens to digestion in vitro. Nature biotechnology, 14(10), 1269-1273.

Austyn, J. M. (1997). Antigen processing and presentation. In Kay, A. B. (eds.), Allergy and allergic diseases, vol. 1. Blackwell Science Ltd., Oxford, UK, pp. 113-130.

Ayuso, R., Grishina, G., Bardina, L., Carrillo, T., Blanco, C., Ibáñez, M. D., ... & Beyer, K. (2008). Myosin light chain is a novel shrimp allergen, Lit v 3. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 122(4), 795-802.

Azdad, O., Mejrhit, N., Bousfiha, A., Chihab, Z., Taouda, H., Ouahidi, I., & Aarab, L. (2016). Reported allergy to milk species in schoolchildren of fez-meknes region and its relationship to life environment. Turkish Journal of Immunology, 4(3), 30-36.

Azdad, O., Mejrhit, N., El Kabbaoui, M., Chda, A., Ouahidi, I., Tazi, A., ... & Aarab, L. (2017). Effect of heating and enzymatic hydrolysis on casein cow milk sensitivity in Moroccan population. Food and Agricultural Immunology, 1-11.

Bahna, S. L. (2002). Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 89(6), 56–60.

Basurco, B., Carballo, J. E., & Lem, A. (2014). Seafood in Mediterranean countries. In MediTERRA 2014 (english) (pp. 173-202). Presses de Sciences Po (PFNSP).

Becker, W., Brasseur, D., Bresson, J., Flynn, A., Lagiou, P., & Løvik, M. (2006). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA) related to the evaluation of molluscs for labelling purposes. The EFSA Journal, 327, 1-25.

Behrmann, E., Müller, M., Penczek, P. A., Mannherz, H. G., Manstein, D. J., & Raunser, S. (2012). Structure of the rigor actin-tropomyosin-myosin complex. Cell, 150(2), 327-338.

Bennich, H. H., Ishizaka, K., Johansson, S. G., Rowe, D. S., Stanworth, D. R., & Terry, W. D. (1968). Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin. Immunology, 15(3), 323-324.

Bidat, E. (2006). Allergie alimentaire de l'enfant. Archives de pédiatrie, 13(10), 1349-1353.

Blank, U., Jouvin, M. H., Guerin-Marchand, C., & Kinet, J. P. (2003). The high-affinity IgE receptor: lessons from structural analysis. Medecine sciences: M/S, 19(1), 63-69.

Bock, S. A. (2000). Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 30(1), 20-27.

Bock, S. A., Muñoz-Furlong, A., & Sampson, H. A. (2001). Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 107(1), 191-193.

Bodmer, S., Imark, C., & Kneubühl, M. (1999). Biogenic amines in foods: histamine and food processing. Inflammation research, 48(6), 296-300.

Bousquet, J., Björkstén, B., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F. M., Huggett, A., Ortolani, C., Warner, J. O., & Smith, M. (1998). Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labelling. Allergy, 53(47), 3-21.

Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., ... & Bahna, S. L. (2011). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. Nutrition Research, 31(1), 61-75.

Boye, J. I. (2012). Food allergies in developing and emerging economies: need for comprehensive data on prevalence rates. Clinical and translational allergy, 2(1), 25.

Brandtzaeg, P. (2002). Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. Annals of the New York Academy of Sciences, 964(1), 13-45.

Branum, A. M., & Lukacs, S. L. (2009). Food allergy among children in the United States. Pediatrics, 124(6), 1549-1555.

Breux, B. (2013). L'allergie alimentaire de la petite enfance à l'adolescence: cas de l'allergie aux protéines du lait de vache (Doctoral dissertation).

Brillet, A. (2005). Sélection et caractérisation de souches de Carnobacterium pour la biopréservation du saumon fumé (Doctoral dissertation, Université de Nantes).

Brunet, E. (2013). Mise au point d'un procédé industriel de réduction de l'allergénicité de l'arachide (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Bugajska-Schretter, A., Elfman, L., Fuchs, T., Kapiotis, S., Rumpold, H., Valenta, R., & Spitzauer, S. (1998). Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca2+ depletion. Journal of allergy and clinical immunology, 101(1), 67-74.

Bugajska-Schretter, A., Grote, M., Vangelista, L., Valent, P., Sperr, W. R., Rumpold, H., ... & Spitzauer, S. (2000). Purification, biochemical, and immunological characterisation of a major food allergen: different immunoglobulin E recognition of the apo-and calcium-bound forms of carp parvalbumin. Gut, 46(5), 661-669.

Bulushi, I. A., Poole, S., Deeth, H. C., & Dykes, G. A. (2009). Biogenic amines in fish: roles in intoxication, spoilage, and nitrosamine formation—a review. Critical reviews in food science and nutrition, 49(4), 369-377.

Burks, A. W., & Sampson, H. (1993). Food allergies in children. Current problems in pediatrics, 23(6), 230-252.

Burks, A. W., Cockrell, G., Connaughton, C., Karpas, A., & Helm, R. M. (1995). Epitope specificity of the major peanut allergen, Ara h II. Journal of allergy and clinical immunology, 95(2), 607-611.

Burks, A. W., Jones, S. M., Boyce, J. A., Sicherer, S. H., Wood, R. A., Assa'ad, A., & Sampson, H. A. (2011). NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. Pediatrics, 128(5), 955-965.

Burks, A. W., Tang, M., Sicherer, S., Muraro, A., Eigenmann, P. A., Ebisawa, M., ... & Hourihane, J. (2012). ICON: food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 129(4), 906-920.

Burks, A. W., Williams, L. W., Connaughton, C., Cockrell, G., O'Brien, T. J., & Helm, R. M. (1992). 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. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 90(6), 962-969.

Burks, A. W., Williams, L. W., Helm, R. M., Connaughton, C., Cockrell, G., & O'Brien, T. (1991). Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 88(2), 172-179.

Burks, W., Lehrer, S. B., & Bannon, G. A. (2004). New approaches for treatment of peanut allergy. Clinical reviews in allergy & immunology, 27(3), 191-196.

Burney, P. G. J., Potts, J., Kummeling, I., Mills, E. N. C., Clausen, M., Dubakiene, R., ... & Knulst, A. C. (2014). The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. Allergy, 69(3), 365-371.

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

Bush, R. K., & Hefle, S. L. (1996). Food allergens. Critical Reviews in Food Science & Nutrition, 36(1), 119-163.

Cameron, P. A., & Rainer, T. H. (2005). Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. Journal of Emergency Medicine, 28(4), 381-388.

Cavaillon, J. M., Marie, C., Caroff, M., Ledur, A., Godard, I., Poulain, D., ... & Haeffner-Cavaillon, N. (1996). CD14/LPS receptor exhibits lectin-like properties. Journal of Endotoxin Research, 3(6), 471-480.

Chatterjee, U., Mondal, G., Chakraborti, P., Patra, H. K., & Chatterjee, B. P. (2006). Changes in the allergenicity during different preparations of pomfret, hilsa, bhetki and mackerel fish as illustrated by enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. International archives of allergy and immunology, 141(1), 1-10.

Cheikh, R., Mjid, M., Souissi, Z., Hmida, A. B., & Beji, M. (2013). Étude comparée de la sensibilisation à cinq aliments principaux chez des enfants de trois à 14 ans vivant au Maghreb et en Afrique sub-saharienne. Revue Française d'Allergologie, 53(3), 141-146.

Chiang, W. C., Kidon, M. I., Liew, W. K., Goh, A., Tang, J. P. L., & Chay, O. M. (2007). The changing face of food hypersensitivity in an Asian community. Clinical & Experimental Allergy, 37(7), 1055-1061.

Cianferoni, A., & Spergel, J. M. (2009). Food allergy: review, classification and diagnosis. Allergology International, 58(4), 457-466.

Clark, S., Espinola, J., Rudders, S. A., Banerji, A., & Camargo, C. A. (2011). Frequency of US emergency department visits for food-related acute allergic reactions. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 127(3), 682-683.

Claude, M. (2016). Agrégation thermique de l'ovalbumine et modulation de l'allergénicité (Doctoral dissertation, Nantes).

Cocco, R. R., Järvinen, K. M., Sampson, H. A., & Beyer, K. (2003). Mutational analysis of major, sequential IgE-binding epitopes in α s1-casein, a major cow's milk allergen. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 112(2), 433–437.

Codex Alimentarius Commission. (1999). Report of the Twenty-third Session of the Codex Alimentarius Commission. Alinorm 99/37. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization.

Connett, G. J., Gerez, I., Cabrera-Morales, E. A., Yuenyongviwat, A., Ngamphaiboon, J., Chatchatee, P., ... & Lee, B. W. (2012). A population-based study of fish allergy in the Philippines, Singapore and Thailand. International archives of allergy and immunology, 159(4), 384-390.

Costa, J. J., Weller, P. F., & Galli, S. J. (1997). The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. Jama, 278(22), 1815-1822.

Das Dores, S., Chopin, C., Romano, A., Galland-Irmouli, A. V., Quaratino, D., Pascual, C., ... & Guéant, J. L. (2002). IgE-binding and cross-reactivity of a new 41 kDa allergen of codfish. Allergy, 57 (72), 84-87.

De Angelis, M., Rizzello, C. G., Fasano, A., Clemente, M. G., De Simone, C., Silano, M., ... & Gobbetti, M. (2006). VSL# 3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue probiotics and gluten intolerance. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1762(1), 80-93.

De Benedetto, A., Rafaels, N. M., McGirt, L. Y., Ivanov, A. I., Georas, S. N., Cheadle, C., ... & Boguniewicz, M. (2011). Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. Journal of allergy and clinical immunology, 127(3), 773-786.

De Silva, C., Dhanapala, P., Doran, T., Tang, M. L., & Suphioglu, C. (2016). Molecular and immunological analysis of hen's egg yolk allergens with a focus on YGP42 (Gal d 6). Molecular immunology, 71, 152-160.

De Silva, D., Geromi, M., Panesar, S. S., Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., ... & Host, A. (2014). Acute and long-term management of food allergy: systematic review. Allergy, 69(2), 159-167.

De Souza, M. (1992). Allergic conditions in a general practice in Nairobi: a pilot study. East African medical journal, 69(12), 700-702.

DEPF. (2015). What are the Chances of the Moroccan Fishery Products in the African Market? Direction des études et des prévisions financières. (www.finances.gov.ma/depf/).

Desalme, A., Quilliot, D., & Ziegler, O. (2004). Les catégories d'aliments. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 39(3), 217.

Donnadieu, E., Jouvin, M. H., & Kinet, J. P. (2000). A second amplifier function for the allergy-associated FcεRI-β subunit. Immunity, 12(5), 515-523.

Doyle, M. P., & Buchanan, R. L. (Eds.). (2012). Food microbiology: fundamentals and frontiers. American Society for Microbiology Press.

Dubuisson, C., La Vieille, S., & Martin, A. (2002). Allergies alimentaires: état des lieux et propositions d'orientations. AFSSA.

Dupont, C., Kalach, N., Soulaines, P., Legoué-Morillon, S., Piloquet, H., & Benhamou, P. H. (2010). Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 125(5), 1165-1167.

Dutau, G., & Rancé, F. (2001). Allergie à l'arachide. Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique, 41(2), 187-198.

Eberlein-König, B., Rueff, F., & Przybilla, B. (1995). Generalized urticaria caused by sesame seeds with negative prick test results and without demonstrable specific IgE antibodies. Journal of allergy and clinical immunology, 96(4), 560-561.

Eggesbø, M., Botten, G., Halvorsen, R., & Magnus, P. (2001). The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. Allergy, 56(5), 403-411.

Eigenmann, P. A., & Sampson, H. A. (1994). An update on food hypersensitivity. Fundamental and Clinical Immunology, 2(3), 121-133.

El-Agamy, E. I. (2007). The challenge of cow milk protein allergy. Small Ruminant Research, 68(1), 64–72.

Els, C., Boonzaaier, L., & Green, R. J. (2010). Atopy in asthmatic children attending a tertiary hospital in Pretoria. Current Allergy & Clinical Immunology, 23 (4), 180–182.

Elsayed, S., & Aas, K. (1971). Isolation of purified allergens (cod) by isoelectric focusing. International Archives of Allergy and Immunology, 40(3), 428-438.

Emoto, A., Ishizaki, S., & Shiomi, K. (2009). Tropomyosins in gastropods and bivalves: Identification as major allergens and amino acid sequence features. Food Chemistry, 114(2), 634-641.

Enrique, E., & Cisteró-Bahíma, A. (2006). Specific immunotherapy for food allergy: basic principles and clinical aspects. Current opinion in allergy and clinical immunology, 6(6), 466-469.

Escribano, M. M., Serrano, R., Muñoz-Bellido, F. J., De La Calle, A., & Conde, J. (1998). Oral allergy syndrome to bird meat associated with egg intolerance. Allergy, 53(9), 903-904.

European Comission. (2005). Commission Regulation (EC) N° 2073/2005 of 15 November 2005 on microbiological criteria for foodstuffs. Official Journal of the European Union, 50, 1–26.

Falcao, H., Lunet, N., Lopes, C., & Barros, H. (2004). Food hypersensitivity in Portuguese adults. European journal of clinical nutrition, 58(12), 1621-1625.

FAO. (2008). The state of world fisheries and aquaculture (SOFIA). Fisheries and Aquaculture Department. (http://www.fao.org/fishery/).

FAO. (2011). Composition of fish. Fisheries and Aquaculture Department. (http://www.fao.org/fishery/topic/12318/en).

FAO. (2012). The State of World Fisheries and Aquaculture 2012. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.

FAO. (2016). The State of World Fisheries and Aquaculture 2016. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 200. (www.fao.org).

Farjadian, S., Moghtaderi, M., Kashef, S., & Alyasin, S. (2012). Sensitization to food allergens in Iranian children with mild to moderate persistent asthma. World Journal of Pediatrics, 8(4), 317-320.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (1995). Food Allergies. Report of the FAO Technical Organization of the United Nations, Rome, Italy, November 13-14.

Fraser, O., Sumar, S., & Sumar, N. (2000). Adverse reaction to foods. Nutrition & Food Science, 30(5), 236-242.

Froese, R., & Pauly, D. (2012). Fish Base. (www.fishbase.org).

FUS. (2015). Fisheries of the United States 2015. National Marine Fisheries Service Office of Science and Technology. (http://www.st.nmfs.noaa.gov/commercial-fisheries/index).

Galland, A. V., Dory, D., Pons, L., Chopin, C., Rabesona, H., Gueant, J. L., & Fleurence, J. (1998). Purification of a 41 kDa cod-allergenic protein. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 706(1), 63-71.

García-Orozco, K. D., Aispuro-Hernández, E., Yepiz-Plascencia, G., Calderón-de-la-Barca, A. M., & Sotelo-Mundo, R. R. (2007). Molecular characterization of arginine kinase, an allergen from the shrimp Litopenaeus vannamei. International archives of allergy and immunology, 144(1), 23-28.

Gell, P. G. H., & Coombs, R. R. A. (1963). The classification of allergic reactions underlying disease. In eds. Clinical Aspects of Immunology, chapter 13. Oxford: Blackwell Scientific Publications, pp. 217-237.

Ghadi, A., Dutau, G., & Rance, F. (2007). A sensitization study of atopic children in Marrakech. A prospective study of 160 children between 2002 and 2005. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 47(6), 409-415.

Giuffrida, M. G., Villalta, D., Mistrello, G., Amato, S., & Asero, R. (2014). Shrimp allergy beyond Tropomyosin in Italy: clinical relevance of Arginine Kinase, Sarcoplasmic calcium binding protein and Hemocyanin. European annals of allergy and clinical immunology, 46(5), 172-177.

Gonçalves, L. C. P., Guimarães, T. C. P., Silva, R. M., Cheik, M. F. A., de Ramos Nápolis, A. C., e Silva, G. B., & Segundo, G. R. S. (2016). Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. Allergologia et immunopathologia, 44(6), 497-503.

Goodman, M., & Pechére, J. F. (1977). The evolution of muscular parvalbumins investigated by the maximum parsimony method. Journal of molecular evolution, 9(2), 131-158.

Gray, C. L., Levin, M. E., Zar, H. J., Potter, P. C., Khumalo, N. P., Volkwyn, L., ... & du Toit, G. (2014). Food allergy in South African children with atopic dermatitis. Pediatric Allergy and Immunology, 25(6), 572-579.

Gray, C., & Kung, S. J. (2012). Food allergy in South Africa: joining the food allergy epidemic?: review articles. Current Allergy & Clinical Immunology, 25(1), 24-29.

Greenberger, P. A., & Ditto, A. M. (2012). Chapter 24: anaphylaxis. Allergy & Asthma Proceedings, 33, 80-83.

Gupta, R. S., Springston, E. E., Warrier, M. R., Smith, B., Kumar, R., Pongracic, J., & Holl, J. L. (2011). The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics, 128(1), 9-17.

Hall, G. M. (2011). Preservation by curing (drying, salting, and smoking). In eds. Fish processing: sustainability and new opportunities. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, UK, pp. 30-50.

Hamada, Y., Nagashima, Y., & Shiomi, K. (2001). Identification of collagen as a new fish allergen. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 65(2), 285-291.

Hamada, Y., Tanaka, H., Ishizaki, S., Ishida, M., Nagashima, Y., & Shiomi, K. (2003). Purification, reactivity with IgE and cDNA cloning of parvalbumin as the major allergen of mackerels. Food and chemical toxicology, 41(8), 1149-1156.

Hamada, Y., Tanaka, H., Sato, A., Ishizaki, S., Nagashima, Y., & Shiomi, K. (2004). Expression and evaluation of IgE-binding capacity of recombinant Pacific mackerel parvalbumin. Allergology International, 53(3), 271-278.

Hefle, S. L., Nordlee, J. A., & Taylor, S. L. (1996). Allergenic foods. Critical Reviews in Food Science & Nutrition, 36(1), 69-89.

Helbling, A., McCants, M. L., Musmand, J. J., Schwartz, H. J., & Lehrer, S. B. (1996). Immunopathogenesis of fish allergy: identification of fish-allergic adults by skin test and radioallergosorbent test. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 77(1), 48-54.

Helfman, G., Collette, B. B., Facey, D. E., & Bowen, B. W. (2009). The diversity of fishes: biology, evolution, and ecology. John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, NJ, pp. 3-9, 11-19, 41-56, 169-204.

Henson, M., & Burks, A. W. (2012). The future of food allergy therapeutics. Seminars in immunopathology, 34(5), 703-14.

Hilger, C., Thill, L., Grigioni, F., Lehners, C., Falagiani, P., Ferrara, A., ... & Hentges, F. (2004). IgE antibodies of fish allergic patients cross-react with frog parvalbumin. Allergy, 59(6), 653-660.

Ho, M. H., Lee, S. L., Wong, W. H., Patrick, I. P., & Lau, Y. L. (2012). Prevalence of self-reported food allergy in Hong Kong children and teens-a population survey. Asian Pacific journal of allergy and immunology, 30(4), 275-284.

Holgate, S. T., & Polosa, R. (2008). Treatment strategies for allergy and asthma. Nature Reviews Immunology, 8(3), 218-230.

Hossny, E., Gad, G., Shehab, A., & El-Haddad, A. (2011). Peanut sensitization in a group of allergic Egyptian children. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 7(1), 11.

Hungerford, J. M. (2010). Scombroid poisoning: a review. Toxicon, 56(2), 231-243.

Ibanez, M. D., Martinez, M., Sanchez, J. J., & Fernandez-Caldas, E. (2003). Legume cross-reactivity. Allergologia et immunopathologia, 31(3), 151-161.

Iikura, Y., & Imai, T. (2001). The nationwide study of severe cases with food allergy in Japan. The annual report of the study group of food allergy supported by the Ministry of Welfare and Labor of Japan, 16-18.

Imamura, T., Kanagawa, Y., & Ebisawa, M. (2008). A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan. Pediatric Allergy and Immunology, 19(3), 270-274.

Irani, C., Maalouly, G., Germanos, M., & Kazma, H. (2011). Food allergy in Lebanon: Is sesame seed the" Middle Eastern" peanut. World Allergy Organization Journal, 4(1), 248.

Ito, K., Inagaki-Ohara, K., Murosaki, S., Nishimura, H., Shimokata, T., Torii, S., ... & Yoshikai, Y. (1997). Murine model of IgE production with a predominant Th2-response by feeding protein antigen without adjuvants. European journal of immunology, 27(12), 3427-3437.

Jacobsen, C., Nielsen, H. H., Jørgensen, B., & Nielsen, J. (2010). Chemical processes responsible for quality deterioration in fish. In Skibsted, L. H., Risbo, J., & Anderson, M. L. (eds.), Chemical deterioration and physical instability of food and beverages. CRC Press LLC, Boca Raton, FL, pp. 439-465.

James, J. M., Helm, R. M., Burks, A. W., & Lehrer, S. B. (1997). Comparison of pediatric and adult IgE antibody binding to fish proteins. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 79(2), 131-137.

Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). Immunobiology: The immune system in Health and Disease. 5th ed. New York: Garland Science.

Johansson, S. G. O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., ... & Thien, F. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the

Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. Journal of allergy and clinical immunology, 113(5), 832-836.

Johnson, P. E., Van der Plancken, I., Balasa, A., Husband, F. A., Grauwet, T., Hendrickx, M., ... & Mackie, A. R. (2010). High pressure, thermal and pulsed electric-field-induced structural changes in selected food allergens. Molecular nutrition & food research, 54(12), 1701-1710.

Jones, S. M., Pons, L., Roberts, J. L., Scurlock, A. M., Perry, T. T., Kulis, M., ... & Francis, J. M. (2009). Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 124(2), 292-300.

Justin-Temu, M., Risha, P., Abla, O., & Massawe, A. (2008). Incidence, Knowledge And Healh Seeking Bahaviour For Perceived Allergies At Household Level: A Case Study In Ilala District Dar Es Salaam Tanzania. East African Public Health Association, 5(2), 90-93.

Kamath, S. D. (2014). Identification and characterisation of novel shellfish allergens for improved diagosis (Doctoral dissertation, James Cook University).

Kanny, G., De Hauteclocque, C., & Moneret-Vautrin, D. A. (1996). Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. Allergy, 51(12), 952-957.

Karim, A. A., & Bhat, R. (2009). Fish gelatin: properties, challenges, and prospects as an alternative to mammalian gelatins. Food hydrocolloids, 23(3), 563-576.

Keeton, R. W., Baldwin, J. L., & Singer, A. M. (2008). Pharmacologic food reactions. In Metcalfe, D. D., Sampson, H. A., & Simon, R. A. (eds.), Adverse reactions to foods and food additives, 4th ed. Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, pp. 431-442.

Kobayashi, A., Tanaka, H., Hamada, Y., Ishizaki, S., Nagashima, Y., & Shiomi, K. (2006). Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. Allergy, 61(3), 357-363.

Kobayashi, M., Matsushita, H., Yoshida, K., Tsukiyama, R. I., Sugimura, T., & Yamamoto, K. (2004). In vitro and in vivo anti-allergic activity of soy sauce. International journal of molecular medicine, 14(5), 879-884.

Koeberl, M. (2015). Identification and quantification of allergenic tropomyosin from shellfish (Doctoral dissertation, James Cook University).

Koeberl, M., Clarke, D., & Lopata, A. L. (2014). Next generation of food allergen quantification using mass spectrometric systems. Journal of proteome research, 13(8), 3499-3509.

Kolopp-Sarda, M. N., Moneret-Vautrin, D. A., Gobert, B., Kanny, G., Brodschii, M., Bene, M. C., & Faure, G. C. (1997). Specific humoral immune responses in 12 cases of food sensitization to sesame seed. Clinical & Experimental Allergy, 27(11), 1285-1291.

Koyama, H., Kakami, M., Kawamura, M., Tokuda, R., Kondo, Y., Tsuge, I., ... & Urisu, A. (2006). Grades of 43 fish species in Japan based on IgE-binding activity. Allergology International, 55(3), 311-316.

Krishnappa, N., Narayanaswamy, S., & Sreerama, R. (1999). Role of packaging material on storage mycoflora in groundnut (Arachis hypogea L.) seeds. Current research, University of Agricultural Sciences (Bangalore), 28, 132-135.

Kubota, H., Kobayashi, A., Kobayashi, Y., Shiomi, K., & Hamada-Sato, N. (2016). Reduction in IgE reactivity of Pacific mackerel parvalbumin by heat treatment. Food Chemistry, 206, 78-84.

Kung, S. J., Steenhoff, A. P., & Gray, C. (2014). Food allergy in Africa: myth or reality?. Clinical reviews in allergy & immunology, 46(3), 241-249.

Kung, T. T., Stelts, D., Zurcher, J. A., Jones, H., Umland, S. P., Kreutner, W., ... & Chapman, R. W. (1995). Mast cells modulate allergic pulmonary eosinophilia in mice. American journal of respiratory cell and molecular biology, 12(4), 404-409.

Lack, G. (2008). Epidemiologic risks for food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 121(6), 1331-1336.

Lao-araya, M., & Trakultivakorn, M. (2012). Prevalence of food allergy among preschool children in northern Thailand. Pediatrics International, 54(2), 238-243.

Larché, M., Akdis, C. A., & Valenta, R. (2006). Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Nature Reviews Immunology, 6(10), 761-771.

Lee, A. J., Thalayasingam, M., & Lee, B. W. (2013). Food allergy in Asia: how does it compare?. Asia Pacific Allergy, 3(1), 3-14.

Lee, P. W. (2012). Characterization of IgG and IgE binding to parvalbumin derived from commercially important fish species (Doctoral dissertation, The University of Nebraska-Lincoln).

Lehane, L., & Olley, J. (2000). Histamine fish poisoning revisited. International journal of food microbiology, 58(1), 1-37.

Lehmann, K., Schweimer, K., Reese, G., Randow, S., Suhr, M., Becker, W. M., ... & Rösch, P. (2006). Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. Biochemical Journal, 395(3), 463-472.

Lemke, P. J., & Taylor, S. L. (1994). Allergic reactions and food intolerances. In Kotsonis, F. N., Mackey, M., & Hjelle, J. (eds.), Nutritional Toxicology. Raven Press, Ltd., New York, NY, pp. 117-137.

Lepski, S., & Brockmeyer, J. (2013). Impact of dietary factors and food processing on food allergy. Molecular nutrition & food research, 57(1), 145-152.

Leung, D. Y., Sampson, H. A., Yunginger, J. W., Burks Jr, A. W., Schneider, L. C., Wortel, C. H., ... & Shanahan Jr, W. R. (2003). Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. New England Journal of Medicine, 348(11), 986-993.

Leung, T. F., Yung, E., Wong, Y. S., Lam, C. W., & Wong, G. W. (2009). Parent-reported adverse food reactions in Hong Kong Chinese pre-schoolers: epidemiology, clinical spectrum and risk factors. Pediatric Allergy and Immunology, 20(4), 339-346.

Levin, M. E., Muloiwa, R., & Motala, C. (2011). Associations between asthma and bronchial hyperresponsiveness with allergy and atopy phenotypes in urban black South African teenagers. South African Medical Journal, 101(7), 472-476.

Li, X. E., Holmes, K. C., Lehman, W., Jung, H., & Fischer, S. (2010). The shape and flexibility of tropomyosin coiled coils: implications for actin filament assembly and regulation. Journal of molecular biology, 395(2), 327-339.

Li, X. M., & Sampson, H. A. (2002). Novel approaches for the treatment of food allergy. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2(3), 273-278.

Lifrani, A. (2006). Etude du risque allergique à différentes protéines alimentaires Mise au point de modèle de souris allergiques à l'arachide, à l'albumine, à la caséine et à la colle de poisson (Doctoral dissertation, INAPG (AgroParisTech)).

Lim, D. L. C., Neo, K. H., Goh, D. L. M., Shek, L. P. C., & Lee, B. W. (2005). Missing parvalbumin: implications in diagnostic testing for tuna allergy. Journal of allergy and clinical immunology, 115(4), 874-875.

Lim, D. L. C., Neo, K. H., Yi, F. C., Chua, K. Y., Goh, D. L. M., Shek, L. P. C., ... & Lee, B. W. (2008). Parvalbumin–the major tropical fish allergen. Pediatric Allergy and Immunology, 19(5), 399-407.

Lin, S., Cicala, C., Scharenberg, A. M., & Kinet, J. P. (1996). The FcεRIβ subunit functions as an amplifier of FcεRIγ-mediated cell activation signals. Cell, 85(7), 985-995.

Lindstrøm, C. D. V., Van Do, T., Hordvik, I., Endresen, C., & Elsayed, S. (1996). Cloning of two distinct cDNAs encoding parvalbumin, the major allergen of Atlantic salmon (Salmo salar). Scandinavian Journal of Immunology, 44(4), 335-344.

Liu, R., Krishnan, H. B., Xue, W., & Liu, C. (2010). Characterization of allergens isolated from the freshwater fish blunt snout bream (Megalobrama amblycephala). Journal of agricultural and food chemistry, 59(1), 458-463.

Liu, R., Yang, E., Liu, C., & Xue, W. (2012). Tilapia (Oreochromis mossambicus) allergens characterized by ELISA, SDS-PAGE, 2D gels, Western blotting and MALDI-TOF mass spectrometry. International journal of food sciences and nutrition, 63(3), 259-266.

Liu, Y., Li, Z., Pavase, T., Li, Z., Liu, Y., & Wang, N. (2017). Evaluation of electron beam irradiation to reduce the IgE binding capacity of frozen shrimp tropomyosin. Food and Agricultural Immunology, 28(2), 189-201.

Lopata, A. L., & Jeebhay, M. F. (2001). Seafood allergy in south Africa-studies in the domestic and occupational setting. Allergy and Clinical Immunology International, 13(5), 204-210.

Lopata, A. L., O'hehir, R. E., & Lehrer, S. B. (2010). Shellfish allergy. Clinical & Experimental Allergy, 40(6), 850-858.

Lunet, N., Falcao, H., Sousa, M., Bay, N., & Barros, H. (2005). Self-reported food and drug allergy in Maputo, Mozambique. Public Health, 119, 587-589.

Maleki, S. J., Chung, S. Y., Champagne, E. T., & Raufman, J. P. (2000). The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 106(4), 763-768.

Mari, A., Ballmer-Weber, B. K., & Vieths, S. (2005). The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. Current opinion in allergy and clinical immunology, 5(3), 267-273.

Marrugo, J., Hernández, L., & Villalba, V. (2008). Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. Allergologia et immunopathologia, 36(6), 320-324.

Mekori, Y. A. (1996). Introduction to allergic diseases. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 36, 1-18.

Metcalfe, D. D. (1987). A current practical approach to diagnosis of suspected adverse reactions to foods. New England and Regional Allergy Proceedings, 8(1), 22-26.

Metcalfe, D. D. (1995). Allergic reactions to foods. In Frank, M. M., Austen, K. F., Claman H. N., & Unanue, E. R. (eds.), Samter's immunologic disease, 5th ed. Little Brown and Company, New York, NY, pp. 1357-1366.

Metcalfe, D. D., & Sampson H. A. (1991). Food allergy: Adverse reactions to foods and foods additives. Blackwell Scientific Publications, 623-646.

Metz-Favre, C., Rame, J. M., Pauli, G., & De Blay, F. (2009). La tropomyosine: un pan-allergène. Revue Francaise d'allergologie, 49(5), 420-426.

Miller, G. D., Jarvis, J. K., & McBean, L. D. (2007). Lactose digestion. In Handbook of dairy foods and nutrition, 3th ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 299-338.

Mills, E. C., & Mackie, A. R. (2008). The impact of processing on allergenicity of food. Current opinion in allergy and clinical immunology, 8(3), 249-253.

Mills, E. N., Sancho, A. I., Rigby, N. M., Jenkins, J. A., & Mackie, A. R. (2009). Impact of food processing on the structural and allergenic properties of food allergens. Molecular nutrition & food research, 53(8), 963-969.

Molina, C. (1997). L'allergie à l'aube du troisième millénaire. John Libbey Eurotext. Paris.

Molkhou, P. (2011). L'allergie: de l'Antiquité à la découverte de l'IgE. Revue Francaise d'Allergologie, 51(5), 500-505.

Moneret-Vautrin, D. A., Kanny, G., Beaudouin, E., & Morisset, M. (2000). Diagnostic de l'allergie alimentaire : les tests de provocation orale standardisés en double aveugle. Revue de la Littérature et Expérience du Service de Médecine Interne, Immunologie

Clinique et Allergologie de Nancy. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 40, 237-50.

Moneret-Vautrin, D. A., Rance, F., Kanny, G., Olsewski, A., Gueant, J. L., Dutau, G., & Guerin, L. (1998). Food allergy to peanuts in France--evaluation of 142 observations. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 28(9), 1113-1119.

Moran, T. P., Vickery, B. P., & Burks, A. W. (2013). Oral and sublingual immunotherapy for food allergy: current progress and future directions. Current opinion in immunology, 25(6), 781-787.

Morin, S. (2012). Influence de la présence et de la composition du microbiote intestinal sur le développement et la prévention des allergies alimentaires (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V).

Morita, E., Kameyoshi, Y., Mihara, S., Hiragun, T., & Yamamoto, S. (2001). γ-Gliadin: a presumptive allergen causing wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. British Journal of Dermatology, 145(1), 182-184.

Morita, E., Yamamura, Y., Mihara, S., Kameyoshi, Y., & Yamamoto, S. (2000). Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a report of two cases and determination of wheat-γ-gliadin as the presumptive allergen. British Journal of Dermatology, 143(5), 1059-1063.

Nakayama, S., & Kretsinger, R. H. (1994). Evolution of the EF-hand family of proteins. Annual review of biophysics and biomolecular structure, 23(1), 473-507.

Neuman-Sunshine, D. L., Eckman, J. A., Keet, C. A., Matsui, E. C., Peng, R. D., Lenehan, P. J., & Wood, R. A. (2012). The natural history of persistent peanut allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 108(5), 326-331.

Nevzorov, I. A., & Levitsky, D. I. (2011). Tropomyosin: double helix from the protein world. Biochemistry (Moscow), 76(13), 1507-1527.

Nowak-Wegrzyn, A., & Fiocchi, A. (2009). Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. Current opinion in allergy and clinical immunology, 9(3), 234-237.

Nowak-Węgrzyn, A., & Sampson, H. A. (2011). Future therapies for food allergies. Journal of allergy and clinical immunology, 127(3), 558-573.

Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., & Sheikh, A. (2014). Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy, 69(8), 992-1007.

O'Neil, C., Helbling, A. A., & Lehrer, S. B. (1993). Allergic reactions to fish. Clinical reviews in allergy, 11(2), 183-200.

Obeng, B. B., Amoah, A. S., Larbi, I. A., Yazdanbakhsh, M., Van Ree, R., Boakye, D. A., & Hartgers, F. C. (2011). Food allergy in Ghanaian schoolchildren: data on sensitization and reported food allergy. International archives of allergy and immunology, 155(1), 63-73.

Oguchi, Y., Ishizuka, J., Hitchcock-DeGregori, S. E., Ishiwata, S. I., & Kawai, M. (2011). The role of tropomyosin domains in cooperative activation of the actin–myosin interaction. Journal of molecular biology, 414(5), 667-680.

Onal, A. (2007). A review: Current analytical methods for the determination of biogenic amines in foods. Food chemistry, 103(4), 1475-1486.

Ontiveros, N., Valdez-Meza, E. E., Vergara-Jiménez, M. J., Canizalez-Román, A., Borzutzky, A., & Cabrera-Chávez, F. (2016). Parent-reported prevalence of food allergy in Mexican schoolchildren: A population-based study. Allergologia et immunopathologia, 44(6), 563-570.

Orhan, F., Karakas, T., Cakir, M., Aksoy, A., Baki, A., & Gedik, Y. (2009). Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. Clinical & Experimental Allergy, 39(7), 1027-1035.

Osborne, N. J., Koplin, J. J., Martin, P. E., Gurrin, L. C., Lowe, A. J., Matheson, M. C., ... & Allen, K. J. (2011). Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 127(3), 668-676.

Osterballe, M., Hansen, T. K., Mortz, C. G., Høst, A., & Bindslev-Jensen, C. (2005). The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. Pediatric Allergy and Immunology, 16(7), 567-573.

Osterballe, M., Mortz, C. G., Hansen, T. K., Andersen, K. E., & Bindslev-Jensen, C. (2009). The prevalence of food hypersensitivity in young adults. Pediatric Allergy and Immunology, 20(7), 686-692.

Ouahidi, I., Aarab, L., & Dutau, G. (2010a). Influence des traitements thermiques et acides sur l'allergénicité des protéines d'arachide au niveau de la population de la région Fès-Meknès au Maroc. Revue Française d'Allergologie, 50(1), 15-21.

Ouahidi, I., El Hassouni, S., Hamsas, A. E. Y. E., Mejrhit, N., Azdad, O., Benslimane, A., & Aarab, L. (2016). Study of Sensitization to Apples among Moroccan Population in Fez Region: Allergenic Profile and Effect of Heat and Enzymatic Treatments. European Journal of Physical and Agricultural Sciences, 4(2), 48-56.

Ouahidi, I., Elhamsas, A. E. Y., Bouyahyaoui, Y., Mernissi, F. Z., & Aarab, L. (2010b). Characterization and Stability of specific IgE to White Egg's, Gliadin's and Peanut's Proteins among Children. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology, 9(2), 97-102.

Ouahidi, I., Ouaazizi, C., Mejrhit, N., Azdad, O., & Aarab, L. (2017). Molecular characterization of Amandin, an Allergen from Almond (Prunus dulcis) and the Effect of Heat and Enzymatic Treatments on Human IgE and Rabbit IgG Sensitivity to Almond Allergens. Turkish Journal of Immunology, 5(1), 20-30.

Pajno, G. B., Passalacqua, G., Magazzu', G., Barberio, G., Vita, D., & Canonica, G. W. (2000). Anaphylaxis to sesame. Allergy, 55(2), 199-201.

Palosuo, K., Alenius, H., Varjonen, E., Koivuluhta, M., Mikkola, J., Keskinen, H., ... & Reunala, T. (1999). A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 103(5), 912-917.

Palosuo, K., Varjonen, E., Kekki, O. M., Klemola, T., Kalkkinen, N., Alenius, H., & Reunala, T. (2001). Wheat ω-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 108(4), 634-638.

Pastorello, E. A., Varin, E., Farioli, L., Pravettoni, V., Ortolani, C., Trambaioli, C., ... & Calamari, A. M. (2001). The major allergen of sesame seeds (Sesamum indicum) is a 2S albumin. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 756(1), 85-93.

Pénard-Morand, C., Raherison, C., Kopferschmitt, C., Caillaud, D., Lavaud, F., Charpin, D., ... & Annesi-Maesano, I. (2005). Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. Allergy, 60(9), 1165-1171.

Peñas, E., Snel, H., Floris, R., Préstamo, G., & Gomez, R. (2006). High pressure can reduce the antigenicity of bovine whey protein hydrolysates. International Dairy Journal, 16(9), 969-975.

Pereira, B., Venter, C., Grundy, J., Clayton, C. B., Arshad, S. H., & Dean, T. (2005). Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 116(4), 884-892.

Permyakov, E. A. (2006). Parvalbumin. Nova Science Pulishers, NY, pp. 5-42.

Perry, T. T., & Pesek, R. D. (2013). Clinical manifestations of food allergy. Pediatric annals, 42(6), 106-111.

Peters, R. L., Allen, K. J., Dharmage, S. C., Tang, M. L., Koplin, J. J., Ponsonby, A. L., ... & Gurrin, L. C. (2013). Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132(4), 874-880.

Prausnitz, C., & Küstner, H. (1921). Studien über die Überempfindlichkeit. Zentralbl Bakteriol, 86, 160-169.

Prussin, C., & Metcalfe, D. D. (2006). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. Journal of allergy and clinical immunology, 117(2), 450-456.

Pumphrey, R. S. H. (2000). Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clinical and experimental allergy, 30(8), 1144-1150.

Pumphrey, R. S., & Gowland, M. H. (2007). Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 119(4), 1018-1019.

Radauer, C., Bublin, M., Wagner, S., Mari, A., & Breiteneder, H. (2008). Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 121(4), 847-852.

Ramesh, S. (2008). Food allergy overview in children. Clinical reviews in allergy & immunology, 34(2), 217-230.

Rancé, F., Abbal, M., & Didier, A. (2002). Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte: aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 42(4), 378-401.

Rancé, F., Grandmottet, X., & Grandjean, H. (2005). Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed withfood allergies in France. Clinical & Experimental Allergy, 35(2), 167-172.

Rancé, F., Kanny, G., Dutau, G., & Moneret-Vautrin, D. A. (1999). Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. Pediatric Allergy and Immunology, 10(1), 33-38.

Rebouças, J. D. S., Irache, J. M., Camacho, A. I., Esparza, I., del Pozo, V., Sanz, M. L., ... & Gamazo, C. (2012). Development of poly (anhydride) nanoparticles loaded with peanut proteins: the influence of preparation method on the immunogenic properties. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 82(2), 241-249.

Reese, G., & Lehrer, S. B. (1999). Food allergens. In Frieri, M., & Kettelhut, B. (eds.), Food hypersensitivity and adverse reactions: a practical guide for diagnosis and management. New York: Marcel Dekker, Inc, pp. 69-97.

Reese, G., Ayuso, R., & Lehrer, S. B. (1999). Tropomyosin: an invertebrate pan–allergen. International archives of allergy and immunology, 119(4), 247-258.

Regenstein, J. M., & Regenstein, C. (1991). An introduction to fish technology. Van Nostrand Reinhold, New York, NY, pp. 200-207.

Rentzos, G. (2015). Food allergy in adults. (Doctoral dissertation, The University of Gothenburg).

Richet, C., & Portier, P. (1902). De l'action anaphylactique de certains venins. CR Soc. Biol. (Paris), 54, 170.

Rona, R. J., Keil, T., Summers, C., Gislason, D., Zuidmeer, L., Sodergren, E., ... & McBride, D. (2007). The prevalence of food allergy: a meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 120(3), 638-646.

Ross, M. P., Ferguson, M., Street, D., Klontz, K., Schroeder, T., & Luccioli, S. (2008). Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 121(1), 166-171.

Ruiter, B., & Shreffler, W. G. (2012). Innate immunostimulatory properties of allergens and their relevance to food allergy. Seminars in immunopathology, 34(5), 617-632.

Rusynyk, R. A., & Still, C. D. (2001). Lactose intolerance. The Journal of the American Osteopathic Association, 101(4), 10-12.

Sakaguchi, M., Toda, M., Ebihara, T., Irie, S., Hori, H., Imai, A., ... & Inouye, S. (2000). IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy. Journal of allergy and clinical immunology, 106(3), 579-584.

Sakellariou, A., Zannikos, K., Tzannis, K., Michopoulou, C., Emmanouil, E., Vassilopoulou, E., ... & Papadopoulos, N. (2008). The prevalence of perceived food hypersensitivity in adults in the city of Athens: 1609. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 63(88), 583.

Samaratín, S., Marcos, A., & Chandra, R. K. (2001). Food hypersensitivity. Nutrition Research, 21, 473-497.

Sampson, H. A. (1990). Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods. Immunology and Allergy Clinics of North America, 11, 701-716.

Sampson, H. A. (1997). Food allergy. Journal of the American Medical Association, 278(22), 1888-1894.

Sampson, H. A. (1998). Legumes, eggs, and milk. Allergy, 53(46), 38-43.

Sampson, H. A. (1999a). Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 103(5), 717-728.

Sampson, H. A. (1999b). Food allergy. Part 2: diagnosis and management. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 103(6), 981-989.

Sampson, H. A. (2003a). Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics, 111(3), 1601-1608.

Sampson, H. A. (2003b). Food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 111(2), 540-547.

Sampson, H. A. (2004). Update on food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 113(5), 805-819.

Sampson, H. A., & Metcalfe, D. D. (1992). Food allergies. Jama, 268(20), 2840-2844.

Sampson, H. A., Buckley, R. H., & Metcalfe, D. D. (1987). Food allergy. Jama, 258(20), 2886-2890.

San Ireneo, M. M., Ibáñez, M. D., Fernández-Caldas, E., & Carnés, J. (2008). In vitro and in vivo cross-reactivity studies of legume allergy in a Mediterranean population. International archives of allergy and immunology, 147(3), 222-230.

Sánchez-López, J., Gázquez, V., Rubira, N., Valdesoiro, L., Guilarte, M., Garcia-Moral, A., ... & Lleonart, R. (2017). Food allergy in Catalonia: Clinical manifestations and its association with airborne allergens. Allergologia et immunopathologia, 45(1), 48-54.

Santadusit, S., Atthapaisalsarudee, S., & Vichyanond, P. (2005). Prevalence of adverse food reactions and food allergy among Thai children. Journal of the Medical Association of Thailand, 88(8), 27-32.

Santos, C., Deschildre, A., Paty, E., Couderc, L., Marguet, C., & Rancé, F. (2006). Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment? Réalisation1, 2. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 46(7), 659-669.

Schiavi, E., Barletta, B., Butteroni, C., Corinti, S., Boirivant, M., & Di Felice, G. (2011). Oral therapeutic administration of a probiotic mixture suppresses established Th2 responses and systemic anaphylaxis in a murine model of food allergy. Allergy, 66(4), 499-508.

Scurlock, A. M., Vickery, B. P., Hourihane, J. O. B., & Burks, A. W. (2010). Pediatric food allergy and mucosal tolerance. Mucosal immunology, 3(4), 345-354.

Sen, D. P. (2005). Advances in fish processing technology. Allied Publishers Private Ltd, New Delhi, India, pp. 43-119.

Shanti, K. N., Martin, B. M., Nagpal, S., Metcalfe, D. D., & Rao, P. V. (1993). Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. The Journal of Immunology, 151(10), 5354-5363.

Sharp, M. F., & Lopata, A. L. (2014). Fish allergy: in review. Clinical reviews in allergy & immunology, 46(3), 258-271.

Shek, L. P. C., Cabrera-Morales, E. A., Soh, S. E., Gerez, I., Ng, P. Z., Yi, F. C., ... & Lee, B. W. (2010). A population-based questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut, and shellfish allergy in 2 Asian populations. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 126(2), 324-331.

Shen, H. W., Cao, M. J., Cai, Q. F., Ruan, M. M., Mao, H. Y., Su, W. J., & Liu, G. M. (2012). Purification, cloning, and immunological characterization of arginine kinase, a novel allergen of Octopus fangsiao. Journal of agricultural and food chemistry, 60(9), 2190-2199.

Shibahara, Y., Uesaka, Y., Wang, J., Yamada, S., & Shiomi, K. (2013). A sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of fish protein in processed foods. Food Chemistry, 136(2), 675-681.

Shiomi, K., Hamada, Y., Sekiguchi, K., Shimakura, K., & Nagashima, Y. (1999). Two classes of allergens, parvalbumins and higher molecular weight substances, in Japanese eel and bigeye tuna. Fisheries science, 65(6), 943-948.

Shiomi, K., Hayashi, S., Ishikawa, M., Shimakura, K., & Nagashima, Y. (1998). Identification of parvalbumin as an allergen in horse mackerel muscle. Fisheries science, 64(2), 300-304.

Shiomi, K., Sato, Y., Hamamoto, S., Mita, H., & Shimakura, K. (2008). Sarcoplasmic calcium-binding protein: identification as a new allergen of the black tiger shrimp Penaeus monodon. International archives of allergy and immunology, 146(2), 91-98.

Sicherer, S. H. (1999). Food allergy: when and how to perform oral food challenges. Pediatric Allergy and Immunology, 10(4), 226-234.

Sicherer, S. H. (2002a). Food allergy. The Lancet, 360(9334), 701-710.

Sicherer, S. H. (2002b). Clinical update on peanut allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 88(4), 350-361.

Sicherer, S. H. (2011). Epidemiology of food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 127(3), 594-602.

Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2009). Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. Annual review of medicine, 60, 261-277.

Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2010). Food allergy. Journal of allergy and clinical immunology, 125(2), 116-125.

Sicherer, S. H., Burks, A. W., & Sampson, H. A. (1998). Features of acute allergic reactions to peanut (PN and tree nuts (TN) in children. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 101(1), 104.

Sicherer, S. H., Muñoz-Furlong, A., & Sampson, H. A. (2004). Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 114(1), 159-165.

Sicherer, S. H., Muñoz-Furlong, A., Burks, A. W., & Sampson, H. A. (1999). Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 103(4), 559-562.

Sikorski, Z. E., & Ruiter, A. (1994). Changes in proteins and nonprotein nitrogen compounds in cured, fermented, and dried seafoods. In Sikorski, Z. E., Pan, B. S., & Shahidi, F. (eds.), Seafood proteins. Chapman and Hall, New York, NY, pp. 113-126.

Skolnick, H. S., Conover-Walker, M. K., Koerner, C. B., Sampson, H. A., Burks, W., & Wood, R. A. (2001). The natural history of peanut allergy. Journal of allergy and clinical immunology, 107(2), 367-374.

Skripak, J. M., Nash, S. D., Rowley, H., Brereton, N. H., Oh, S., Hamilton, R. G., ... & Wood, R. A. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 122(6), 1154-1160.

Soller, L., Ben-Shoshan, M., Harrington, D. W., Fragapane, J., Joseph, L., Pierre, Y. S., ... & Clarke, A. E. (2012). Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 130(4), 986-988.

Srivastava, K. D., Kattan, J. D., Zou, Z. M., Li, J. H., Zhang, L., Wallenstein, S., ... & Li, X. M. (2005). The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 115(1), 171-178.

Stanic-Vucinic, D., Stojadinovic, M., Atanaskovic-Markovic, M., Ognjenovic, J., Grönlund, H., van Hage, M., ... & Velickovic, T. C. (2012). Structural changes and allergenic properties of β-lactoglobulin upon exposure to high-intensity ultrasound. Molecular nutrition & food research, 56(12), 1894-1905.

Sten, E., Hansen, T. K., Stahl Skov, P., Andersen, S. B., Torp, A. M., Bindslev-Jensen, U., ... & Poulsen, L. K. (2004). Cross-reactivity to eel, eelpout and ocean pout in codfish-allergic patients. Allergy, 59(11), 1173-1180.

Stutius, L. M., Sheehan, W. J., Rangsithienchai, P., Bharmanee, A., Scott, J. E., Young, M. C., ... & Phipatanakul, W. (2010). Characterizing the relationship between sesame, coconut, and nut allergy in children. Pediatric allergy and immunology, 21(8), 1114-1118.

Suarez, F. L., & Savaiano, D. A. (1997). Diet, genetics, and lactose intolerance. Food technology (USA), 51, 74-76.

Sun, S. (2014). Evaluation of IgE and Non-IgE Mediated Inflammatory Pathways Generated Through Exposure to Prawn Proteins (Doctoral dissertation, James Cook University).

Swoboda, I., Bugajska-Schretter, A., Verdino, P., Keller, W., Sperr, W. R., Valent, P., ... & Spitzauer, S. (2002). Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. The Journal of Immunology, 168(9), 4576-4584.

Taylor, S. L. (1987). Allergic and sensitivity reactions to food components. Nutritional Toxicology, 2, 173-198.

Taylor, S. L., & Hefle, S. L. (2001). Food allergies and other food sensitivities. Food Technology, 55(9), 68-84.

Taylor, S. L., & Hefle, S. L. (2002). Allergic reactions and food intolerances. Nutritional Toxicology, 93-121.

Taylor, S. L., & Hefle, S. L. (2006). Introduction to food allergy. In Mine, Y., & Shahidi, F. (eds.), Nutraceutical proteins and peptides in health and disease. Taylor & Francis, Boca Raton, FL, pp. 393-410.

Taylor, S. L., & Lehrer, S. B. (1996). Principles and characteristics of food allergens. Critical Reviews in Food Science & Nutrition, 36(1), 91-118.

Taylor, S. L., Hefle, S. L., & Gauger, B. J. (2000). Food allergies and sensitivities. In Helferich, W., & Winter, C. K. (eds.), Food toxicology. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 1- 36.

Taylor, S. L., Kabourek, J. L., & Hefle, S. L. (2004). Fish allergy: fish and products thereof. Journal of food science, 69(8), 175-180.

Thomas, K., Herouet-Guicheney, C., Ladics, G., Bannon, G., Cockburn, A., Crevel, R., ... & Vieths, S. (2007). Evaluating the effect of food processing on the potential human

allergenicity of novel proteins: international workshop report. Food and Chemical Toxicology, 45(7), 1116-1122.

Thompson, K., & Chandra, R. K. (2002). The management and prevention of food anaphylaxis. Nutrition research, 22(1), 89-110.

Thong, B. Y. H., Cheng, Y. K., Leong, K. P., Tang, C. Y., & Chng, H. H. (2005). Anaphylaxis in adults referred to a clinical immunology/allergy centre in Singapore. Singapore medical journal, 46(10), 529-534.

Thong, B. Y. H., Cheng, Y. K., Leong, K. P., Tang, C. Y., & Chng, H. H. (2007). Immediate food hypersensitivity among adults attending a clinical immunology/allergy centre in Singapore. Singapore medical journal, 48(3), 236-240.

Turner, P., Ng, I., Kemp, A., & Campbell, D. (2011). Seafood allergy in children. Clinical and translational allergy, 106(6), 494-501.

Untersmayr, E., & Jensen-Jarolim, E. (2008). The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 121(6), 1301-1308.

Urisu, A., Ando, H., Morita, Y., Wada, E., Yasaki, T., Yamada, K., ... & Wakamatsu, T. (1997). Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. Journal of allergy and clinical immunology, 100(2), 171-176.

Van Do, T., Elsayed, S., Florvaag, E., Hordvik, I., & Endresen, C. (2005a). Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 116(6), 1314-1320.

Van Do, T., Hordvik, I., Endresen, C., & Elsayed, S. (1999). Expression and analysis of recombinant salmon parvalbumin, the major allergen in Atlantic salmon (Salmo salar). Scandinavian journal of immunology, 50(6), 619-625.

Van Do, T., Hordvik, I., Endresen, C., & Elsayed, S. (2003). The major allergen (parvalbumin) of codfish is encoded by at least two isotypic genes: cDNA cloning, expression and antibody binding of the recombinant allergens. Molecular immunology, 39(10), 595-602.

Van Do, T., Hordvik, I., Endresen, C., & Elsayed, S. (2005b). Characterization of parvalbumin, the major allergen in Alaska pollack, and comparison with codfish Allergen M. Molecular immunology, 42(3), 345-353.

Van Ree, R., Vieths, S., & Poulsen, L. K. (2006). Allergen-specific IgE testing in the diagnosis of food allergy and the event of a positive match in the bioinformatics search. Molecular nutrition & food research, 50(7), 645-654.

Verma, A. K., Kumar, S., Das, M., & Dwivedi, P. D. (2013). A comprehensive review of legume allergy. Clinical reviews in allergy & immunology, 45(1), 30-46.

Vesa, T. H., Marteau, P., & Korpela, R. (2000). Lactose intolerance. Journal of the American College of Nutrition, 19(2), 165-175.

Vieths, S., Aulepp, H., Becker, W. M., & Buschmann, L. (1996). Characterization of labile and stable allergens in foods of plant origin. In Eisenbrand, G., Dayan, A. D., Ring, J., Aulepp, H., Elias, P. S., & Grunow, W. (eds.), Food allergies and intolerances: symposium. VCH Publishers, Inc., Weinhiem, NY, pp. 130-149.

Von Pirquet, C. (1906). Allergie. Munchen Med Wchnschr, 53, 1457-1458.

Wal, J. M. (2003). Thermal processing and allergenicity of foods. Allergy, 58(8), 727-729.

Wanderer, A. A., Bernstein, I. L., Goodman, D. L., Nicklas, R. A., Li, J. T., Berger, W. E., ... & Schuller, D. E. (2000). The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: Acute urticaria/angioedema part II: Chronic urticaria/angioedema-Preface. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 85(6), 521-44.

Wang, J., Patil, S. P., Yang, N., Ko, J., Lee, J., Noone, S., ... & Li, X. M. (2010). Safety, tolerability, and immunologic effects of a food allergy herbal formula in food allergic individuals: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation, phase 1 study. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 105(1), 75-84.

Warne, D. (1988). Manual on fish canning. FAO Fisheries technical paper 285. (http://www.fao.org/DOCREP/003/T0007E/T0007E00.htm#Contents).

Warner, J. A., & Kroegel, C. (1994). Pulmonary immune cells in health and disease: mast cells and basophils. European Respiratory Journal, 7(7), 1326-1341.

Weber, P., Steinhart, H., & Paschke, A. (2010). Characterization, antigenicity and detection of fish gelatine and isinglass used as processing aids in wines. Food Additives and Contaminants, 27(3), 273-282.

Westritschnig, K., Sibanda, E., Thomas, W., Auer, H., Aspöck, H., Pittner, G., ... & Valenta, R. (2003). Analysis of the sensitization profile towards allergens in central Africa. Clinical & Experimental Allergy, 33(1), 22-27.

Willmer, P., Stone, G., & Johnston, I. (2005). Environmental physiology of animals, 2nd ed. Blackwell Science Ltd, Malden, MA, pp. 223-341.

Winbery, S. L., & Lieberman, P. L. (1995). Anaphylaxis. Immunology and Allergy Clinics of North America, 15(3), 447-475.

Wood, R. A. (2003). The natural history of food allergy. Pediatrics, 111(3), 1631-1637.

Woodfolk, J. A. (2007). T-cell responses to allergens. Journal of allergy and clinical immunology, 119(2), 280-294.

Wu, T. C., Tsai, T. C., Huang, C. F., Chang, F. Y., Lin, C. C., Huang, I. F., ... & Tang, R. B. (2012). Prevalence of food allergy in Taiwan: a questionnaire-based survey. Internal medicine journal, 42(12), 1310-1315.

Yamada, K., Urisu, A., Koyama, H., Tokuda, R., Wada, E., Kondo, Y., ... & Torii, S. (2000). IgE-binding activity to enzyme-digested ovomucoid distinguishes between patients with contact urticaria to egg with and without overt symptoms on ingestion. Allergy, 55(6), 565-569.

Yokota, A., Kikutani, H., Tanaka, T., Sato, R., Barsumian, E. L., Suemura, M., & Kishimoto, T. (1988). Two species of human Fcε receptor II (FcεRIICD23): Tissue-specific and IL-4-specific regulation of gene expression. Cell, 55(4), 611-618.

Zinn, C., Lopata, A., Visser, M., & Potter, P. C. (1997). The spectrum of allergy to South African bony fish (Teleosti): Evaluation by double-blind, placebo controlled challenge. South African Medical Journal, 87(2), 146-152.

Zuberbier, T., Edenharter, G., Worm, M., Ehlers, I., Reimann, S., Hantke, T., ... & Niggemann, B. (2004). Prevalence of adverse reactions to food in Germany–a population study. Allergy, 59(3), 338-345.