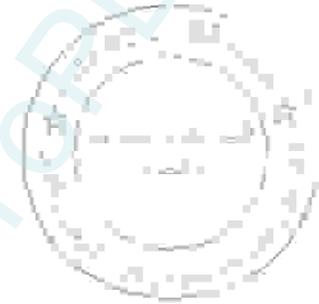


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

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

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



## Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire: Immunologie approfondie

---

**Thème : Contribution à l'étude des allergies aux pollens**

---

Présenté par : GHARNOUG Manel

SAADNA Besma

Devant le jury composé de :

Président : Mme.ZERGUINE Karima (M.C)  
Examineur : Mme. AYAD Hayet (M.A)  
Examineur : Mme. BOUKAMARA Hanene (M.A)  
Encadreur : Mme BENDJEDDOU Dalila (Pr)  
Mlle BOUGUENOUN Imene (Doctorante)

Juin 2012

## Remerciement

*Nous remercions Allah, Dieu le Miséricordieux qui nous a éclairé la voie de la science et de la connaissance et par sa grâce on a réussi à achever ce travail.*

*Nous exprimons nos plus vifs remerciements à Madame ZERGINE K., Maître de conférences au département de biologie à l'université de Guelma, pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

*Nous remercions également Mesdames AYAD H. et BOUKAMARA H. Maîtres assistants au département de biologie de nous avoir accordé le privilège de participer à ce jury et d'examiner ce mémoire.*

*Nous tenons, à manifester toute notre reconnaissance à Madame BENDJEDDOU D., Professeur au département de biologie, d'avoir pris la direction et pour l'intérêt qu'elle a su porter à ce modeste travail. Ses conseils avisés et son œil critique ont été très précieux pour structurer et améliorer ce travail.*

*Nos sincères remerciements et notre gratitude vont aussi à Mlle Bouguenoun L., doctorante au département d'écologie et de génie de l'environnement, sa disponibilité, son aide et ses orientations nous ont permis l'aboutissement de ce travail.*

*Nous remercions également Monsieur Zitouni A. Et Madame AOUISSI M., Maîtres assistants au département de biologie, pour leurs aide et leurs conseils judicieux qu'ils nous ont prodigué.*

*Nous associons à nos remerciements, le personnel du laboratoire d'anatomie-pathologie de l'hôpital « Ibn-Zohr » Guelma, du laboratoire Dr. BOUDRAA à El-Hadjar Annaba et les ingénieurs des laboratoires pédagogiques Leïla et Nadjahi qui nous ont fourni de l'aide pour achever notre partie expérimental.*

*Enfin, que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude en particulier les enseignants et les étudiants du département de biologie.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce mémoire à celle qui a veillé à mon chevet et à mon bien être et m'a entouré de tout son amour et son affection, ma mère " Atika ",*

*À mon défunt père " Boudjamaa " que dieu l'accueille dans son vaste paradis,*

*À mes frères " Rostem ", " Marouane ", " Skander " et " Nadjib " pour leur soutien et leur appui ainsi que leur ami " Seyf ",*

*À " Imene " pour son soutien moral et ses encouragements,*

*Enfin à des personnes qui me sont chères : " Manel " " Meriem " " Samiha "  
" Nedjla " " Chahra. Z " " Fadila " " Salma " et " Warda "*

*Basma*

Produced with Scantopdf

## *Dédicaces*

*Je dédie ce mémoire à celle qui m'a donné la vie et qui a veillée sur mon éducation et mon bien être, ma mère "Dalila",*

*A mon père "Bouzid" que je remercierai jamais assez pour son affection, ses conseils et ses encouragements.*

*A ma sœur chérie "Nabila" et mes frères "Aissam", "Hamza" et "Soufian" pour leur présence à mes côtés et son soutien,*

*A "Sandra" et "Radia" qui n'ont pas cessé de m'encourager,*

*A la petite fleur "Nivine" et le petit ange "Firas",*

*A ma meilleure amie Besma*

*Enfin à des personnes qui me sont très chères: Mr. Et Mme "Rahal", ainsi que Selma, Warda, Nanou, Saoussen, Loubna, Nawel, Samra et Harima*

*Manel*

# Sommaire

Produced by ScantOPDF

## Sommaire

**Introduction**.....1

### Partie théorique

#### Chapitre I : Généralité sur les allergies

1.	Historiq
ue.....	2
2. Définition de l'allergie.....	3
3. Classification des réactions allergiques.....	3
3.1. Classification de Gell et Combs.....	3
3.2. Classification actuelle de Johansson.....	5
4. Les types d'allergie selon la classification de Gell et Combs.....	5
4.1. Réaction d'hypersensibilité immédiate.....	5
4.1.1. Phase de sensibilisation.....	6
4.1.2. Phase effectrice.....	7
4.2. Réaction d'hypersensibilité cytotoxique.....	8
4.2.1. Incompatibilité	
rhésus.....	8
4.2.2. Les réactions de	
transfusion.....	10
4.2.3. Les auto-	
antigènes.....	10
4.2.4. Médicament.....	
10	
4.3. Réaction d'hypersensibilité à complexe immun.....	11

4.4. Réaction d'hypersensibilité retardée.....	13
4.4.1. Hypersensibilité de contact.....	15
4.4.2. Hypersensibilité de type tuberculinique.....	16
4.4.3. Hypersensibilité granulomateuse.....	17
5. Les facteurs étiologiques.....	17
5.1. Les facteurs prédisposant.....	17
5.2. Les facteurs favorisants.....	19
5.2.1. Les allergènes.....	19
A) Les pneumallergènes.....	19
B) Les trophallergènes.....	20
C) Allergènes injecté.....	20
D) Allergènes d'objets ou de produits touchés.....	20
5.2.2. Les facteurs environnementaux.....	21
A) La pollution et tabagisme passif.....	21
B) Age.....	21
C) Sexe.....	22
D) Infection.....	22

## Chapitre II : Les pollens

1. Introduction.....	23
2. Définition.....	23
3. Les caractères morphologiques.....	24
3.1. Taille.....	24
3.2. Forme.....	24
3.3. Composition chimique des grains de pollen.....	25
3.3.1. Lipides.....	25

3.3.2. Acides aminés libres.....	26
3.3.3. Les protéines.....	26
3.3.4. Une palette enzymatique.....	26
3.4. La membrane pollinique et sa structure.....	26
3.4.1. L'intine cellulosique.....	27
3.4.2. L'exine.....	27
3.5. Apertures.....	27
4. Les types des pollens.....	28
5. La production pollinique.....	29
6. Variabilité interannuelle.....	29
7. Comment sont surveillés les pollens de l'air ?.....	30
8. Calendriers polliniques.....	31
9. La conservation du pollen.....	33
<b>Chapitre III : Allergie aux pollens</b>	
1. Introduction.....	34
2. Les paramètres liés au pollinose.....	34
2.1. Facteurs liés à la plante et aux fleurs.....	34
2.2. Facteurs liés aux pollens.....	35
2.2.1 Le pouvoir allergisant des pollens.....	35
2.2.2. La teneur en enzymes.....	36
2.2.3. Facteurs liés à l'homme.....	36
3. Mécanisme d'allergie contre les pollens.....	37
3.1. La phase de sensibilisation.....	37
3.1.1. Fixation des anticorps IgE aux récepteursFc des mastocytes, basophiles et éosinophiles.....	37

3.1.2. Rôle des cellules T dans la réponse immunitaire aux pollens.....	39
3.2. La phase effectrice .....	40
3.2.1. Rôle des mastocytes tissulaires dans les réactions allergiques dépendantes de l'IgE.....	41
3.2.2. Activation des mastocytes.....	43
3.2.3. Les éosinophiles et les basophiles.....	44
3.2.4. Accumulation locale des mastocytes et des basophiles.....	46
3.2.5. Dégranulation des mastocytes et des basophiles.....	46
3.2.6. Activation des éosinophiles.....	47
4. Les maladies allergiques liées aux pollens .....	48
4.1. Asthme.....	48
4.1.1. Les différents types d'asthme.....	48
A) L'asthme non allergique .....	48
B) L'asthme médicamenteux .....	49
C) L'asthme allergique .....	49
4.1.2. Contrôle génétique de l'asthme allergique.....	51
4.1.3. La physiopathologie de l'asthme chez l'homme.....	51
4.2. Les rhinites ou rhume de foin.....	55
4.2.1. Les Rhinites aiguës.....	54
4.2.2. Les Rhinites chroniques.....	54
4.3. La relation entre asthme allergique et la rhinite allergique (rhume de foin).....	56
4.4. Mécanismes inflammatoires dans l'asthme et la rhinite allergique.....	56
5. Le diagnostic de l'allergie aux pollens.....	57
5.1. Anamnèse.....	57

5.2. Le test cutané.....	58
5.3. La sérologie.....	58
5.4. L'éosinophilie.....	59

## **Partie expérimentale**

### **Matériel et méthodes**

<b>1. Matériel.....</b>	<b>60</b>
1.1. Matériel biologique.....	60
1.2. Enceinte d'élevage.....	61
1.3. Les conditions d'élevage.....	61
1.4. Les types des pollens utilisés.....	62
<b>2. Méthode.....</b>	<b>63</b>
2.1. Protocole expérimental.....	63
2.2. Le traitement.....	64
2.3. Lavage nasal.....	65
2.4. Prélèvement sanguin.....	65
2.5. Prélèvement des organes.....	66
2.6. Lavage broncho-alvéolaire.....	66
2.7. Les frottis du liquide broncho-alvéolaire et nasal.....	67
2.8. La numération cellulaire.....	67
<b>3. L'interrogatoire.....</b>	<b>68</b>
3.1. Échantillon.....	68
3.2. Méthode.....	68

### **Résultats et discussion**

1. Effet de la sensibilisation par les pollens sur la formule leucocytaire.....	69
---	----

1.1. Variation du taux des globules blancs, des lymphocytes et des neutrophiles.....	69
1.2. Variation du taux des monocytes, des basophiles et des éosinophiles.....	70
1.3. Variation du taux des plaquettes.....	71
2. Effet de la sensibilisation par le pollen sur le nombre des cellules totales du liquide de lavage nasal.....	72
2.1. Numération cellulaire.....	72
2.2. Frottis du liquide nasal.....	72
3. Effet de la sensibilisation par le pollen sur le nombre des cellules totales de liquide broncho-alvéolaire.....	73
3.1. Numération cellulaire.....	73
3.2. Frottis du liquide broncho-alvéolaire.....	74
4. Effet de la sensibilisation par les pollens sur le poids des poumons.....	75
5. Effet de la sensibilisation par les pollens sur du poids de la rate.....	78
6. Analyse des résultats de l'interrogatoire.....	78
6.1. Prévalence (Age et Sexe).....	79
6.1.1. Sexe.....	80
6.1.2. Age.....	80
6.2. L'âge du début de l'allergie.....	81
6.3. Période des manifestations.....	82
6.4. Durée des manifestations.....	82
6.5. Les antécédents familiaux.....	83
6.6. Les tests cutanés et les pollens allergisants.....	84
<b>Conclusion.....</b>	<b>85</b>

**Résumé**

**Abstract**

**ملخص**

**Références bibliographique**

**Annexes**

Produced with ScanTOPDF

# Liste des abréviations

Produced by ScantOPDF

**Liste des abréviations**

<b>Ac</b>	Anticorps
<b>ADAM</b>	A Disintegrin And Metalloprotease
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ADCC</b>	Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity
<b>Ag</b>	Antigène
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>BCR</b>	B cell receptor
<b>CAST</b>	Cellular antigen stimulation test
<b>CMH I</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité de type I
<b>CMH II</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité de type II
<b>CPA</b>	Cellule présentatrice d'antigène
<b>DAG</b>	Diacylglycérol
<b>ECP</b>	Eosinophil Cationic Protein
<b>IgE</b>	Immunoglobuline E
<b>IgG</b>	Immunoglobuline G
<b>E</b>	Lot traité au pollen de l'Eucalyptus
<b>eNO</b>	Exhaled nitric oxid.
<b>EPO</b>	Eosinophil Peroxidase
<b>ERK</b>	Extracellular receptor activated kinase
<b>HES</b>	Hemalaïne Eosine Saffran
<b>HS</b>	Hypersensibilité
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
<b>GTP</b>	Guanosine triphosphate
<b>FNS</b>	Formule numérique sanguine

<b>HLA</b>	Human leucocyte antigen
<b>ICAM1</b>	Cell adhesion molecule-1
<b>IgE</b>	Immunoglobuline E
<b>IgG</b>	Immunoglobuline G
<b>IL-4</b>	Interleukine 4
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interféron- $\gamma$
<b>IP3</b>	Inositol triphosphate
<b>ITAM</b>	Immunoreceptor-based tyrosine activation motif
<b>ITS</b>	Immunothérapie spécifique
<b>LBA</b>	Lavage broncho alvéolaire
<b>LB</b>	Lymphocyte B
<b>LN</b>	Lavage nasal
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>MAPK</b>	Mitogen activated protein kinase
<b>MBP</b>	Major Basic Protein
<b>MIP</b>	Macrophage Inflammatory Protein
<b>M</b>	Mycobacterium
<b>NK</b>	Cellules tueuses naturelles (Natural Killer)
<b>NKT</b>	Lymphocyte T NK
<b>NO</b>	Oxyde nitrique
<b>P</b>	Lot traité au pollen du Pin
<b>PBS</b>	Phosphate buffer saline
<b>PLA2</b>	Phospholipase A2
<b>PKC</b>	Protéine kinase

<b>RA</b>	Rhinite allergique
<b>RANTES</b>	Regulated on Activation and Normal T cell Expressed and Secreted
<b>RhD</b>	Antigène du rhésus D
<b>SCF</b>	Stem cell factor
<b>SI</b>	Système immunitaire
<b>SIDA</b>	Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>T</b>	Témoin
<b>T CD4 ou T4</b>	Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire)
<b>T CD8 ou T8</b>	Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique)
<b>Th</b>	Lymphocyte T auxiliaires ou T helper
<b>Th1 / Th2</b>	Lymphocyte T auxiliaires de type 1 ou 2, produisant des cytokines de type 1 (IL-2, TNF, IFN-g) ou de type 2 (IL-4, IL-6, IL-10)
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Facteur de nécrose tumorale $\alpha$ (tumor necrosis factor $\alpha$ )
<b>VLA</b>	Very late antigen

Produced with Scantopdf

# *Introduction*

Produced by ScantOPDF

## **Introduction générale**

L'allergie correspond à un fonctionnement anormal du système immunitaire. Elle peut toucher différents territoires ; respiratoire, oculaire, cutané, digestif, ou entraîner des manifestations systémiques. En d'autre terme c'est une réaction exagérée et nocive de l'organisme envers une substance non infectieuse présente dans l'environnement appelée également « allergène ».

L'allergie respiratoire est le résultat d'une réaction excessive du système immunitaire vis-à-vis des allergènes inhalés (pollen, poussières, acariens et moisissures) considérés à tort comme des agresseurs. Aujourd'hui, le pollen présent dans l'air constitue une problématique grandissante du fait de leur incidence sur le risque allergique pour la population.

Le pollen est l'élément reproducteur mâle des plantes, il est invisible à l'œil nu. Plus un pollen est petit, plus il est léger, plus il restera longtemps dans l'air et pourra pénétrer dans les voies respiratoires. Le risque d'exposition allergique dépend également de la quantité du pollen émise dans l'air par la plante. Il est donc important de connaître les périodes de pollinisation de cette dernière.

En effet, les manifestations les plus classiques des allergies au pollen sont : le rhume de foin et l'asthme allergique.

Afin d'améliorer nos connaissances des allergies au pollen, nous nous sommes intéressées à l'étude de l'effet du pollen du pin et d'eucalyptus sur le système immunitaire et avons essayé de comparer nos résultats avec ceux des études antérieures.

Ce travail est divisé en deux parties:

La première partie théorique consiste à expliquer les différents types d'hypersensibilités et leurs mécanismes, à décrire les pollens et leurs propriétés et à expliquer les effets du pollen chez les sujets allergiques.

La deuxième partie expérimentale décrit le matériel utilisé, les méthodes suivies et enfin cette partie est terminée par la présentation et la discussion des résultats obtenus.

## Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Classification actuelle des réactions allergiques	05
2	L'hypersensibilité de type I	06
3	La phase de sensibilisation.	07
4	La phase effectrice	08
5	Caractéristiques de l'HS de type II	08
6	Maladie hémolytique du nouveau-né	09
7	Test direct des antiglobulines.	10
8	Réactions induites par des médicaments contre les cellules sanguines	11
9	Dépôt des complexes immuns	12
10	La réaction inflammatoire suite au dépôt local de complexes immuns dans les tissus (HS III).	12
11	Réaction localisée d'Arthus	13
12	L'hypersensibilité de type IV	14
13	Réaction d'une hypersensibilité de contact	16
14	L'hypersensibilité de type tuberculinique	17
15	Les allergènes qui provoquent les réactions d'hypersensibilité	21
16	La répartition des allergies alimentaire selon l'âge	22

17	Etamine et pollen de la menthe	23
18	Coupe d'une anthère	24
19	Orientation des grains de pollen dans la tétrade	25
20	Formes générales des grains	25
21	La structure de la membrane pollinique	26
22	Les grains de pollen et de leurs apertures	27
23	La pollinisation entomophile	28
24	La pollinisation anémophile	28
25	Appareil de capture du pollen dans l'air	30
26	Capteur Hirst	31
27	Capteur Lanzoni	31
28	Capteur Cour	31
29	Évolution du nombre de grain de pollen selon le mode de pollinisation dans la région de Guelma	33
30	La fixation de l'IgE à son récepteur FcεRI	38
31	Le pontage par l'allergène et l'IgE	38
32	La sensibilisation au pollen	39
33	Différenciation des cellules T durant une réponse à un allergène inhalé	40

34	Signalisation intracellulaire via le FcεRI aboutissant à la sécrétion des cytokines	44
35	Dégranulation des mastocytes et libération des médiateurs inflammatoires	47
36	Mécanisme de l'allergie contre les pollens	48
37	La sensibilisation aux pollens dans les voies respiratoires d'un asthmatique	50
38	Distribution tissulaire des cellules NKT	53
39	Lecture des pricks- test	58
40	Matériel biologique (souris blanches).	60
41	La cage des souris.	61
42	Les conditions de l'élevage	61
43	Le pin.	62
44	L'eucalyptus.	63
45	Schéma représentatif du protocole expérimental.	64
46	Lavage nasal.	65
47	Sacrifice de la souris.	65
48	Prélèvement des poumons.	66

49	Lavage broncho-alvéolaire.	66
50	Les tubes de polycarbonate.	66
51	Variation du taux des globules blancs, des lymphocytes et des neutrophiles.	69
52	Variation de nombre des monocytes, des basophiles et des éosinophiles.	70
53	Variation de nombre des plaquettes.	71
54	Variation du nombre des cellules du liquide nasal.	72
55	Frottis du liquide nasal chez les souris témoins et les traitées.	73
56	Variation du nombre des cellules de liquide broncho-alvéolaire	73
57	Frottis du liquide broncho-alvéolaire chez les souris témoins et les traitées.	74
58	Variation du poids des poumons témoins et sensibilisés.	75
59	L'inflammation des poumons des sujets sensibilisés	75
60	Coupe histologique des poumons des souris témoins et traitées.	77
61	Variation du poids de la rate des souris témoins et sensibilisées	78
62	Variation du nombre des sujets allergiques selon le sexe.	80
63	Variation du nombre des sujets allergiques selon l'âge.	81

64	Variation de début de l'allergie selon l'âge.	81
65	Fréquence mensuelle des manifestations de l'allergie au pollen.	82
66	Durée de l'allergie.	83
67	Variation de présence des antécédents familiaux.	83
68	Variation du nombre des sujets allergisants selon le type de pollen.	84

Produced with ScanTopDF

# Liste des tableaux

Produced by ScantOPDF

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Classification de l'hypersensibilité, d'après Gell et Coombs	<b>04</b>
<b>02</b>	Comparaison des caractéristiques des trois formes d'hypersensibilité de type IV	<b>15</b>
<b>03</b>	Classification des plantes selon le pouvoir allergisant de leur pollen	<b>36</b>
<b>04</b>	Molécules libérées par les mastocytes à la suite de la stimulation par l'allergène se liant à IgE	<b>42</b>
<b>05</b>	Les protéines toxiques, les cytokines et les médiateurs inflammatoires sécrétés par les éosinophiles activés	<b>45</b>
<b>06</b>	Contenu d'une anamnèse allergologique	<b>57</b>
<b>07</b>	Les résultats de l'interrogatoire	<b>79</b>
<b>08</b>	Le pourcentage des sujets présentant une allergie au pollen	<b>80</b>

# Partie théorique

Produced by ScantOPDF

# Chapitre I

Produced by ScantOPDF

## 1. Historique

« Vieux comme le monde », est une expression populaire que l'on pourrait utiliser pour les phénomènes d'allergie. En effet, le premier allergique connu aurait été Ménes, allergique au venin d'Hyménoptère, il serait mort à la suite d'une piqûre de guêpe. Des personnages célèbres, tels qu'Hippocrate (cinquième siècle avant JC.) et Galen (second siècle après JC.) ont reconnu que le lait de vache ou de chèvre pouvait causer des troubles digestifs et de l'urticaire (Mondoulet, 2005). Ils marqueront ainsi l'histoire de l'allergie. Mais il a fallu attendre le début du 20<sup>ème</sup> siècle pour que le phénomène d'anaphylaxie soit décrit et que l'allergie soit clairement définie. En effet, en 1902, les Français Richet et Portier décrivent l'induction expérimentale d'une hypersensibilité fatale chez le chien. Leurs expériences portent sur l'administration successive à un chien de doses non toxiques de venin d'anémones de mer dans un but de désensibilisation préventive. Cependant, lors de l'injection d'une faible dose de poison, l'animal supporte bien l'agression mais quelques semaines plus tard, lors de la réinjection de la même dose de poison et contrairement aux prévisions, l'animal réagit violemment et meurt. Pour ce phénomène reproductible, ils proposent alors le terme d'anaphylaxie, dérivé des mots grecs « ana » pour contraire et « phylaxis » pour protection (Mondoulet, 2005).

Dès 1906, le terme « allergie » a été défini par Von Pirquet comme « une altération de la capacité de l'organisme de réagir à une substance étrangère ». Cette définition est extrêmement large et inclut toutes les réactions immunologiques.

L'allergie est actuellement définie de manière plus restreinte comme « une maladie consécutive à une réponse du système immunitaire à un antigène inoffensif ». Il ne faut pas la confondre avec des réactions toxiques, ni avec des réactions non toxiques mais également non immunologiques (intolérances alimentaires dont l'exemple est l'intolérance au lactose) d'origine pharmacologique, enzymatique ou psychosomatique (Mondoulet, 2005).

En 1912, C. Prausnitz et H. Küstner firent une expérience restée célèbre : C. Prausnitz, non allergique au poisson, s'est injecté dans la peau le sérum de H. Küstner, allergique au poisson. Ils ont alors montré qu'une injection d'extrait de poisson au même site provoquait l'apparition d'une réaction allergique cutanée, une papule érythémateuse, appelée réaction de Prausnitz-Küstner. Cette expérience leur permit de démontrer que trois paramètres sont importants dans l'allergie : la spécificité envers l'allergène, l'existence de facteurs présents

dans le sérum du patient allergique préexposé à l'allergène (les réagines) et des acteurs tissulaires présents chez tous les individus (Espinosa et Chillet, 2010).

En 1963, Classification des réactions d'hypersensibilité (HS) par Gell et Coombs en quatre types (Mondoulet, 2005).

En 1965-66, Le couple Ishizaka découvre l'IgE à partir de sérums hyperimmunisés (Mondoulet, 2005).

## 2. Définition de l'allergie

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

En d'autre terme c'est une réaction anormale, inadaptée, exagérée et excessive du système immunitaire de l'organisme, consécutive à un contact avec une substance étrangère à l'organisme, « l'allergène ». Il s'agit de substances qui sont habituellement bien tolérées, mais considérées à tort comme dangereuses par nos cellule (Galli *et al.*, 2008).

En constituant une des classes de réponses immunitaires, l'allergie est également appelée hypersensibilité, car une substance tout à fait inoffensive pour certains peut provoquer une réaction allergique chez une personne sensibilisée et qui peut même induire des lésions tissulaires, causant ainsi de graves maladies (Galli *et al.*, 2008).

## 3. Classification des réactions allergiques

### 3.1. Classification de Gell et Combs

En 1963, Gell et Coombs ont distingué quatre types d'hypersensibilité (HS) en se basant sur les symptômes de ces manifestations et les quelques mécanismes immunitaires connus à l'époque (Tableau1) (Espinosa et Chillet, 2010).

**Tableau 1** : Classification de l'hypersensibilité, d'après Gell et Coombs

(Espinosa et Chillet, 2010).

HS	Effecteur	Mécanisme	Dommages tissulaires	Fonction initiale détournée
<b>HS type I ou immédiate (0 à 4h).</b>	IgE	Activation des mastocytes, éosinophiles et basophiles.	Inflammation, œdème, bronchoconstriction, dégradation de la matrice extracellulaire et urticaire.	Lutte contre les parasites eucaryotes, notamment pluricellulaires (ex : vers)
<b>HS type II cytotoxique (4 à 8h).</b>	IgG IgM	Cytotoxicité dépendante des Ac (ADCC), activation du complément.	Lyse de cellules ou tissus particuliers.	Lutte contre des microorganismes extracellulaires par activation du complément et opsonisation.
<b>HS type III complexe immun (8 à 12h).</b>	IgG IgM	Dépôts de complexes immuns, action des neutrophiles.	Arthrites, glomérulonéphrites.	Neutralisation des particules virales et des antigènes microbiens solubles (ex : toxines)
<b>HS type IV ou retardée (24 à 48h)</b>	LTh1	Activation de l'immunité adaptative à médiation cellulaire (LTh1, LTe, Macrophage).	Inflammation, destruction de cellule ou tissus.	Réponse contre des pathogènes intracellulaires (motifs moléculaires associés aux pathogènes de type I).

### 3.2. Classification actuelle de Johansson

Une nouvelle nomenclature proposée par un groupe international d'experts précis, aux vues des données immunologiques récentes (Figure 1) (Johansson *et al.*, 2004).

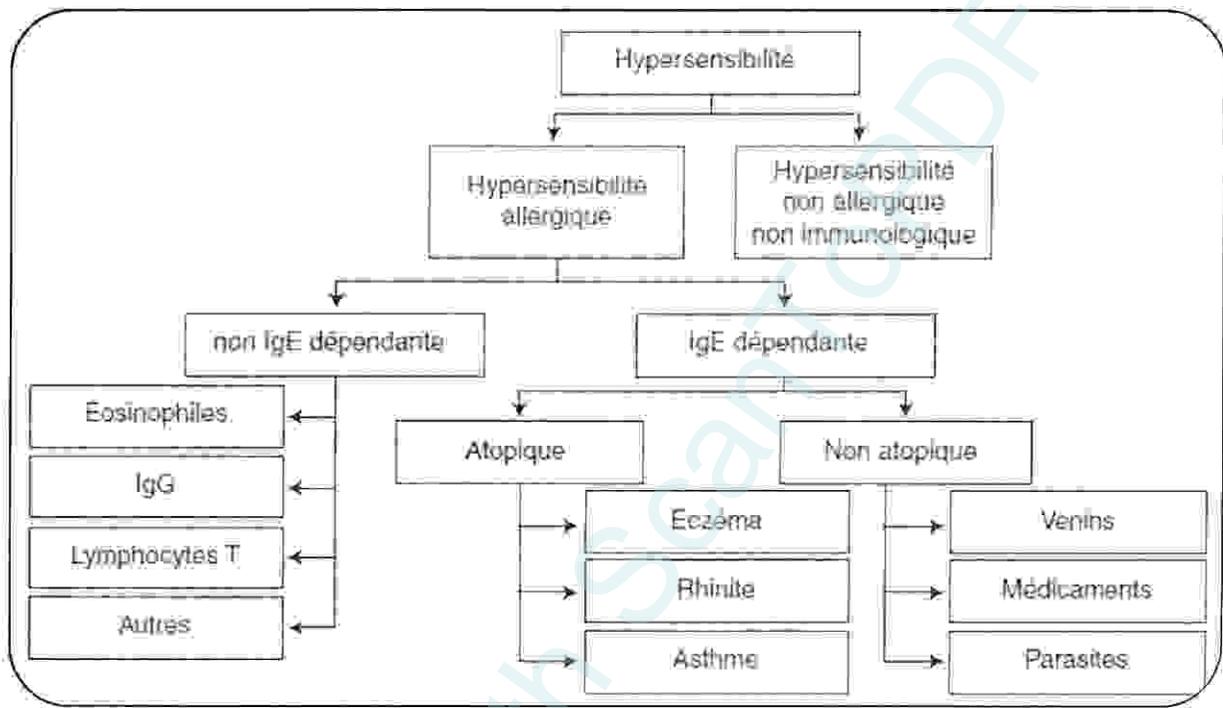


Figure 1 : Classification actuelle des réactions allergiques (Johansson *et al.*, 2004).

### 4. Les types d'allergie selon la classification de Gell et Combs

Ces réactions classées en quatre types I, II et III dépendent des anticorps, seuls ou avec le complément, et parce qu'elles sont évidentes en quelques minutes, ces réactions sont appelées hypersensibilité immédiate. Le type IV est médié par les cellules T et par les cytokines qu'elles produisent lorsqu'elles sont activées. Comme cette réponse prend au moins un jour pour se développer, elle est appelée hypersensibilité retardée (Parham, 2003).

#### 4.1. Réaction d'hypersensibilité immédiate

Ensemble de phénomènes résultant de l'interaction d'un antigène avec des anticorps fixés sur les mastocytes, granulocytes basophiles et macrophages (surtout les immunoglobulines E) (Figure 2). Cela provoque la libération de médiateurs chimiques responsables soit des réactions importantes et brutales (choc anaphylactique), soit de réactions

moins graves et plus localisées, plus ou moins chroniques, chez les individus prédisposés (réactions anaphylactiques localisées) (Parham, 2003).

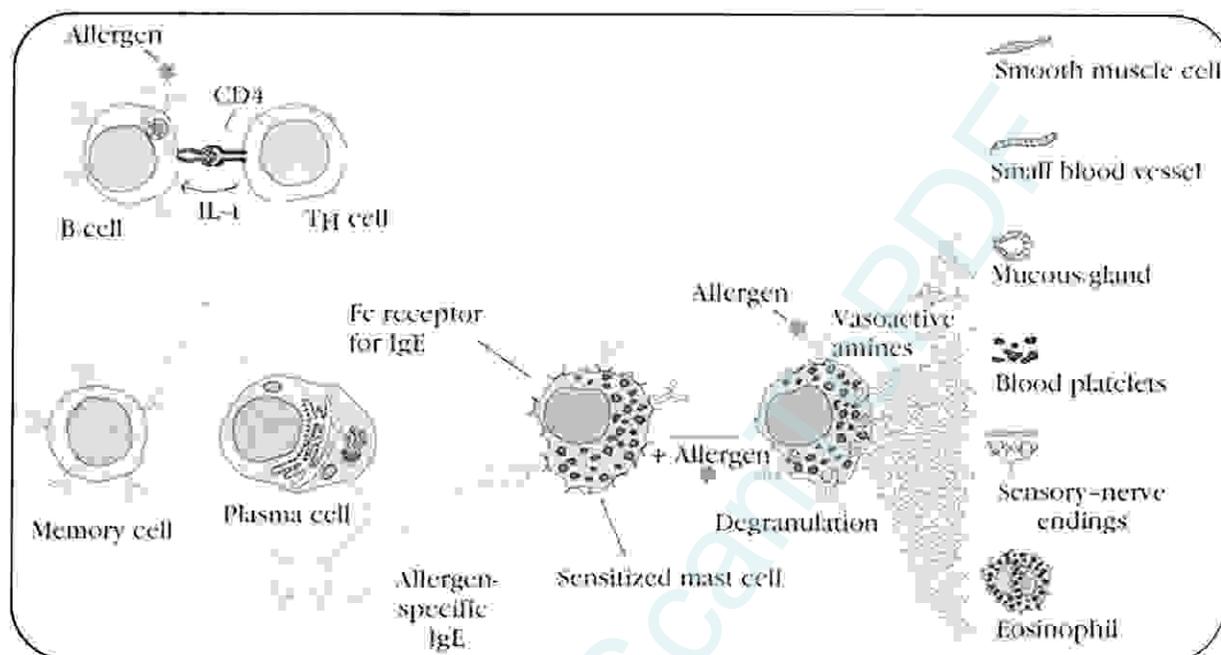


Figure 2 : Hypersensibilité de type I (Kuby et Goldsby, 1997).

Le mécanisme de la réaction allergique immédiate IgE-dépendante s'effectue classiquement en deux étapes : une phase de sensibilisation suivie de la réaction allergique proprement dite.

#### 4.1.1. Phase de sensibilisation

Le premier contact de l'antigène avec le système immunitaire conduit à la production d'IgE spécifiques. Les contacts répétés avec l'antigène peuvent provoquer une inflammation chronique. Celle-ci se traduit par un grand nombre de cellules de l'immunité au niveau de l'organe touché, mais également par un remodelage tissulaire pouvant affecter les fonctions de l'organe (Galli *et al.*, 2008).

La production des IgE responsables de la plupart des réactions allergiques est favorisée lorsque le système immunitaire est sensibilisé par de petites quantités d'antigène (Ag) et lorsque la cytokine IL-4 (probablement venant des mastocytes) est présente au moment de la présentation de l'antigène aux cellules T CD4 naïves. Dans ces circonstances, les cellules TCD4 s'orientent vers une réponse TH<sub>2</sub> ce qui aboutit à une sécrétion accrue d'IL-4 et

d'autres cytokines qui engagent les cellules B à commuter l'isotope de leurs immunoglobulines en IgE (Figure 3) (Parham, 2003).

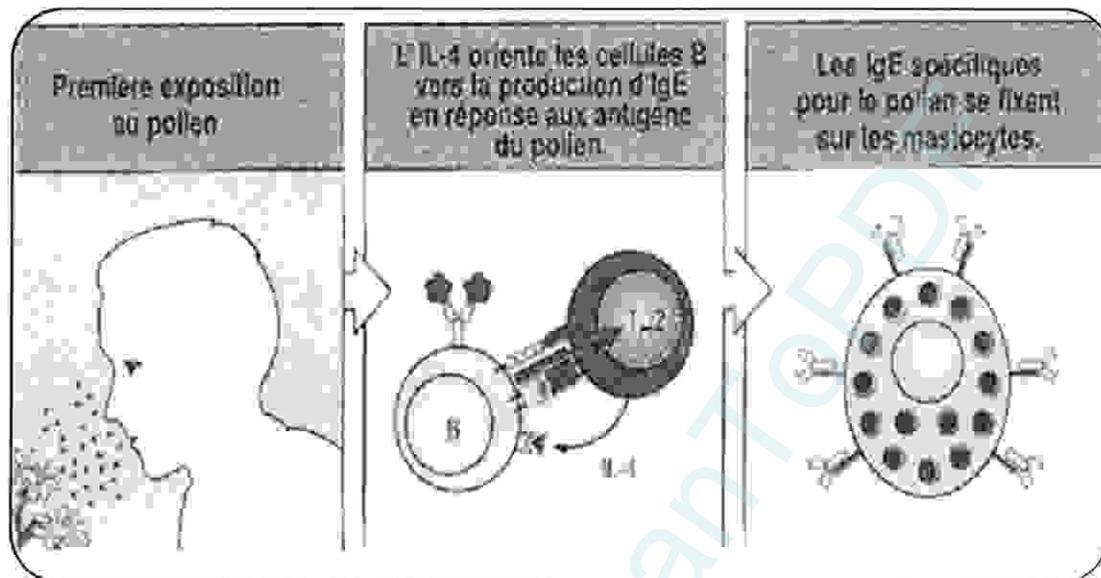


Figure 3 : La phase de sensibilisation (Janeway, 2003).

#### 4.1.2. Phase effectrice (dégranulation du mastocyte)

Les anticorps IgE spécifiques produits après le contact précédent avec un allergène diffusent à travers le corps et entrent en contact avec les mastocytes. Ces cellules possèdent des récepteurs à haute affinité pour la région Fc de l'IgE et donc se lient à ces anticorps. Cela ne produit aucun effet sur les mastocytes jusqu'à ce que l'antigène spécifique entre en contact avec les mastocytes portant les IgE en quantité suffisante pour une liaison croisée avec les anticorps sur la surface cellulaire. Quand deux récepteurs IgE sont pontés (interconnexion) par l'allergène en cause, la transduction du signal qui passe par la chaîne gamma du récepteur conduit à l'afflux de calcium qui induit la dégranulation et la synthèse de médiateurs inflammatoires néoformés. Le pontage des anticorps IgE sur les récepteurs Fc est le mécanisme principal conduisant à la libération des médiateurs des basophiles et des mastocytes. Cependant la dégranulation peut être obtenue par d'autres agents qui réagissent sur d'autres récepteurs de la surface cellulaire (ex : des médicaments comme la codéine ou la morphine, un antibiotique comme la vancomycine et des produits de contraste utilisés en radiographie rénale) (Figure 4) (Janeway, 2003).

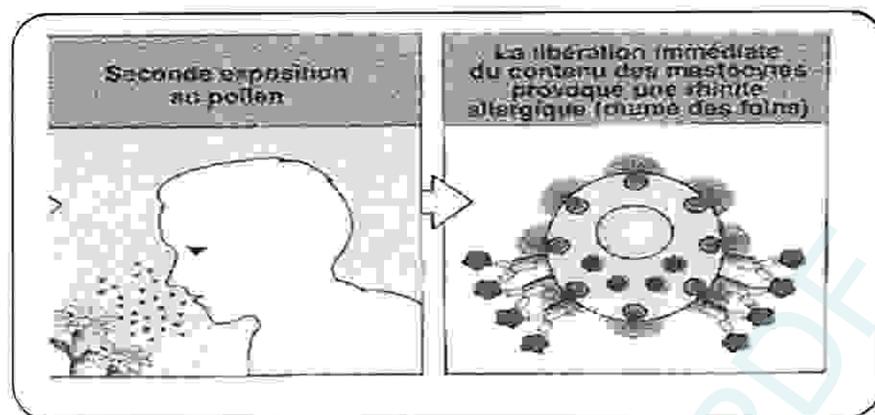


Figure 4 : La phase effectrice (Janeway, 2003).

#### 4.2. Réaction d'hypersensibilité cytotoxique

Celle-ci est dite cytotoxique ou cytolytique. Dans ces réactions immunes, les anticorps sont libres dans le sérum alors que l'antigène est fixé à la surface de certaines cellules ou est un composant de la membrane cellulaire elle-même. Quand les anticorps réagissent avec l'antigène, il se produit une activation du complément qui aboutit à la détérioration de la cellule et même, à sa lyse ou l'activation des cellules NK (Figure 5) (Parham, 2003).

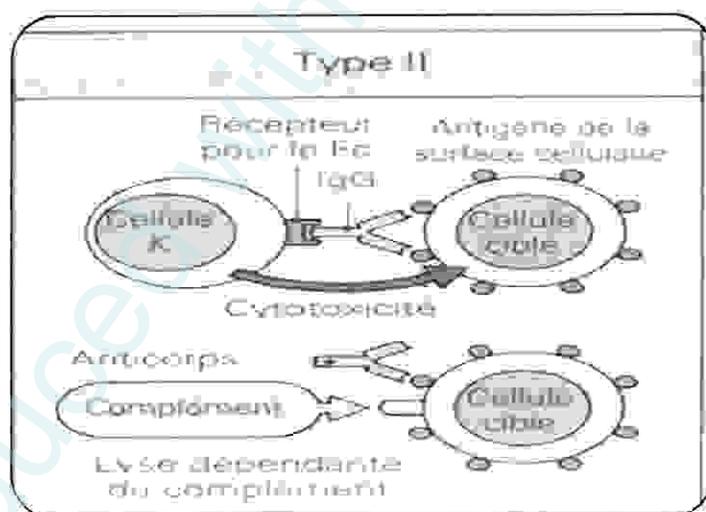


Figure 5 : Caractéristiques de l'HS de type II (Roitt *et al.*, 2002).

##### 4.2.1. Incompatibilité rhésus (maladie hémolytique du nouveau-né ou prophylaxie rhésus)

L'antigène du rhésus D (RhD) est porté par les érythrocytes. Les enfants nés de mères à RhD<sup>-</sup> peuvent exprimer le RhD<sup>+</sup> sur leurs érythrocytes. Habituellement au moment de l'accouchement, les érythrocytes RhD<sup>+</sup> de l'enfant entrent en contact avec le système

immunitaire de la mère. Certains passeront à travers le placenta alors que la plupart sont libérés dans la circulation maternelle durant la chute du placenta. Puisque le RhD+ n'est pas présent chez la mère, le système immunitaire de celle-ci réagira contre lui comme un antigène étranger et produira des anticorps anti-Rh de classe IgG. Cela ne cause pas de problème au cours de la première grossesse mais lors des grossesses ultérieure, de petites quantités des érythrocytes passant à travers le placenta stimulent une réponse mémoire conduisant à la production d'anticorps anti-RhD+ spécifique. Les anticorps IgG traversent le placenta et se lient aux érythrocytes fœtaux conduisant à leur opsonisation et lyse. Cela conduit à une anémie hémolytique du nouveau-né. Si à la fin de chaque grossesse avec un fœtus RhD+ on injecte immédiatement après l'accouchement (maximum 72 heures) aux mères RhD- des anticorps anti-RhD+ éliminent les globules rouges RhD+ fœtaux de la circulation sanguine de la mère prévenant ainsi l'immunisation (Figure 6) (Bumester *et al.*, 2002).

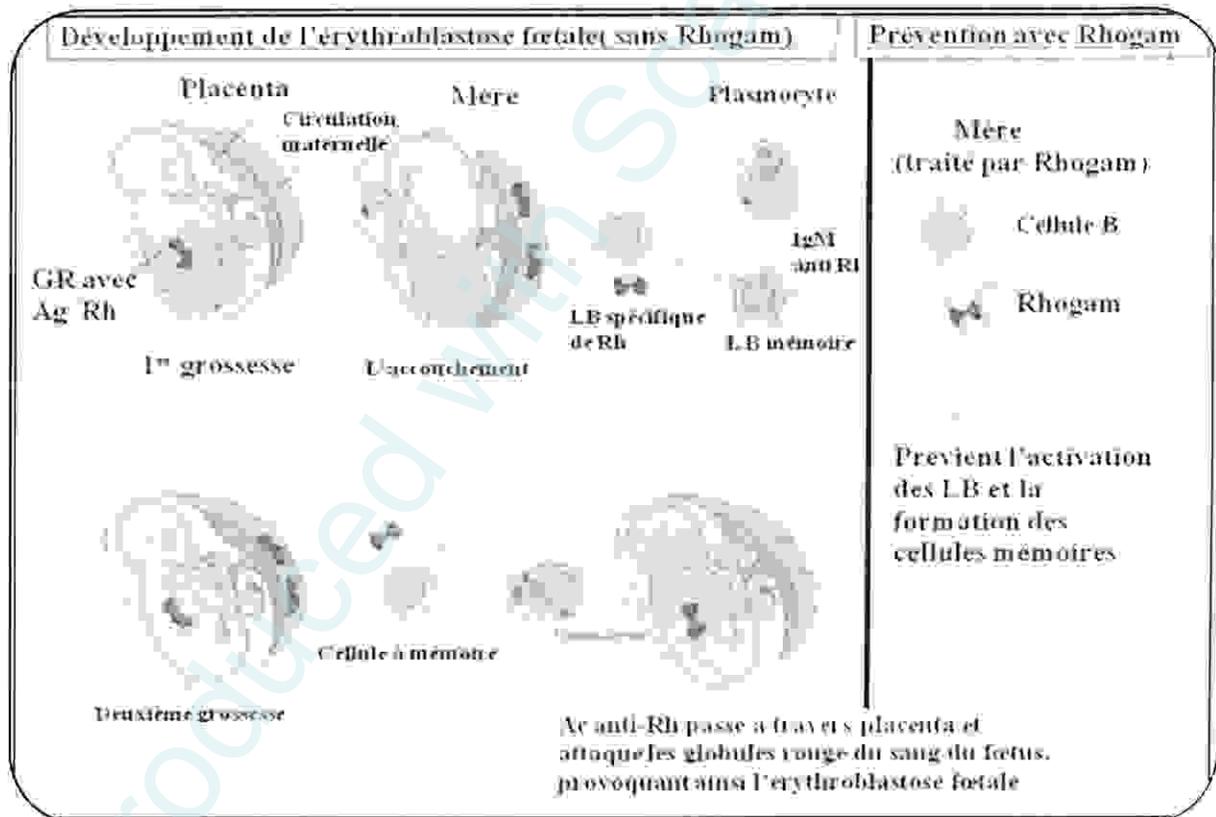


Figure 6 : Maladie hémolytique du nouveau-né (Kuby et Goldsby, 1997).

#### 4.2.2. Les réaction de transfusion

Les principaux antigènes A et B des groupes sanguins sont exprimés à la surface des érythrocytes et nous possédons aussi des anticorps naturels (principalement des IgM : isohémagglutinine) à ces antigènes. Il est très important de connaître le groupage des donneurs et des receveurs avant chaque transfusion. Cependant des accidents peuvent survenir occasionnellement lorsqu'on administre au receveur le sang pour lequel il a des isohémagglutinine réactives ; cela peut conduire à une réaction transfusionnelle qui se manifeste une hémolyse massive intra vasculaire médiée par le complément menaçant la vie (Figure 7) (Parham, 2003).

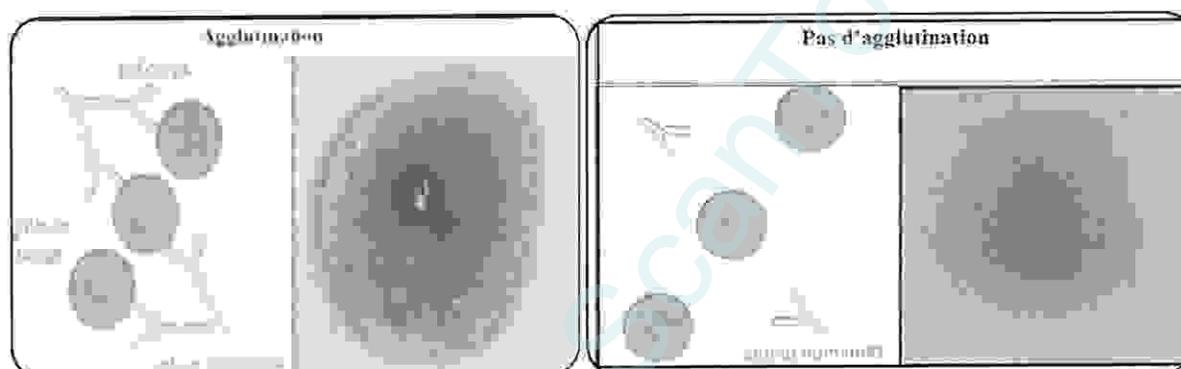


Figure 7 : Test direct des anti-globulines (Kuby et goldsby, 1997).

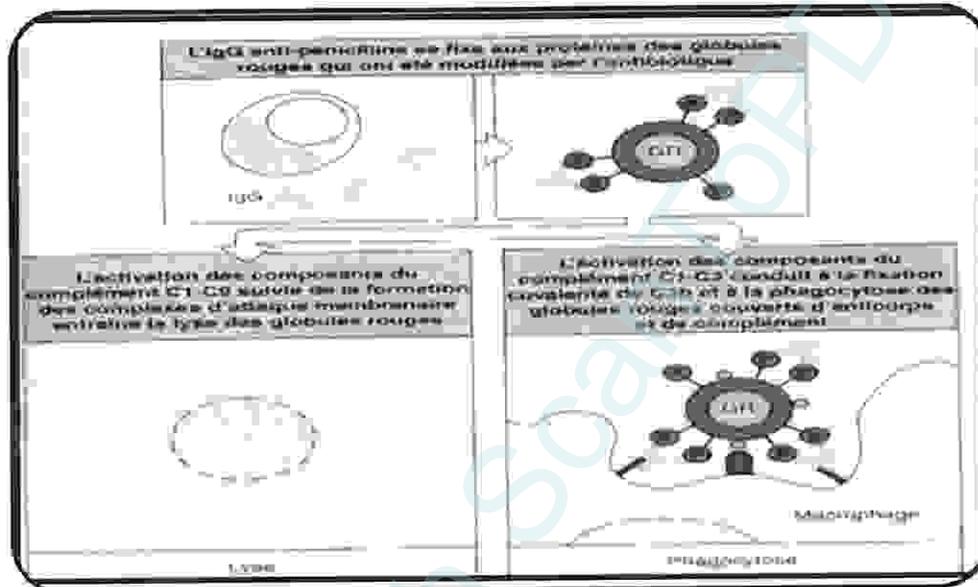
#### 4.2.3. Les auto-antigènes

Les anticorps peuvent être produits contre les antigènes du soi lorsqu'une rupture de la tolérance au soi survient. Ces auto-anticorps peuvent être à l'origine de réactions altérant le tissu. Dans le syndrome de Goodpasture, les auto-anticorps anti membrane basales du poumon et du rein provoquent l'inflammation et une hémorragie au site de liaison de l'anticorps. Les anticorps du récepteur de l'acétylcholine causant la perte des récepteurs réduisant la conduction de l'influx nerveux à travers la jonction neuromusculaire (myasthénie grave). Les anticorps anti-érythrocytes conduisent à des anémies hémolytiques auto-immunes. (Booth *et al.*, 2007).

#### 4.2.4. Médicament

Certains médicaments sont des molécules chimiquement actives se fixent à certains composants de la surface des érythrocytes ou des plaquettes et créent des nouveaux épitopes vis-à-vis desquels le système immunitaire n'est pas tolérant. Ces épitopes stimulent la production d'anticorps IgM et IgG spécifiques des conjugués formés par les médicaments et

les composants de la surface cellulaire. Exemple : les globules rouges modifiés par la pénicilline se couvrent du composant C3b du complément à la suite de l'activation du complément par l'infection bactérienne pour laquelle l'antibiotique a été donné. Ceci facilite leur phagocytose par les macrophages via les récepteurs du complément (Figure 8) (Booth *et al.*, 2007).



**Figure 8 :** Réactions induites par des médicaments contre les cellules sanguines (Booth *et al.*, 2007).

#### 4.3. Réaction d'hypersensibilité à complexe immun

Dans la plupart du temps, les complexes immuns (protéines solubles et leurs anticorps IgG de haute affinité) sont éliminés sans aucune lésion tissulaire. Cependant lorsqu'il y a une grande quantité de complexes immuns qui persistent dans les tissus, ils peuvent causer des altérations localisées (dépôt localisé de complexes immuns) dans les tissus : parois de petits vaisseaux sanguins, reins, poumons, et articulation (réaction d'Arthus) et qui se traduisent sous forme de plaques érythémateuses et indurées ou systémiques.

Les antigènes conduisant à ce type d'hypersensibilité peuvent être des antigènes microbiens, des auto-antigènes ou des corps étrangers de sérum. La pathologie des réactions d'hypersensibilité de type III dépend des sites de dépôt des complexes immuns (Figure 9) (Roitt *et al.*, 2002).

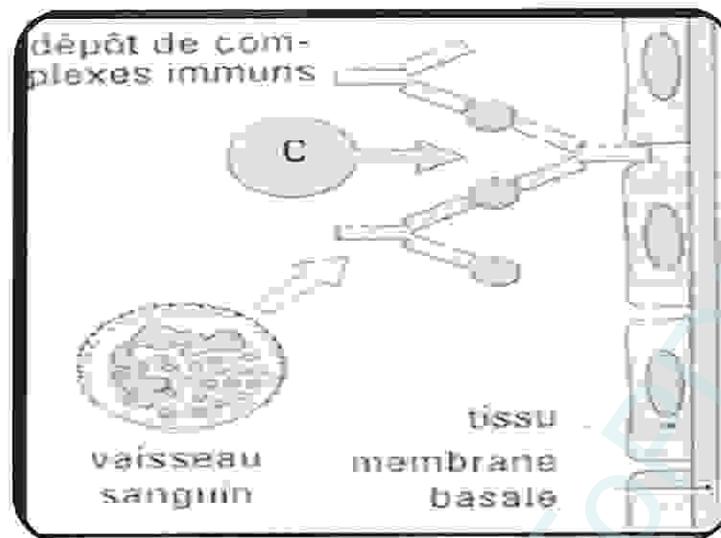


Figure 9 : Dépôt des complexes immunes (Roittet *al.*, 2002).

Les complexes les plus grands fixent le complément efficacement et sont facilement phagocytés et éliminés de la circulation. Les complexes immuns plus petits fixent moins bien le complément ; ils ont tendance à circuler dans le sang et à se déposer sur les parois des vaisseaux sanguins. Lorsque ces complexes s’y accumulent, ils deviennent capables de fixer le complément et de déclencher des réactions inflammatoires entraînant des lésions tissulaires à la suite de leur interaction avec les récepteurs Fc et les récepteurs du complément des leucocytes circulants. L’activation du complément produit des composants C3a et C5 (Figure 10) (Parham, 2003).

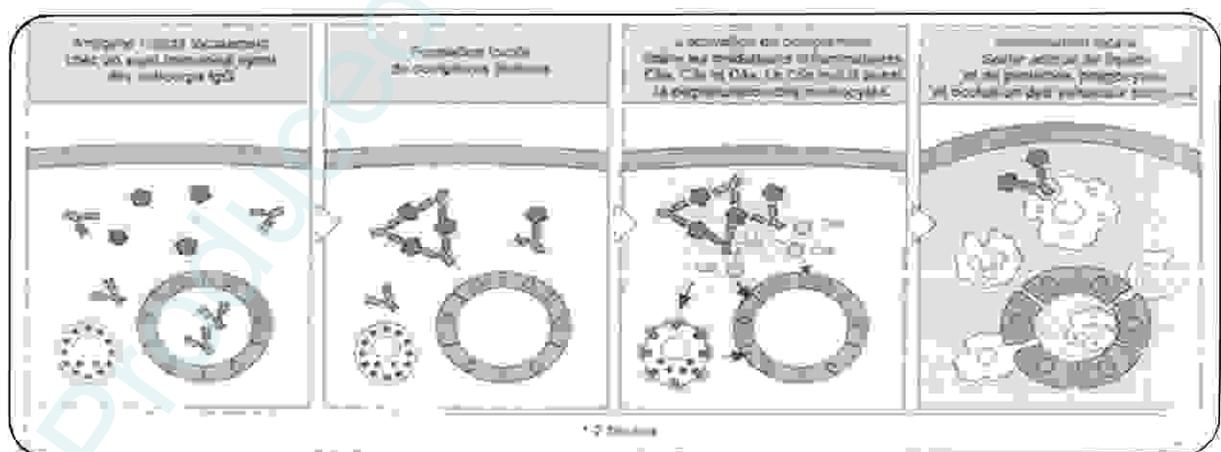
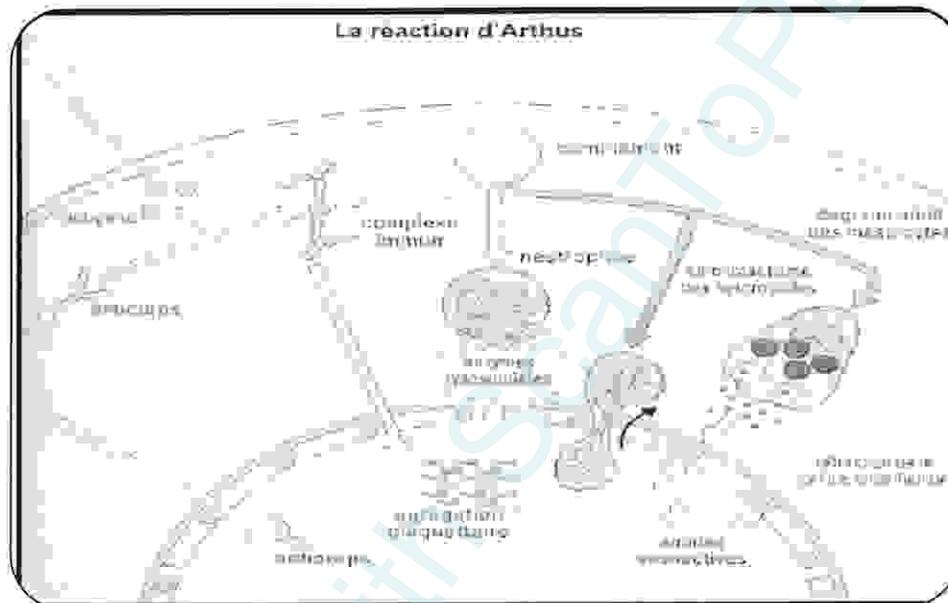


Figure 10 : La réaction inflammatoire suite au dépôt local de complexe immun dans les tissus (HS III) (Janeway, 2003).

Le C3b stimule la libération d’histamine par les mastocytes, ce qui cause de l’urticaire, tandis que le second recrute les cellules inflammatoires dans le site concerné (réaction

d'Athrus) (**Figure 11**). Les plaquettes s'accumulent autour du site du dépôt des complexes immuns, des caillots se forment, les parois vasculaires sont endommagées et les hémorragies cutanées apparaissent. Les complexes immuns peuvent aussi être responsables de plusieurs effets systémiques tels que la fièvre, l'asthénie, la vascularité (augmentation du débit sanguin et de la perméabilité capillaires), l'arthrite et l'œdème ainsi que la glomérulonéphrite (**Parham, 2003**).

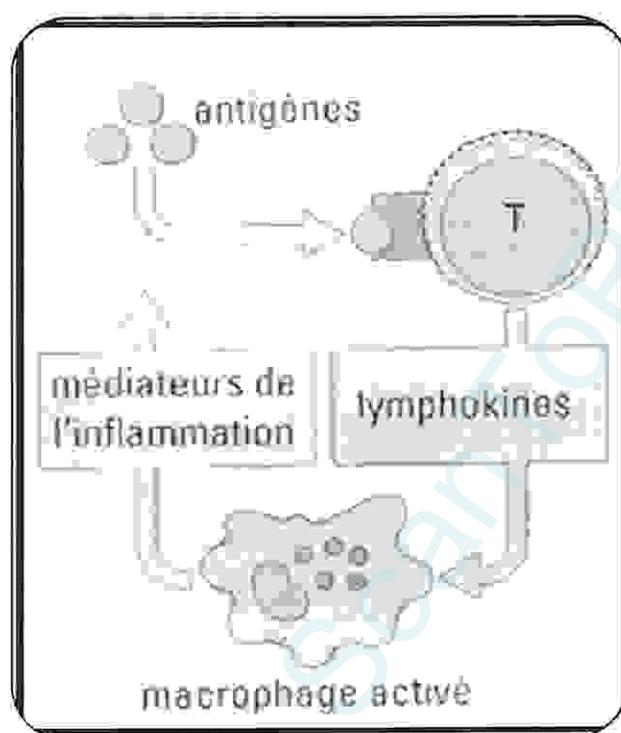


**Figure 11:** Réaction localisée d'Arthus (**Kuby et Goldsby, 1997**).

#### 4.4. Réaction d'hypersensibilité retardée

L'hypersensibilité de type VI ou hypersensibilité retardée désigne un ensemble de réactions qui prennent plus de 12 heures pour se développer et qui mettent en jeu des réactions à médiation cellulaires plutôt que des anticorps. Elles sont prises plus largement comme modèle des réponses inflammatoires des cellules T vis-à-vis d'antigènes exogènes ou endogènes. A la différence des autres formes d'hypersensibilité, les réactions de type VI ne peuvent être transmises d'un animal à l'autre par le sérum mais bien par les lymphocytes T, particulièrement les cellules Th1 CD4 chez la souris. Elles peuvent donc se développer chez les patients déficients en anticorps, mais ne le peuvent après la chute des cellules T CD4 qui survient au cours du SIDA. L'hypersensibilité de type VI reflète la présence de cellules T CD4 spécifiques de l'antigène. Les cellules T responsables des réactions d'hypersensibilité retardée ont été sensibilisées par une rencontre antérieure avec l'antigène: ces cellules T

spécifiques d'antigène recrutent d'autres types cellulaires au sein de la réaction (**Figure 12**) (Roitt *et al.*, 2002).



**Figure 12** : L'hypersensibilité de type IV (Roitt *et al.*, 2002).

On connaît trois variantes de la réaction de l'hypersensibilité retardée. L'hypersensibilité de contact et l'hypersensibilité de type tuberculinique se développent dans les 72 h qui suivent l'injection de l'antigène chez l'animal préalablement sensibilisé, alors que la réaction granulomateuse s'étend sur une période de 21 à 28 jours (**Tableau 2**) (Roitt *et al.*, 2002).

**Tableau 2** : Comparaison des caractéristiques des trois formes d'hypersensibilité de type IV (Roitt *et al.*, 2002).

Type	Délai de réaction	L'aspect clinique	Histologie	Antigène
Contact	48-72 h	Eczéma	Lymphocyte puis macrophage, œdème épidermique,	Épidermique tel que : nickel, caoutchouc, sumac grim pant.
Tuberculinique	48-72 h	Induration locale	Lymphocytes, monocytes, macrophages.	Intradermique tuberculine
Granulomateuse	21-28 h	Nodule tel que : peau ou poumons	Macrophage, cellules épithélioïdes, cellules géantes, fibrose.	Ag ou complexe Ag-Ac persistants ou stimulate non antigéniques tel que : talc

#### 4.4.1. Hypersensibilité de contact

L'hypersensibilité de contact est caractérisée cliniquement par un eczéma au site de contact avec l'allergène. On l'observe souvent à la suite de contact avec des agents comme le nickel, les sels de chrome et certains catalyseurs du caoutchouc et le pentadécacathécol (présent dans le sumac grim pant). L'application de substances irritantes peut induire un eczéma par des mécanismes non immunologiques. Bien que les réactions initiales soient différentes, les réactions immunologiques consécutives à l'application d'irritants ou d'allergènes présentent des similitudes (Figure 13) (Roitt *et al.*, 2002).

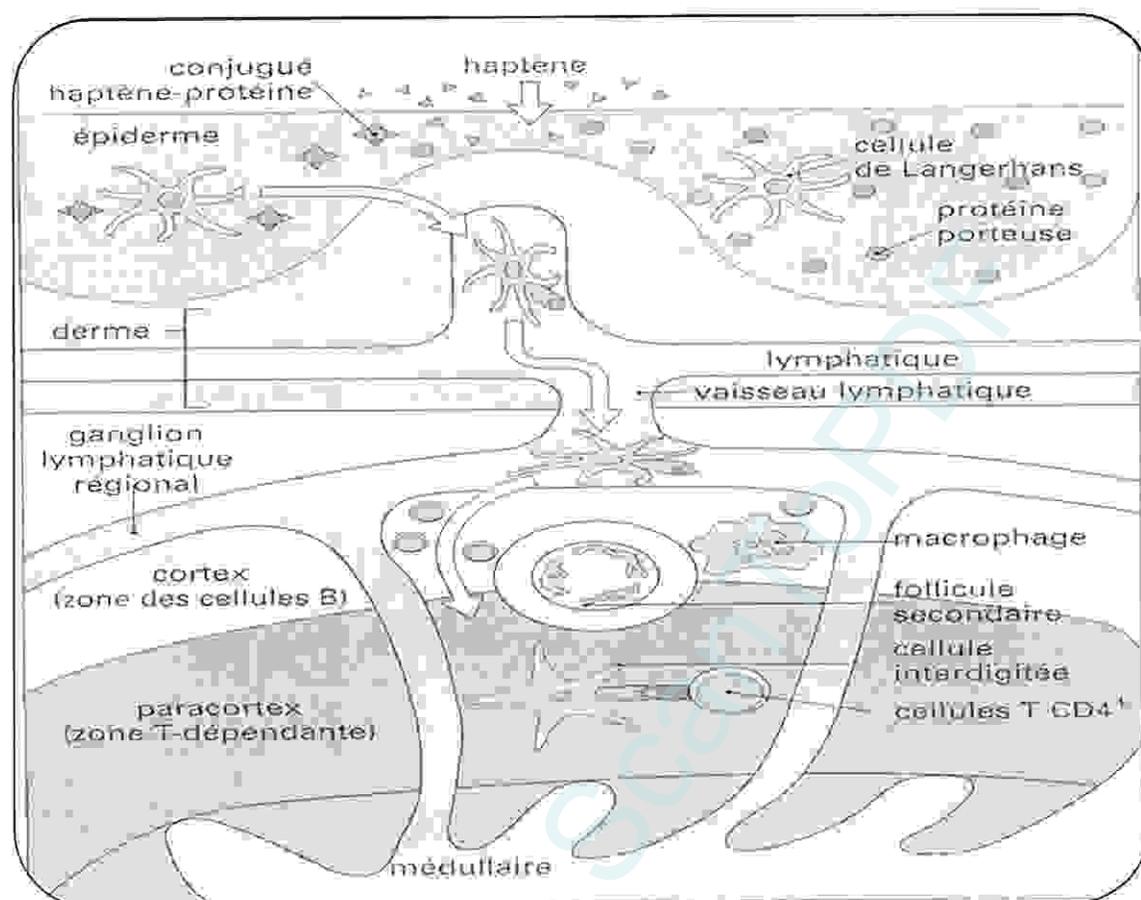


Figure 13 : Réaction d'une hypersensibilité de contact (Roitt *et al.*, 2002).

#### 4.4.2. Hypersensibilité de type tuberculinique

Cette forme d'hypersensibilité a été décrite à l'origine de Koch. Le test tuberculinique est l'exemple le mieux étudié d'une réaction d'hypersensibilité de type IV. Ce test est utilisé pour déterminer si une personne a été infectée par *Mycobacterium tuberculosis*. Dans ce test, une petite quantité de protéines extraites de *M. tuberculosis* est injectée par voie intradermique ou sous-cutanée. Les sujets immunisés contre *M. tuberculosis* développent au bout de 24-72 heures une réaction inflammatoire au site de l'injection. La réponse dépend des cellules Th1 spécifiques des peptides dérivés des protéines des *M. tuberculosis* et qui ont été présentés par les molécules HLA de classe II. Les peptides présentés par les macrophages et les cellules dendritiques dans le site d'injection stimulent les cellules T mémoires spécifiques de la tuberculine ce qui entraîne le transfert du flux sanguin au tissu concerné. Une fois activées, les cellules Th1 libèrent des médiateurs qui augmentent la réaction inflammatoire, attirant dans le site plus de liquide plasmatique, de protéines et de macrophages (Figure 14) (Parham, 2003).

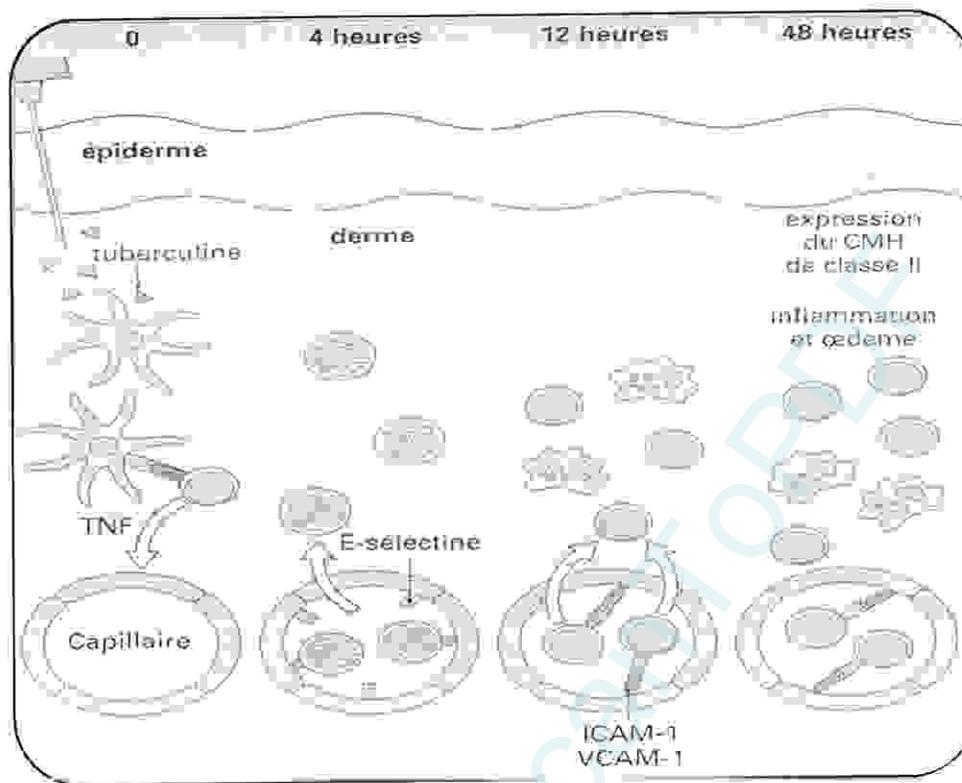


Figure 14 : L'hypersensibilité de type tuberculique (Roitt *et al.*, 2002).

#### 4.4.3. Hypersensibilité granulomateuse

L'hypersensibilité granulomateuse est la principale forme clinique de l'hypersensibilité retardée. Elle est à l'origine de la plupart des effets pathologiques observés dans les maladies impliquant l'immunité à médiation cellulaire T. Elle résulte en général de la persistance, dans les macrophages, des micro-organismes ou de particules que la cellule est incapable de détruire. Elle peut être provoquée également par la persistance de complexes immuns, comme par exemple dans l'alvéolite allergique. Ce processus aboutit à la formation de granulome à cellules épithélioïdes (Roitt *et al.*, 2002).

### 5. Les facteurs étiologiques

#### 5.1. Les facteurs prédisposant

L'atopie est la tendance individuelle ou familiale à produire des IgE en réponse à des petites doses d'antigènes de l'environnement. L'atopie est considérée comme un facteur de risque de développer une maladie allergique. Le sujet atopique peut être asymptomatique, mais bien souvent l'atopie s'accompagne de symptômes d'allergie. En outre, les sujets

atopiques ont fréquemment des antécédents familiaux de maladie allergique (Magnan et Vervloet, 2000).

L'état atopique résulte d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Le type de réponse du système immunitaire (cellulaire ou humorale) à un stimulus antigénique est soumis à l'activité des cytokines synthétisées par les lymphocytes T. Chez un sujet donné, il peut y avoir une synthèse préférentielle de cytokines dites de type Th1, comme l'interleukine IL-2, qui privilégient les réponses cellulaires (telles que l'induction de cellules cytotoxiques), ou de cytokines dites de type Th2, comme l'IL-4 et l'IL-5, qui privilégient les réponses médiées par les IgE (Magnan et Vervloet, 2000).

Au cours de la vie fœtale, le système immunitaire a une orientation de type Th2, la capacité de produire des réponses de type cellulaire ne s'acquérant qu'autour de la naissance. Chez un sujet atopique, le système immunitaire n'évolue pas et maintient une orientation Th2 malgré les stimuli antigéniques rencontrés. La conséquence de cette orientation Th2 est un contrôle inadéquat de la réponse aux allergènes et donc une synthèse anormalement élevée d'IgE qui jouent un rôle central dans tous les phénomènes liés à l'allergie (Magnan et Vervloet, 2000).

Le terme "atopie" ne doit pas être utilisé à moins qu'une sensibilisation IgE dépendante ait été documentée par la présence d'anticorps IgE dans le sérum ou par la présence de tests cutanés (Prick-tests) positifs. Les symptômes allergiques d'une personne atopique peuvent être considérés comme "atopiques" c'est-à-dire comme par exemple l'asthme atopique (Johansson *et al.*, 2004).

Cependant, un asthme IgE dépendant ne devrait pas en général être qualifié d'atopique. Ni la présence d'un test cutané positif (Prick-test) ni la présence d'anticorps IgE à des allergènes moins communs et retrouvés à des doses fortes comme les piqûres d'hyménoptères ou une exposition médicamenteuse ne doivent être considérées comme un critère diagnostique d'atopie (Johansson *et al.*, 2004).

Les études de la transmission des parents aux enfants montrent que, pour un enfant, le risque d'être atopique est respectivement de l'ordre de 9 à 18%, 25 à 40% et 50 à 70% lorsque aucun, un seul ou les deux parents sont allergiques (Lasley, 1999).

Les gènes impliqués sont nombreux, interagissent probablement entre eux et leur expression est influencée par des facteurs environnementaux. A titre d'exemple, il existe une

liaison (liaison génétique) entre atopie et un marqueur du chromosome 11, liaison entre le phénotype d'hyperréactivité bronchique et un marqueur de chromosome 5 ainsi qu'une liaison entre atopie, l'hypersensibilité bronchique et le chromosome 12 (Johansson *et al*, 2004).

## 5.2. Les facteurs favorisants

### 5.2.1. Les allergènes

Les allergènes sont des antigènes qui sont responsables d'allergie. La plupart sont des protéines. Ils réagissent avec des IgE et des IgG, souvent avec des chaînes aliphatiques carbohydrates. Quelques fois, des carbohydrates purs peuvent être considérés comme des allergènes. Exceptionnellement, des substances de bas poids moléculaire, par exemple des isocyanates ou des anhydrides jouant le rôle d'haptènes, peuvent être considérées comme des allergènes pour les IgE. Dans le cas des dermatites dues à des allergies de contact, les allergènes sont fréquemment de bas poids moléculaires (chrome, nickel, formaldéhyde réagissant avec des cellules T (Gell et Coombs, 1968).

Les allergènes sont classés d'abord selon les voies qu'ils empruntent pour pénétrer dans l'organisme car ces dernières déterminent le mode de présentation de l'antigène au système immunitaire (Gell et Coombs, 1968). On distingue :

- Des particules inhalées : les pneumallergènes.
- Allergènes injectés.
- Allergènes ingérés : les trophallergènes.
- Allergènes d'objets ou de produits touchés.

**A) Les pneumallergènes :** aéroportés, ils pénètrent dans les voies respiratoires et sont à l'origine de la grande majorité des allergies respiratoires. Leur diffusion dans l'environnement dépend de leur taille, de la pluviosité et du vent. Dans cette catégorie, on trouve

-L'ensemble des allergènes polliniques (pollens des graminées, pollens d'arbres, très rarement pollens de fleurs).

-Les allergènes fongiques (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*).

-Les allergènes des arthropodes et autres insectes; les plus fréquemment incriminés sont les acariens.

- Les allergènes d'origine animale sont les allergènes de chat, et plus rarement de chien, d'animaux de laboratoire ou de chevaux. Les allergènes sont présents dans la phanère, la salive, les urines et les déjections des animaux (Mallea, 1968).

**B) Les trophallergènes :** sont apportés par la voie digestive. Ils sont surtout impliqués chez l'enfant et sont particulièrement difficile à identifier car souvent masqués dans l'alimentation. Citons les plus fréquents.

-D'origine animale : protéines du lait de vache, les œufs et les crustacés.

-D'origine végétale : l'arachide (+++), ombellifère (céleri, carotte.....), les fruits (pomme, pêche, kiwi, banane ..... ) (Thérond, 1981).

**C) Allergènes injecté :** Les allergènes de venins d'hyménoptères (guêpe, abeille, frelon) pouvant être à l'origine de chocs anaphylactiques mortels [1].

**D) Allergènes d'objets ou de produits touchés :** provoquent une réaction quand ils sont en contact avec la peau à titre exemple : parfum, les produits cosmétiques, métaux des bijoux (zinc et cuivre), certains produits chimiques (collé et vernis), latex et feuilles des plantes[1].

Les différents types des allergènes sont présentés dans la figure suivante :

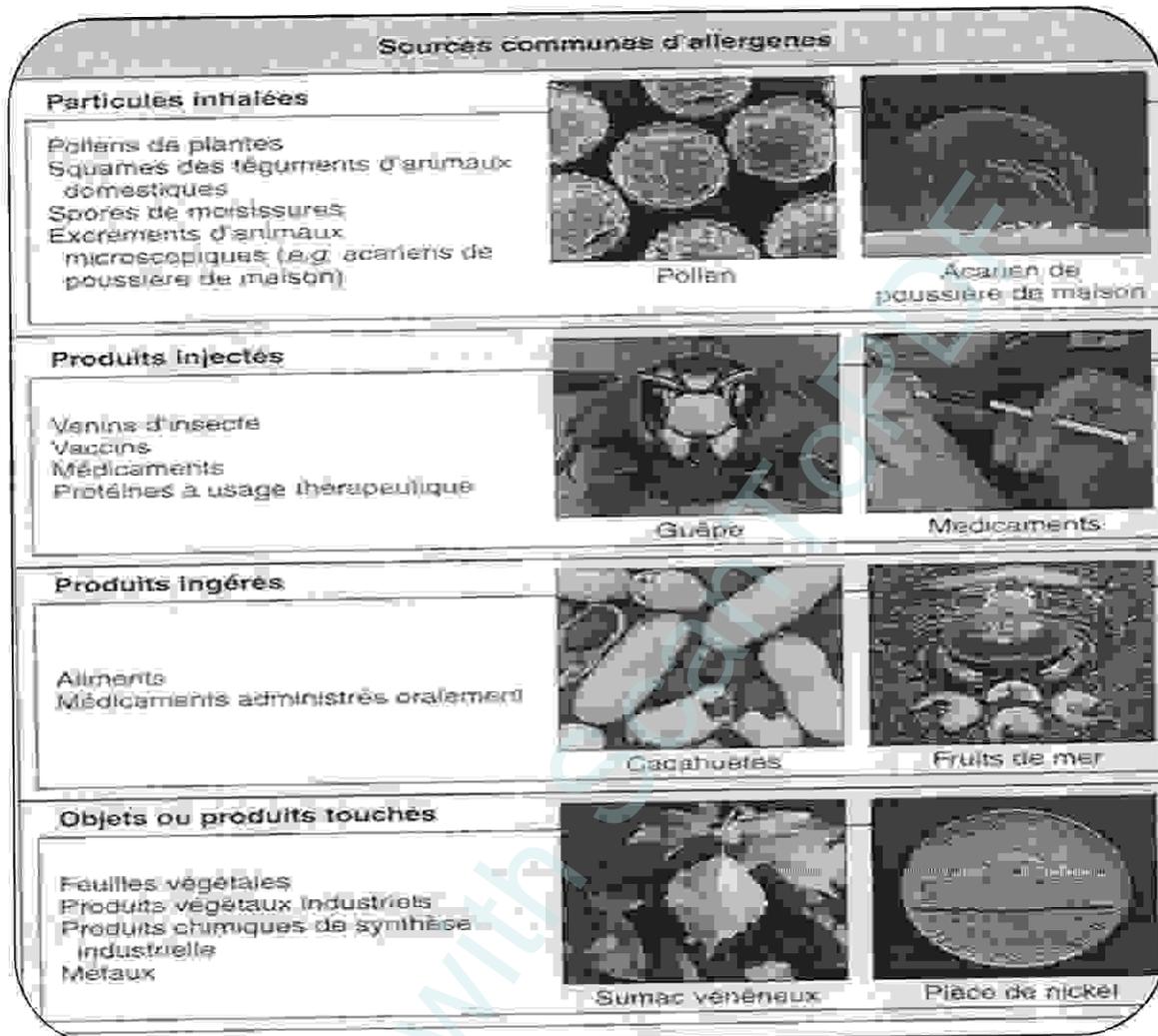


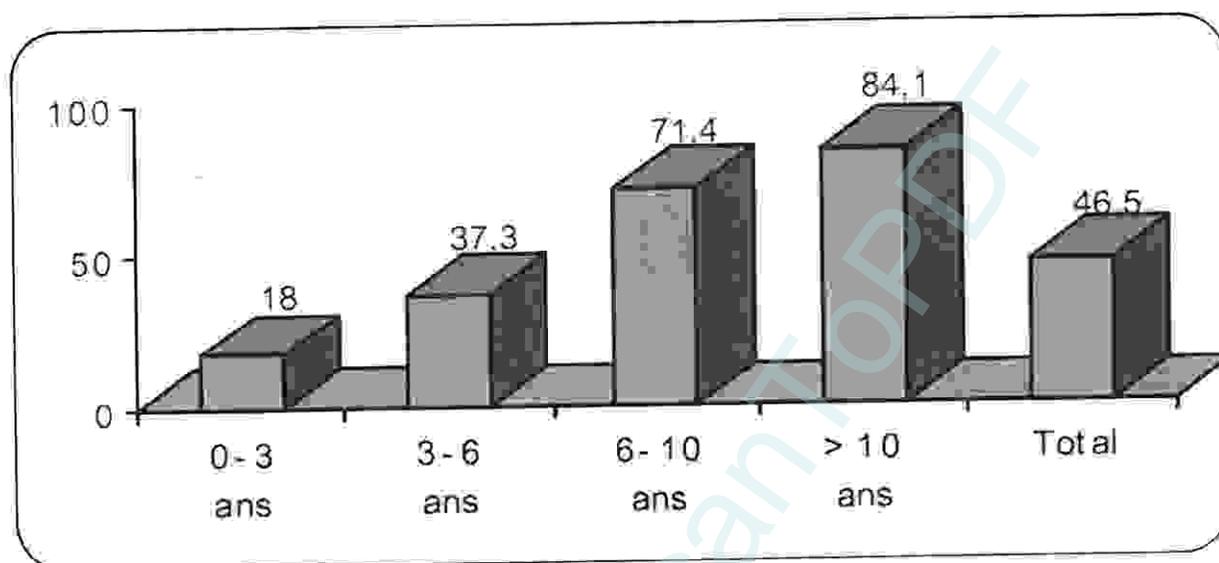
Figure 15: Les allergènes qui provoquent les réactions d'hypersensibilité (Parham, 2003)

### 5.2.2. Les facteurs environnementaux

A) **La pollution et tabagisme passif** : la pollution et le tabagisme passif sont des facteurs aggravant le phénomène allergique. Ils agissent comme des adjuvants de la réponse allergique (De Swert, 1999). La pollution a des effets directs sur les cellules B via les hydrocarbures aromatiques, conduisant à une augmentation de la réponse IgE. Le tabagisme passif quant à lui augmente la prévalence d'une respiration asthmatique chez l'enfant et conduit à une augmentation des concentrations d'IgE totales chez l'adulte (Halcken *et al.*, 1992).

B) **Age** : les allergies alimentaires apparaissent au début de la vie, notamment chez les enfants ayant un terrain atopique. En générale, les taux d'IgE sont très élevés dans l'enfance

et diminuent rapidement entre 10 et 30 ans. Ainsi, les allergies alimentaires présentent une prévalence très élevée avant l'âge de deux ans (**Figure 16**) (**Dutau et al., 1996**),



**Figure 16** : La répartition des allergies alimentaire selon l'âge [2].

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

**D) Infection** : lors d'une infection virale, le taux des IgE est augmenté chez l'enfant et chez l'adulte. En revanche, les infections bactériennes, peuvent prévenir une sensibilisation allergique. En parallèle, les réactions atopiques sont beaucoup plus fréquentes dans les pays développés que dans les pays en voie de développement où la prévalence des infections bactériennes est plus importante (**Shirakawa et al., 1997**). Différentes observations, tant chez l'homme que chez les modèles animaux semblent montrer que la réduction des infections bactériennes peut contribuer à l'augmentation de la sévérité et de la prévalence des atopies chez l'homme, en modifiant l'équilibre de la balance Th1/Th2 (**Wong, 1998**).

# Chapitre II

Produced with ScantOPDF

## 1. Introduction

L'existence du pollen et son rôle dans la fécondation des plantes étaient déjà pressentis par Hérodote quatre siècles avant J.C. Il a fallu attendre le XII<sup>e</sup> siècle et l'invention du microscope pour que cette «poussière végétale» comme on disait à l'époque, soit réellement découverte et décrite dans sa fonction reproductrice. Mais, jusqu'au siècle dernier, les travaux sont restés purement descriptifs et consacrés presque exclusivement au pollen fossile (Peumery, 1984).

## 2. Définition

Le mot pollen désigne la substance et ne devrait être employé qu'au singulier. Il est dérivé du mot grec «palés» farine. Ce substantif a été proposé en 1766 par le naturaliste suédois Linné qui signifie poussière très fine. Le grain de pollen constitue l'élément fécondant mâle de la fleur. Produits par les anthères, les grains de pollen se déposent sur le stigmate pour venir féconder les ovules au sein de l'ovaire (Figure 17) (Petzold et Miskovsky, 1992).

Les grains de pollen sont microscopiques, appelés aussi microspores, provenant des étamines des fleurs, se développent soit dans un sac pollinique (gymnosperme) soit dans une anthère composée de 4 sacs (angiospermés). Ils sont souvent de couleur jaune orange (Figure 18) (Alcazar *et al.*, 2003).

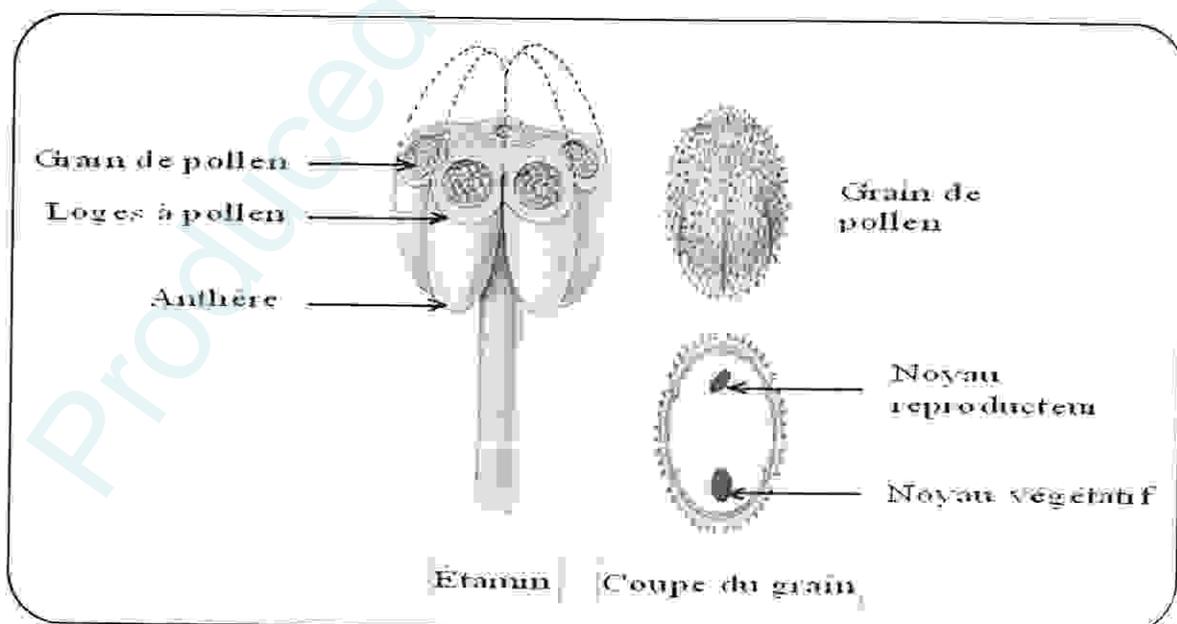


Figure 17 : Étamine et pollen de la menthe [3].

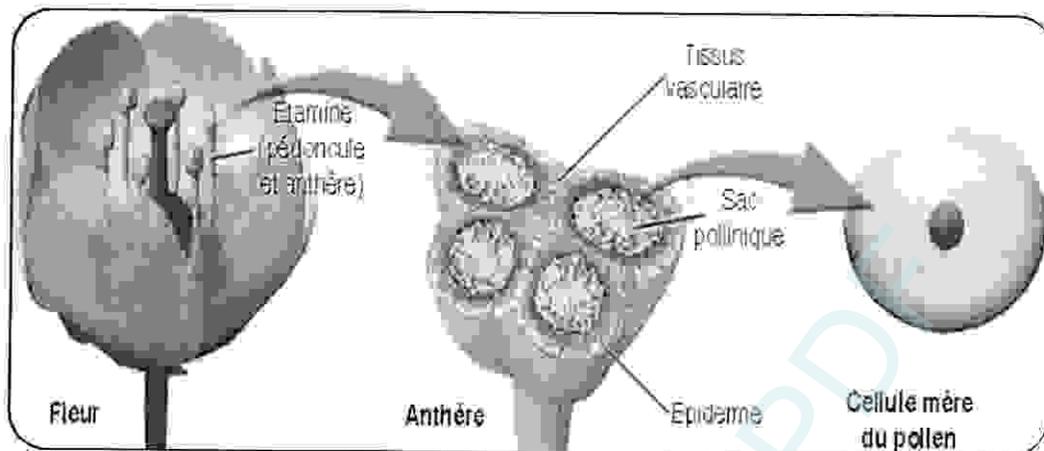


Figure 18 : Coupe d'une anthère [4].

### 3. Les caractères morphologiques

#### 3.1. Taille

La taille du grain de pollen varie entre 5 microns (pollen de *Myosotis*) et 250 microns (conifères). Un grand nombre de pollen anémophile mesure entre 20 et 60µm (Guerin, 1993).

La morphologie du grain de pollen est caractéristique de chaque espèce. Leur identification repose sur la taille, la forme, le nombre et la forme des ouvertures (pores et sillons) et l'architecture extrêmement variée de la membrane externe (exine) (Guerin, 1993).

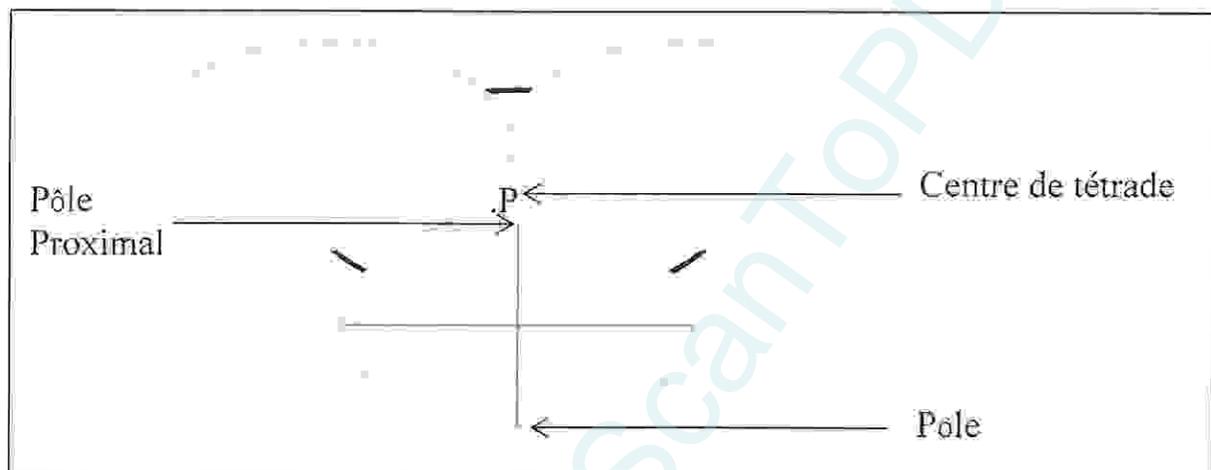
#### 3.2. Forme

Le grain de pollen contient 2 noyaux : le végétatif et le génératif. Le végétatif servira à construire un tube pollinique qui conduira vers le sac embryonnaire (constitué de 8 cellules), les deux cellules spermatiques sont produites par le noyau génératif. L'une des cellules spermatiques fusionnera avec l'oosphère (l'une des 8 cellules), l'autre servira à former l'albumen qui nourrira l'œuf. La plupart des grains sont simples. Certains, après leur maturation dans l'anthère restent agglomérés en tétrade. La cohérence peut persister entre les grains pour former des pollinies ou des polyades [5].

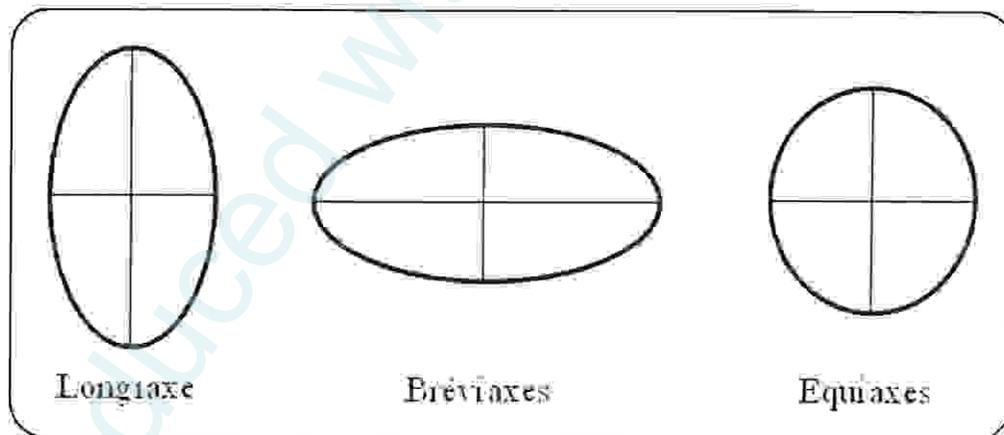
Leur forme ellipsoïde se définit en fonction de son orientation dans la tétrade originale qui permet de reconnaître un pôle proximal, proche du centre et un pôle distal diamétralement opposé qui permet de construire un axe polaire « pp », et un axe équatorial « E » (Figure 19). Les axes sont repérés sur les grains isolés pour la disposition des ouvertures

(ouverture dans la membrane). La forme du grain de pollen est définie par le rapport qui existe entre les dimensions des deux axes (**Besancenot, 1989**).

- ✓ Le grain est dit sphéroïdal (équiaxes) quand les deux axes sont égaux :  $p' = E$
- ✓ Le grain est dit prolé (longiaxes) quand  $p' > E$ .
- ✓ Le grain est dit oblé (bréviaxes) quand  $p' < E$  (**Figure 20**)



**Figure 19** : Orientation des grains de pollen dans la tétrade (**Besancenot, 1989**).



**Figure 20** : Formes générales des grains (**Besancenot, 1989**).

### 3.3. Composition chimique des grains de pollen

#### 3.3.1. Lipides

Le taux en poids de substances extractives par l'éther varie suivant les espèces entre 1% et 20% du poids sec avec une moyenne d'environ 5% [6].

#### 3.3.2. Acides aminés libres

La composition qualitative et quantitative en acides aminés varie considérablement suivant les familles et les espèces [6].

### 3.3.3. Les protéines

Ils sont présentés dans la paroi du grain mûr et dans le cytoplasme. Leur taux global varie de 6 à 30%, le taux cytoplasmique est plus représentatif, les protéines allergiques constitueraient seulement en moyenne 0.5 à 1% des protéines extractives. Les grains de pollen présentent soit l'ADN ou l'ARN [6].

### 3.3.4. Une palette enzymatique

Elle est indispensable au métabolisme interne et externe qui permet la construction du tube pollinique particulièrement riche en :

- Oxydoréductase, comme les cytochromes.
- Transférases.
- Isomérases.
- Ligases et hydrolases [6].

## 3.4. La membrane pollinique et sa structure

Le grain de pollen a une paroi formée de plusieurs couches. Elle est formée à l'extérieur par l'exine et à l'intérieur par l'intine (Figure 21) (Hoen, 1999).

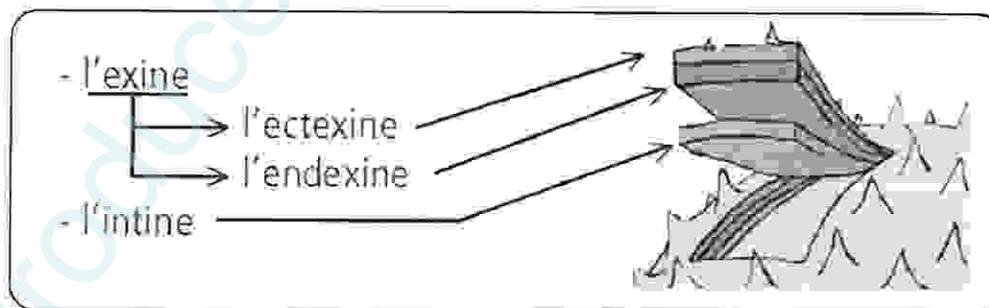


Figure 21 : La structure de la membrane pollinique (Hoen, 1999).

### 3.4.1. L'intine cellulosique

C'est une couche mince (cellulosique) constituée de polysaccharides, est peu résistante et donc non fossilisable [7].

### 3.4.2. L'exine

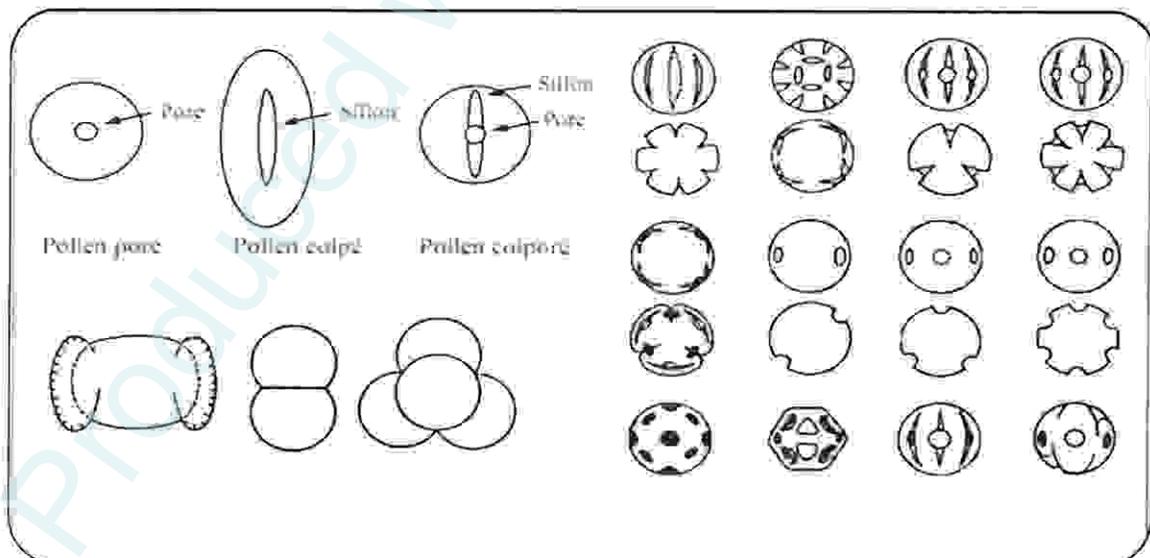
Elle est constituée essentiellement d'une substance caractéristique, la sporopollénine (polymérisation oxydative de caroténoïdes et d'esters de caroténoïdes) et subdivisée en deux sous-couches :

- L'endexine : elle est homogène et continue
- L'ectexine : elle est très ornementée et formée de columelles dont le développement et la distribution forment la structure [7].

### 3.5. Apertures

Les grains de pollens sont pourvus ou non d'apertures : ce sont des ouvertures dans la membrane par où sort le tube pollinique au moment de la germination (**Figure 22**). Ces ouvertures permettent également la régulation du volume de grain en fonction de l'humidité ambiante. Il existe deux types d'apertures :

- Les pores : quand les apertures sont arrondies.
- Les sillons : quand les apertures sont allongées [8].



**Figure 22** : Les grains de pollen et de leurs apertures [8].

## 4. Les types de pollen

Au moment où le grain de pollen arrive sur le pistil, un dialogue biochimique permet ou non la fécondation de la fleur. En effet, la nature s'évertue à la plus grande diversité possible et tend donc à empêcher l'autofécondation. Ce sont des enzymes présents dans le grain de pollen qui sont responsables de la fécondation et de la germination (Lézine, 2011).

On peut classer le pollen en 2 familles:

- le pollen entomophile : (du grec entomon = insecte) récolté et transporté par les insectes comme les abeilles, il est alimentaire (Figure 23) (Lézine, 2011).



Figure 23 : La pollinisation entomophile (Lézine, 2011).

- le pollen anémophile:(du grec anemos = vent) transporté par le vent, il est le plus allergisant (Figure 24).



Figure 24 : La pollinisation anémophile [9].

Le pollen peut avoir des couleurs très différentes suivant les fleurs qui sont butinées. Ces couleurs varient des tons de jaune, orange et même rouge sang ou violet jusqu'aux tons verts ou même très sombres, presque noirs (Alcazar *et al.*, 2003).

### 5. La production pollinique

La production pollinique varie d'une espèce à l'autre. Le mode de dispersion des grains de pollen va induire le nombre de grains de pollen produits. Les espèces qui utilisent le vent pour assurer leur dissémination pollinique (espèces anémophiles) produisent un nombre important de grains de pollen. Les espèces qui utilisent les insectes pour transporter le pollen (espèces entomophiles) produisent moins de grains de pollen. La différence de production pollinique entre espèces anémophiles et entomophiles s'explique par le caractère plus ou moins aléatoire du mode de pollinisation (la pollinisation via les insectes est plus sûre que celle réalisée par le vent ce qui amène les espèces entomophiles à produire moins de pollen pour assurer leur descendance) [10].

Pour augmenter leur chance de se reproduire, les espèces anémophiles vont donc produire un nombre considérable de grains de pollen (jusqu'à plusieurs millions par jour pour un chaton de noisetier). Ceux-ci seront, en règle générale, petits et lisses alors que les grains de pollen des espèces entomophiles seront préférentiellement collants, plus gros et avec des épines. Ces critères sont toutefois des tendances générales qu'il convient de nuancer compte tenu du nombre important de contre-exemples qui abondent dans la nature [10].

### 6. Variabilité interannuelle

D'une année à l'autre, la production pollinique d'une même espèce peut varier dans un rapport de 1 à 10. Ces différences de production sont attribuables aux conditions climatiques qui dictent la production de grains de pollen (jusqu'à 2 ans avant la floraison chez certaines espèces de conifères) (Baskin, 2000).

D'une année à l'autre, la date de floraison et de libération des grains de pollen peut varier de plus de 30 jours. Ces différences sont attribuables aux conditions climatiques qui dictent le développement annuel des plantes (en règle générale depuis l'automne qui précède la floraison). Les conditions climatiques de la floraison vont induire le rythme de libération des grains de pollen dans l'atmosphère. Lorsque les conditions sont favorables, la pollinisation est rapide. Si les conditions sont défavorables, la pollinisation traîne en longueur

et le potentiel pollinique (stock de grains de pollen susceptibles d'être libérés) peut être affecté (Baskin, 2000).

### 7. Comment est surveillé le pollen de l'air ?

De nombreuses méthodes ont été développées pour réaliser des mesures du contenu sporopollinique de l'air (Figure 25). Dans ces méthodes, on peut schématiquement différencier celles basées sur:

- ✓ Le principe de la sédimentation. Selon le support (lame, boîte de pétri,...) différentes méthodes ont été décrites. Les plus connues sont celles de Durham (1946) et de Tauber (1974).
- ✓ Le principe de l'aspiration. La méthode la plus répandue est celle de Hirst (1952) (Figure 26) avec les appareils Burkard et Lanzoni (Figure 27).
- ✓ Le principe de la filtration, avec la méthode de Cour (1974) et son intercepteur pollinique (Figure 28)
- ✓ La force d'impact créée par un mouvement d'air (Rotorod de Perkins, Rotorod sampler de Ogden & Raynor, 1967) (Belmonte *et al.*, 1988).

L'analyse au microscope permet de dénombrer et d'identifier le pollen présent dans l'air tout au long de l'année. Ces informations sont résumées dans des calendriers polliniques (Kapyla et Penttinen, 1981).

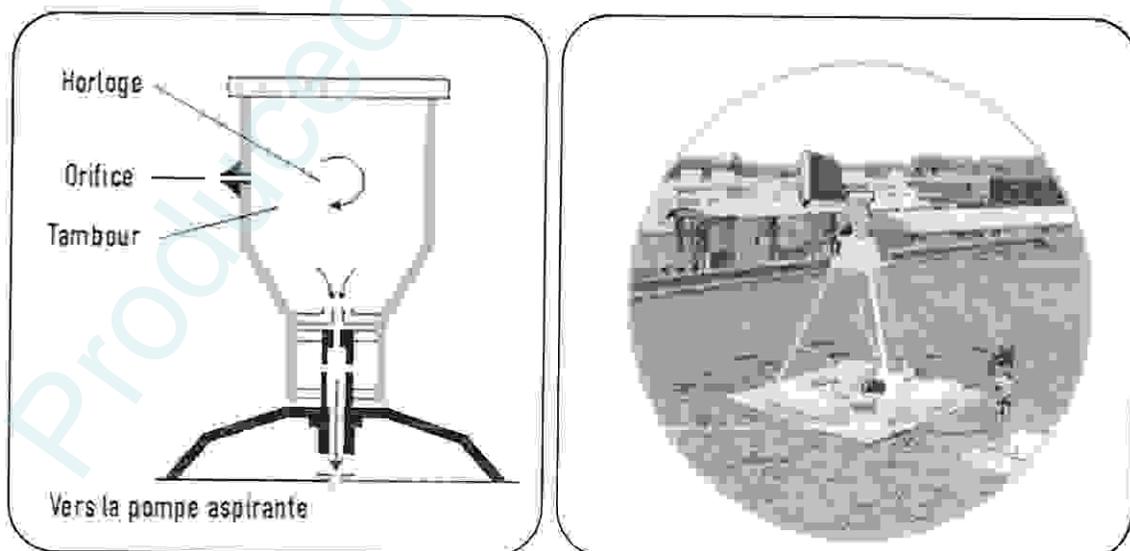


Figure 25 : Appareil de capture du pollen dans l'air (Kapyla et Penttinen, 1981).

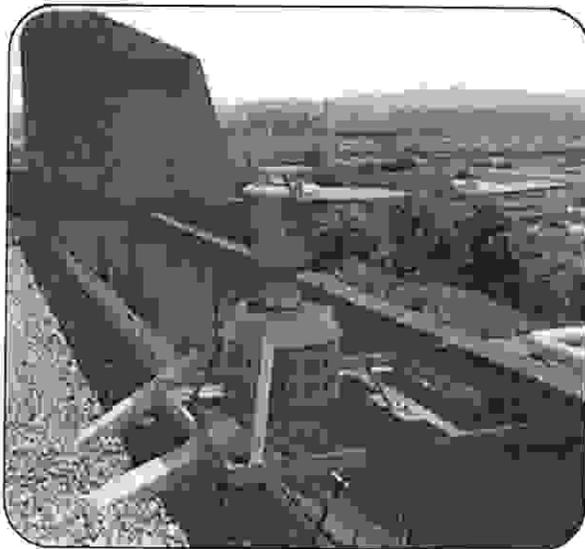


Figure 26 : Capteur Hirst

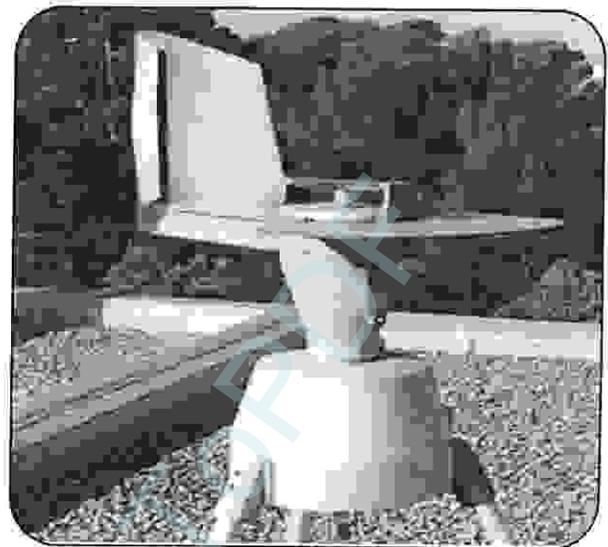


Figure 27 : Capteur Lanzoni

(Hirst, 1992).

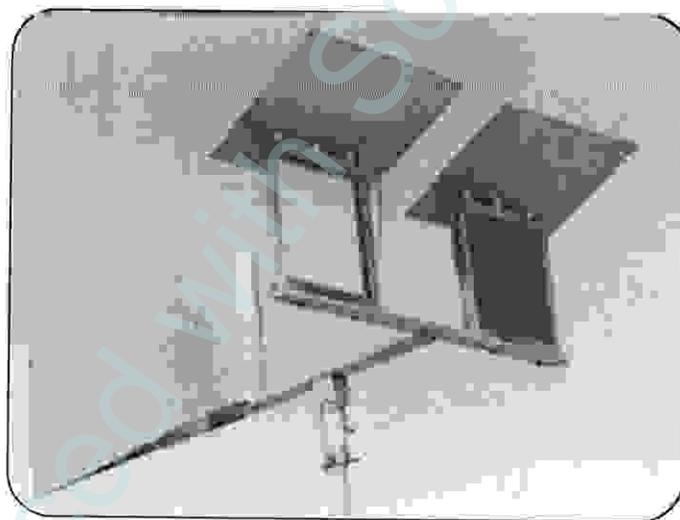


Figure 28 : Capteur Cour (Cour, 1974).

### 8. Calendriers polliniques

Ils sont établis à partir des comptes polliniques en réunissant les données partielles journalières ou hebdomadaires pour constituer un récapitulatif de périodes de floraison des plantes dont le pollen est allergisant. Les calendriers polliniques sont exprimés en nombre de grains par  $m^3$ . Ils ne rendent pas compte des différents facteurs qui modifient l'allergénicité du pollen tels que : sa taille, sa vitesse de sédimentation, la distance moyenne de dispersion pour une vitesse donnée du vent [11].

Un calendrier pollinique n'est pas définitif. Il varie d'une année à l'autre, d'un site à l'autre et ne prend pas en compte la pollinisation de proximité qui peut provoquer des allergies comme : un arbre ou un champ dans l'environnement direct du patient. L'ordre d'apparition des différents pollens est relativement stable d'une année à l'autre, mais leurs dates d'arrivées sont variables [11].

La production de pollen pour une espèce végétale donnée varie de façon importante en fonction du temps : la date d'apparition du pollen, la date du pic pollinique, son intensité et sa durée. Les calendriers annuels permettent de connaître les périodes pendant lesquelles un pollen est présent dans l'atmosphère et ainsi de connaître l'évolution du flux pollinique pendant la saison. On peut donc avoir des calendriers pour chaque taxon, et les comparer d'une année à l'autre et on peut établir pour chaque région la période durant laquelle la pollinisation a le plus de chance de se manifester [11].

Il existe un seuil «clinique» de pollinisation à partir duquel les patients présentent des symptômes, il est variable selon le taxon, le pollen apparaît avant ce seuil : C'est le seuil infra clinique, puis il y a la phase d'extension du pic pollinique et la durée du risque pathologique. Ces différentes durées varient selon les années, et parfois même le seuil clinique n'est pas atteint pour certain pollen. Dans l'année, il y a 3 saisons polliniques [11]:

- **Saison précoce** : Due essentiellement au pollen d'arbres, elle débute dès la fin de l'hiver pour terminer au printemps.
- **La grande saison** : Due essentiellement au pollen de graminées, plantaginacées et polygonacées. Elle débute au printemps et se termine en été.
- **Saison tardive** : Estivo-automnale, elle est due à des herbacées : chénopodiacées et composées (astéracées) [11].

#### **Exemple : Évolution du nombre de grain de pollen selon le mode de pollinisation la région de Guelma**

Le spectre pollinique de la région de Guelma affiche un nombre de grain de pollen avoisinant à 100 exemplaires au début de l'étude, cet effectif augmente progressivement pour atteindre au maximum de 350 à la fin de l'étude soit pendant le mois d'avril. Le nombre des grains de pollen qui reste non identifiés demeure très élevé (Figure 29) (Cheghib *et al.*, 2009).

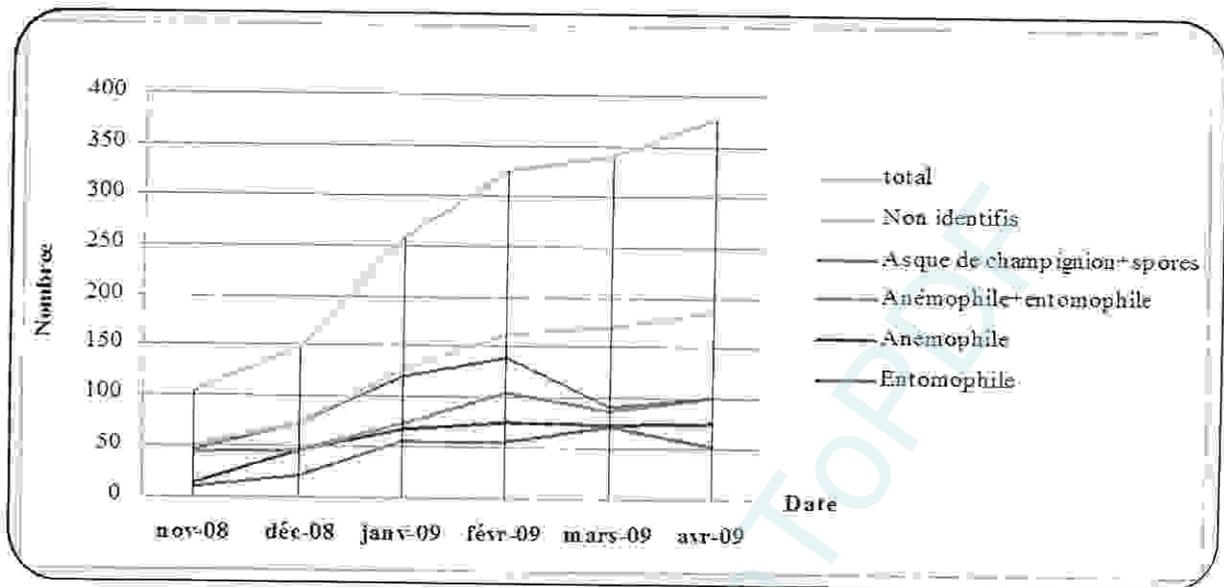


Figure 29 : Évolution du nombre de grain de pollen selon le mode de pollinisation dans la région de Guelma (Cheghib *et al.*, 2009).

### 9. La conservation du pollen

Le pollen peut se conserver au surgélateur dans un récipient bien hermétique. Cette méthode est généralement utilisée par les apiculteurs pour leur consommation personnelle.

La méthode habituelle est de sécher le pollen pour permettre un usage plus commode par le consommateur. Ceci se fait par séchage à 35 °C pendant une nuit. Néanmoins, il a été montré que le pollen séché perd une partie de ses propriétés, notamment ses bactéries et enzymes [12].

C'est donc dès la récolte que le pollen estensemencé en bactéries (de 5 à 8 ferments) et en levures (3 levures). Ceci est destiné à protéger le pollen de toute putréfaction. Ces bactéries sont conservées si le pollen est congelé. Par contre, le séchage du pollen les détruit pratiquement complètement [12].

Ces bactéries sont capables de combattre les bactéries pathogènes de la flore intestinale humaine. Ceci n'a pu être observé qu'avec du pollen frais ou congelé et non avec du pollen séché. Le pollen frais ou congelé permet de conserver également les enzymes de la pollinisation intactes. Ce qui n'est pas le cas avec le pollen séché [12].

# Chapitre III

Produced by ScantOPDF

## 1. Introduction

Depuis quelques décennies, les études épidémiologiques montrent que la fréquence des maladies respiratoires allergiques, y compris l'asthme et les rhinites allergiques est en constante augmentation. Sont concernés essentiellement les sujets jeunes et les habitants des grandes villes des pays développés. Ces maladies atopiques sont déclenchées par divers aéroallergènes, dont les pollens représentent la majeure partie. Toutefois, bien que les symptômes liés à ces affections coïncident avec la saison de pollinisation, il est maintenant bien établi qu'il n'existe pas de relation simple et directe entre ces deux phénomènes et que d'autres facteurs doivent intervenir [13].

Parmi ceux-ci, les polluants atmosphériques semblent jouer un rôle important dans l'incidence des allergies et de la sensibilisation des populations, soit en agressant l'appareil respiratoire, soit en agissant sur les aéroallergènes [14].

Les pollens ne sont pas tous allergisants ; pour provoquer les symptômes d'allergie, les grains de pollen doivent disposer de substances reconnues comme immunologiquement néfastes pour un individu donné. De plus, ils doivent atteindre les muqueuses respiratoires. Les pollens les plus allergisants sont donc ceux transportés par le vent [14].

## 2. Les paramètres liés au pollinose

Le déclenchement du pollinose dépend de plusieurs facteurs :

### 2.1. Facteurs liés à la plante et aux fleurs

Pour provoquer une pollinose, une plante doit être abondante, proche des habitats et que les fleurs produisent un pollen diffusé par le vent, suffisamment petit pour pénétrer l'arbre respiratoire. Les fleurs possèdent des organes spécialisés et mobiles permettant la diffusion des pollens dans l'atmosphère ; c'est le cas des différents types de chaton. Pour les graminées et les plantains, les organes de diffusion se trouvent à l'extrémité d'un long filament mobile [15].

## 2.2. Facteurs liés aux pollens

Tous les grains de pollen ne sont pas dangereux, pour provoquer une réaction allergique, ils doivent être :

- **Emis en grande quantité et dispersant** : c'est le cas des plantes anémophiles essentiellement les graminées, le cyprès et le bouleau [15].
- **De petite taille** : la taille du grain de pollen peut intervenir dans la genèse des manifestations pathologiques. Seules les particules mesurant 0.5  $\mu\text{m}$  et pouvant atteindre 5  $\mu\text{m}$  mètres sont susceptibles de toucher les zones distales de l'appareil respiratoire, ce qui explique que la survenue et la gravité des symptômes sont inversement proportionnelles à la taille du grain de pollen [15].
- **Riche en substances chimiques** : ces substances sont capables :
  - D'altérer les cellules immunocompétentes et de déclencher la synthèse des anticorps spécifiques : elles sont donc immunogènes.
  - De se combiner ensuite avec les anticorps ainsi formés agissant en antigènes spécifiques.
  - De déclencher après cette rencontre Ag-AC, une libération de médiateurs par les basophiles ou les mastocytes [15].

### 2.2.1. Le pouvoir allergisant des pollens

Ce pouvoir est en relation étroite avec la libération des particules protéiques de la sensibilisation. Le tableau 3 montre le pouvoir allergisant des principaux pollens, sur une échelle de 1 à 3.

**Tableau 3 :** Classification des plantes selon le pouvoir allergisant de leur pollen [15].

Plantes	Pouvoir allergisant	Plantes	Pouvoir allergisant	Plantes	Pouvoir allergisant
Ambrosie	3	Frêne	3	Pin	1
Armoise	3	Graminées	3	Plantain	2
Aulne	2	Hêtre	2	Platane	2
Bouleau	3	Noisetier	2	Saule	3
Charme	2	Noyer	1	Sureau	2
Châtaignier	1	Olivier	3	Tilleul	1
Chêne	2	Oseille	2	Thuya	1
Chénopode	2	Pariétaire	3	Troène	1
Cyprès	3	Peuplier	3	Urticacées	3

### 2.2.2. La teneur en enzymes

Il semble qu'il existe une corrélation entre la libération des enzymes de pollen et leur pouvoir allergisant. Les enzymes les plus couramment rencontrées sont **la phosphatase acide**, **la phospho-acidase**. Ce sont les pollens des graminées et des composées qui possèdent le plus grand nombre d'enzymes. Il existe donc un parallélisme assez strict entre le pouvoir allergisant et la teneur en enzymes [15].

### 2.2.3. Facteurs liés à l'homme

- **L'âge :** il existe un âge optimal de survenu des symptômes. La pollinose débute fréquemment entre 10 à 20 ans et rarement après l'âge de 30 ans.
- **L'homme et l'environnement :**
  - La destruction de la forêt fait face aux prairies qui occupent des vastes superficies riches en graminées.
  - L'exposition répétée, qu'elle soit brève ou longue en milieu pollinique est aussi un facteur favorisant le pollinose [15].

### 2. Mécanisme d'allergie contre les pollens

La condition préalable à toute réaction contre les pollens (hypersensibilité de type I) est

l'existence d'une sensibilité du sujet doit produire de l'IgE lors du premier contact avec l'allergène. Cette sensibilité est le résultat d'une sensibilisation, qui se différencie des autres types de sensibilité par la présence de récepteurs à la surface des mastocytes, un

Le 16 -> 20 -> 7 jours d'adaptation  
jeudi  
23 -> 30 Mars (14 jours) 24  
Dim 27 -> 31 Mars  
C'est l'inflammation  
70

- jeudi 11/05 -> 31 Mars.

25 -> 1 Mars  
Mardi

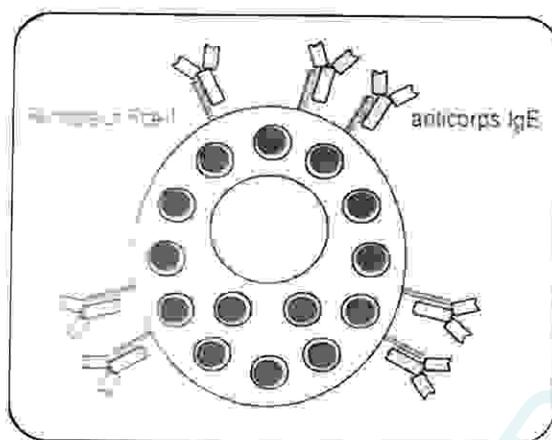
Les cellules  
Les (APC)  
ant l'IL-4 et  
e de leurs

stances qui  
mais elle est  
ion principale  
ette cytokine.

basophiles et

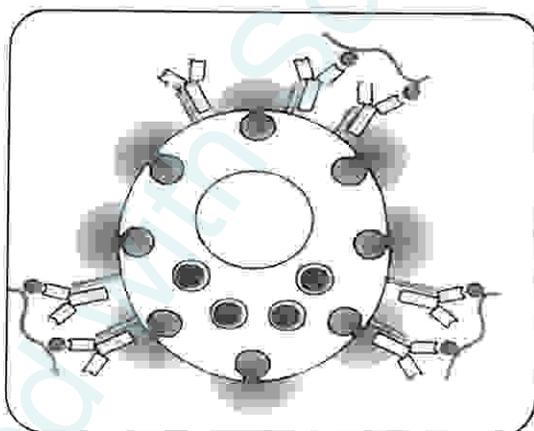
leur affinité  
de ceux-ci. La  
é (Figure 30),  
être considérée  
autres isotypes,  
exprimé par les  
and ils ont été

Produced with Scantopdf



**Figure 30** : La fixation de l'IgE à son récepteur FcεRI (Parham, 2003).

Après l'affaiblissement de la réponse IgE primaire et l'épuration de l'antigène par les moyens usuels, toutes les molécules IgE spécifiques de l'antigène qui n'ont pas été en contact avec ces antigènes se fixent par leur région Fc au récepteur FcεRI de ces cellules (Figure 31).



**Figure 31** : Le pontage par l'allergène et l'IgE (Parham, 2003).

En pratique les complexes stables d'IgE et de FcεRI procurent aux mastocytes, basophiles et éosinophiles des récepteurs spécifiques de l'antigène, ce dernier se fixe aux récepteurs et libère les médiateurs inflammatoires (Figure 32). La dégranulation initiale est suivie par la synthèse induite d'un répertoire plus large de médiateurs (Parham, 2003).

Deux caractères importants différencient les « récepteurs pour l'antigène » des mastocytes, des basophiles et des éosinophiles de ceux des cellules B et T. Premièrement, les fonctions effectrices des cellules peuvent être exercées immédiatement après la fixation de l'antigène au récepteur. Deuxièmement, chaque cellule n'est pas astreinte à porter des récepteurs d'une seule spécificité antigénique, mais dispose d'un répertoire d'IgE semblable à celui que l'on trouve dans la circulation sanguine. Ces caractères se combinent pour accélérer

et amplifier la réponse à tout antigène auquel le sujet s'est sensibilisé. Lorsqu'un de ces antigènes pénètre dans les tissus, il déclenche la dégranulation immédiate de tous les mastocytes situés à proximité et porteurs des anticorps IgE spécifiques de l'antigène en cause (Parham, 2003).

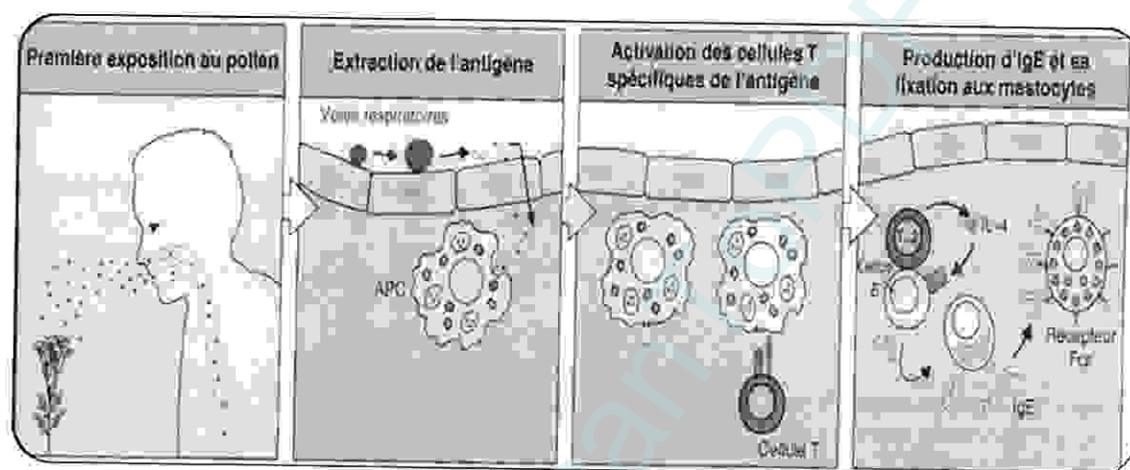
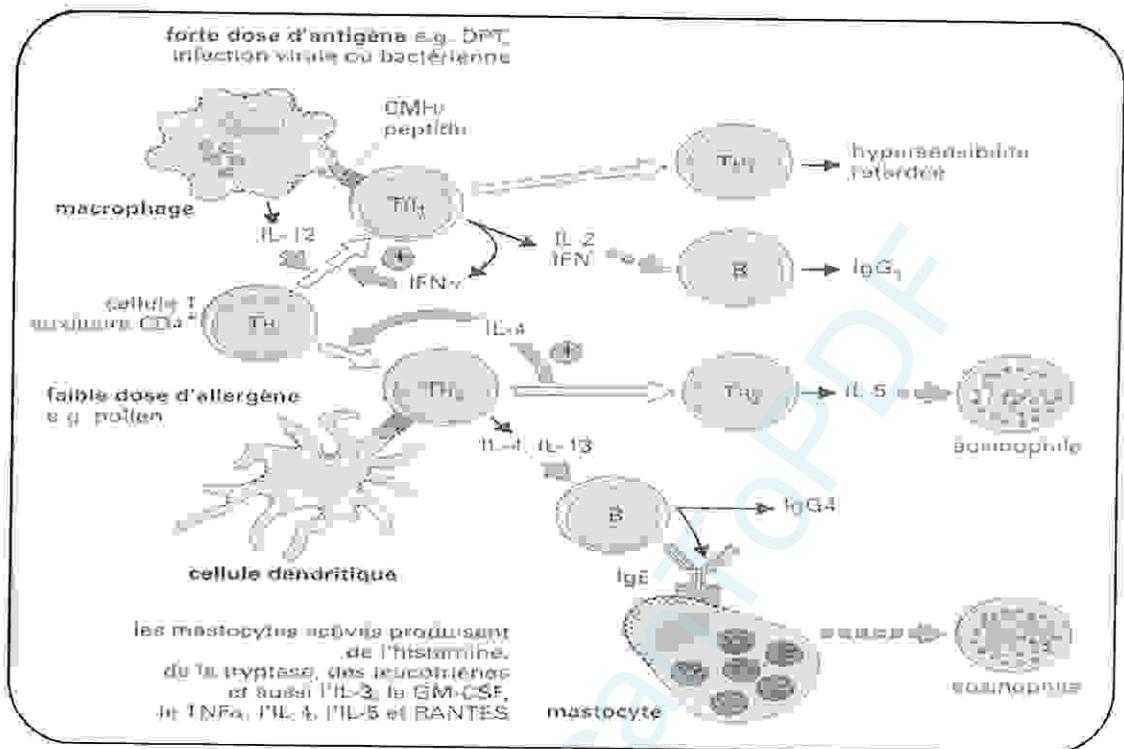


Figure 32 : La sensibilisation au pollen (Parham, 2003).

### 3.1.2. Rôle des cellules T dans la réponse immunitaire aux pollens

Des expériences sur l'animal ont montré que la production des IgE dépend complètement des cellules T. Il est aussi évident que les cellules T peuvent supprimer la production d'IgE. Elles exercent cette activité surtout en produisant l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Avec la découverte des cellules Th1 et Th2, il est apparu clairement que la production de l'IgE dépendait des cellules Th2, et que toute sensibilisation qui génère une réponse Th1 inhibe sa production. Les principales cytokines augmentant spécifiquement la réponse Th1 comprennent l'interleukine-12 (IL12) produite par les macrophages et IFN- $\gamma$  sécrété par les cellules T. Par contre les cytokines qui concernent la réponse Th2 sont IL4, IL5 et IL10 (Figure 33).

D'après les expériences effectuées sur les souris et l'homme, il ressort clairement que l'expression des gènes d'IgE dépend d'IL4. Ainsi, si des cellules B immatures sont cultivées en présence d'anti-CD40 et d'IL4, elles produiront des anticorps IgE (Janeway, 2003).



**Figure 33** : Différenciation des cellules T durant une réponse à un allergène inhalé (Bach et Chatenoud, 2002).

### 3.2. La phase effectrice

La réaction allergique contre les pollens est initiée par les mastocytes dont l'activation a des conséquences immédiates mais se prolongent pendant plusieurs heures. La réaction immédiate résulte de la libération des médiateurs préformés ou rapidement synthétisés, elle est caractérisée par une dilatation capillaire intense avec exsudation, spasme des muscles lisses, hypersécrétion de mucus et stimulation des extrémités nerveuses. L'activation des mastocytes entraîne également le recrutement progressif et l'activation de plusieurs types de cellules sanguines : polynucléaires, neutrophiles, basophiles, éosinophiles lymphocytes T, monocytes et cellules dendritiques.

Cet infiltrat est responsable de la phase retardée ou chronique de la réaction allergique. Il est intéressant de noter que les principales cellules effectrices de l'hypersensibilité immédiate (mastocytes, basophiles, et éosinophiles) ont plusieurs points communs. Elles possèdent toutes les granules intra-cytoplasmiques contenant des médiateurs préformés, elles synthétisent des médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique, elles sécrètent des cytokines dont certaines sont préformées (TNF $\alpha$ ) et elles expriment des Fc $\epsilon$ RI et le récepteur à l'éotaxine (CCR3) (Bach et Chatenoud, 2002).

### 3.2.1. Rôle des mastocytes tissulaires dans les réactions allergiques dépendantes de l'IgE

Les mastocytes résident dans les tissus épithéliaux et les muqueuses qui recouvrent les surfaces corporelles d'où ils alertent le système immunitaire en cas de traumatisme local et d'infection. Présent dans tout le système immunitaire, excepté le système nerveux central et la rétine, ils répondent d'abord à la stimulation par l'allergène en libérant les molécules inflammatoires stockées dans les 50-200 volumineux granules qui remplissent leur cytoplasme (Parham, 2003).

Le nom mastocyte provient de l'allemand Mistelle, qui signifie cellules engraisées ou cellules bien nourries, nom justifié par l'aspect microscopique de ces cellules. Les granules des mastocytes contiennent principalement de l'histamine, de l'héparine, du TNF $\alpha$ , du chondroïtine sulfate, des protéases neutres, d'autres enzymes de dégradation et des médiateurs inflammatoires (Tableau 4) (Parham, 2003).

Après avoir quitté la moelle osseuse, les mastocytes immatures, dépourvus de granules, sont transportés par le flux sanguin dans les tissus, où ils se localisent près des petits vaisseaux sanguins. Là, ils arrivent à maturité et acquièrent leurs granules caractéristiques. Cette différenciation est induite par le SCF (stem cell factor), qui interagit avec la molécule CD117 (également appelée Kit) à la surface des mastocytes.

L'importance des mastocytes pour les réactions inflammatoires dépendantes de l'IgE est bien illustrée par les phénotypes des souris déficientes en CD117 fonctionnelle. Ces souris sont dépourvues de mastocytes différenciés et ne produisent aucune des réponses inflammatoires que déclenche normalement l'IgE.

On distingue deux types de mastocytes humains : celui des muqueuses qui exprime la protéase tryptase et celui du tissu conjonctif, qui exprime la chymotryptase (Parham, 2003).

**Tableau 4 :** Molécules libérées par les mastocytes (Parham, 2003)

Classe de produit	Exemple	Effet biologique
-------------------	---------	------------------

Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsinG, carboxypeptidase .	Remodelage de la matrice du tissu conjonctif
Médiateurs toxiques	Histamine, héparine	Augmente la perméabilité vasculaire Provoque la contraction su muscles lisses
Cytokine	IL-4, IL-13  IL -3, IL-5, GM-CSF  TNF $\alpha$ (stocké en partie sous forme préformé dans les granules	stimule et amplifie la réponse Th2.  Stimule la production et l'activation des éosinophiles.  Contribue a l'inflammation, stimule la production de cytokines par des nombreux types cellulaires, active les endothéliums.
Chimiokine	MIP-1 $\alpha$	Chimiotactique pour les monoocytes, macrophages, et neutrophiles.
Médiateurs lipidique	Leucotriènes C4 et D4.  Facteur activant les plaquettes.	Contraction des muscles lisses. Augmentation de la perméabilité vasculaire. Sécrétion de mucus. Chimiotactique pour les leucocytes  Amplifie la production des médiateurs lipidiques. Activation des neutrophiles, éosinophiles, plaquettes.

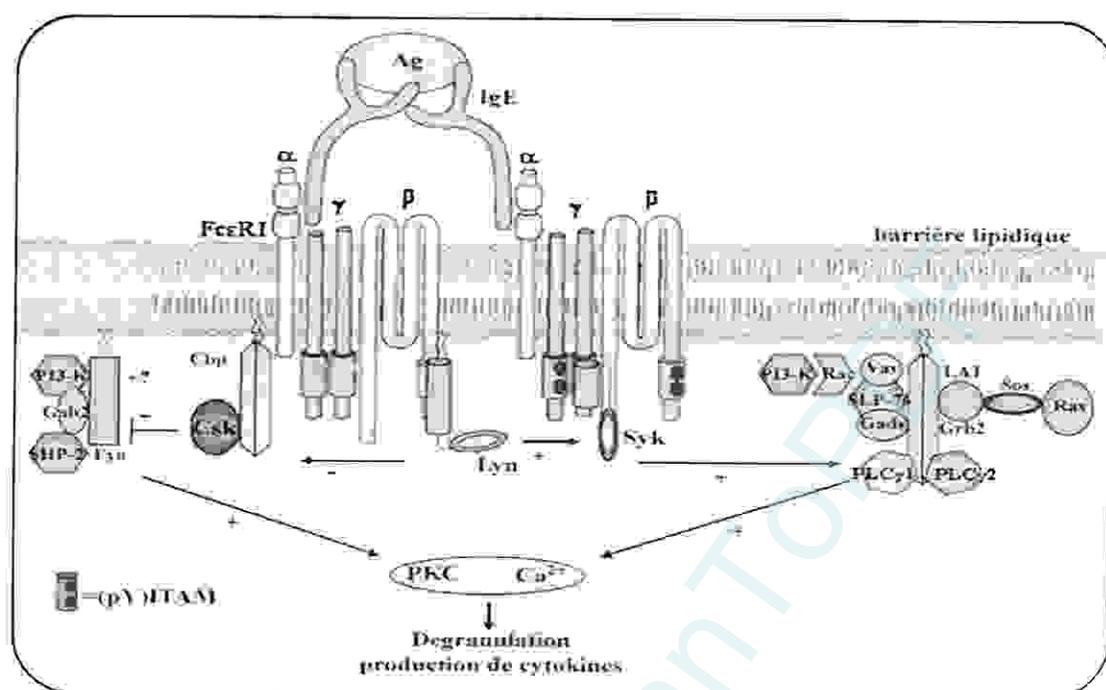
### 3.2.2. Activation des mastocytes

La liaison d'un allergène multivalent aux IgE fixées sur les FcεRI provoque l'agrégation de ces derniers et active les cellules. Il en résulte trois conséquences biologiques :

- la dégranulation par un processus d'exocytose régulée et libération des médiateurs préformés contenus dans les granules.
- La synthèse et la sécrétion de médiateurs lipidiques.
- La synthèse et la sécrétion de cytokine.

L'agrégation des FcεRI induit une cascade de signaux impliquant plusieurs types de tyrosine kinases. La tyrosine kinase Lyn est constitutivement associée à l'extrémité carboxy-terminale de la chaîne β. Lors de l'agrégation des FcεRI, Lyn phosphoryle les motifs ITAM des chaînes γ et β, ceux-ci recrutent et activent la tyrosine kinase SYK qui phosphoryle et active plusieurs autres protéines de la cascade de signalisation. Un substrat de SYK est l'isoforme γ de la phospholipase C qui catalyse la dégradation du phosphatidyl inositol biphosphate en inositol triphosphate (IP3) et en diacylglycérol (DAG). IP3 entraîne une élévation du calcium intracytoplasmique qui en synergie avec DAG, active la protéine kinase C (PKC). Celle-ci phosphoryle la chaîne légère de la myosine, ce qui dissocie les complexes myosine-actine et favorise le contact des granules avec la membrane cellulaire (Kuby et Goldsby, 1997).

La fusion de la membrane des granules à la membrane cellulaire est contrôlée par les protéines Rab, apparentées aux protéines liant le GTP (guanosine triphosphate). La synthèse des médiateurs lipidiques est contrôlée par la forme cytosolique de la phospholipase A2 (PLA2c). Celle-ci est activée par deux signaux : l'élévation du calcium intracytoplasmique et sa phosphorylation due à une enzyme appelée ERK (extracellular receptor activated kinase) appartenant à la famille des MAP kinase (mitogenactivated proteine kinase). L'activation d'ERK fait partie d'une cascade initiée par la phosphorylation des motifs ITAM et qui est similaire à celle induite lors de l'activation des lymphocytes T. La PLA2c dégrade l'acide arachidonique ce qui génère, d'une part, la prostaglandine D2 (via la cyclo-oxygénase). L'activation des mastocytes entraîne la synthèse et la sécrétion d'un grand nombre de cytokine (Figure 34) (Kuby et Goldsby, 1997).



**Figure 34** : Signalisation intracellulaire via le FcεRI aboutissant à la sécrétion des cytokines (Blank et Rivera, 2004).

### 3.2.3. Les éosinophiles et les basophiles

Les éosinophiles sont des granulocytes dont les granules contiennent des protéines basiques, riches en arginine. Dans les coupes histologiques, ces protéines se colorent abondamment par l'éosine, d'où leur nom signifiant celui qui aime l'éosine. Normalement, une minorité d'éosinophiles circulent dans le sang. La plupart résident dans les tissus, plus particulièrement dans les tissus conjonctifs situés immédiatement sous le revêtement épithélial des tractus respiratoire, gastro-intestinal et urogénital. À l'instar des mastocytes, les éosinophiles, lorsqu'ils sont activés par des stimuli du milieu extérieur, libèrent par phases des molécules toxiques et des médiateurs inflammatoires. Les médiateurs chimiques préformés et les protéines présentes dans les granules sont libérés en premier. La fonction normale de ces molécules hautement toxiques est de tuer directement les antigènes. Cette phase est suivie par la synthèse et la sécrétion plus tardive de la prostaglandine, de leucotriènes et de cytokines, qui amplifient la réponse inflammatoire en activant des cellules épithéliales et des leucocytes, y compris d'autres éosinophiles (Tableau 5) (Parham, 2003).

**Tableau 5** : Les protéines toxiques, les cytokines et les médiateurs inflammatoires sécrétés par les éosinophiles activées (Parham, 2003).

Classe de produit	Exemples	Effets biologiques
<b>Enzyme</b>	Peroxydase des éosinophiles	Toxique pour ses cibles en catalysant les réactions d'halogénéation. Déclenche la libération d'histamine par les mastocytes.
	Collagénase des éosinophiles	Remodelage de la matrice du tissu conjonctif.
<b>Protéine toxique</b>	Protéine basique majeure	Déclenche la libération de l'histamine par les mastocytes.
<b>cytokines</b>	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplifie la production des éosinophiles par la moelle osseuse. Cause l'activation des éosinophiles.
<b>Chimiokines</b>	IL-8	Stimule l'infiltration leucocytaire.

Les basophiles sont des granulocytes dont les granules se colorent par des colorants basiques comme l'hématoxyline. Les granules des basophiles renferment un assortiment de médiateurs similaires, mais non identique à celui des mastocytes. Bien que les basophiles

ressemblent aux mastocytes par certains aspects, ils sont plus proches des éosinophiles par leur développement. Ils partagent un précurseur commun et nécessitent des facteurs de croissance similaires, comme l'IL4, l'IL5 et le GM-CSF (Parham, 2003).

Les basophiles sont normalement présents en nombre très faible dans la circulation et sont dès lors plus difficiles à étudier que les autres leucocytes. Ils sont mobilisés dans les sites de réaction allergique (Parham, 2003).

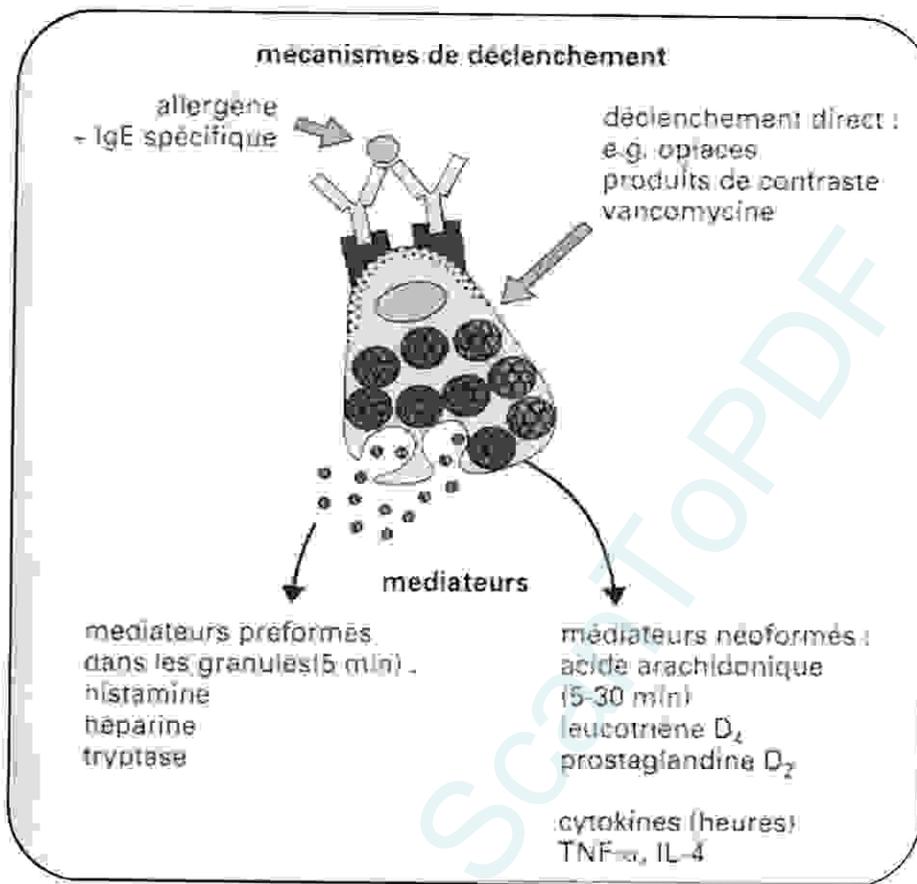
#### 3.2.4. Accumulation locale des mastocytes et des basophiles

Les mastocytes et les basophiles sont modérément présents dans les tissus normaux non enflammés, mais leur nombre augmente en réponse à une inflammation. Chez les sujets allergiques, on a montré que les mastocytes étaient recrutés dans le nez pendant la saison pollinique. On constate qu'ils quittent la sous muqueuse au niveau du nez pour entrer dans l'épithélium, alors que les basophiles apparaissent dans le mucus nasal. Ce processus qui apporte des cellules riches en histamine plus près du point d'entrée du pollen, est un des mécanismes par lesquels les allergiques deviennent encore plus sensibles. Il est probable, mais c'est moins bien démontré, que des mécanismes semblables se déroulent dans les poumons (Janeway, 2003).

#### 3.2.5. Dégranulation des mastocytes et des basophiles

Le processus de dégranulation des mastocytes et des basophiles implique la fusion de la membrane des granules contenant l'histamine avec la membrane externe de la cellule. La membrane des granules fait alors partie de la membrane cellulaire, les contenus des granules se dissolvent rapidement et sont sécrétés, laissant derrière eux une cellule viable mais complètement ou particulièrement dégranulée.

Ce processus est déclenché dans la plupart des cas par le pontage de deux molécules IgE spécifiques réagissant avec l'allergène en cause. Quand deux récepteurs IgE (FcR1) sont pontés, la transduction du signal qui passe par les chaînes gamma du récepteur conduit à l'afflux de calcium, qui induit la dégranulation et la synthèse des médiateurs néoformés (Figure35) (Janeway, 2003).



**Figure 35** : Dégranulation des mastocytes et libération des médiateurs inflammatoires (Kuby et Goldsb., 1997).

### 3.2.6. Activation des éosinophiles

L'activité des éosinophiles est contrôlée par la modulation de leur sensibilité aux stimuli externes. Ce qui est réalisé par la régulation de l'expression de Fc $\epsilon$ RI. Les éosinophiles au repos ne peuvent dégranuler sous l'effet de l'allergène puisque, dépourvus de Fc $\epsilon$ RI, ils ne peuvent pas fixer l'IgE. Une fois la réaction inflammatoire déclenchée, les cytokines et les chimiokines du foyer inflammatoire induisent l'expression de Fc $\epsilon$ RI par les éosinophiles.

Dans la réaction allergique contre les pollens, la dégranulation des mastocytes et l'activation des cellules Th2 entraînent l'accumulation des éosinophiles activés dans le site concerné. Leur présence est caractéristique de l'inflammation allergique chronique. Par exemple les éosinophiles sont considérés comme la cause principale des lésions des voies respiratoires chez les asthmatiques chroniques (Janeway, 2003).

Les mastocytes, les éosinophiles et les basophiles agissent souvent de concert. La dégranulation des mastocytes déclenche une réaction inflammatoire, qui mobilise alors les

éosinophiles et les basophiles. La dégranulation des éosinophiles libère la protéine basique majeure, qui provoque à son tour la dégranulation des mastocytes et des basophiles (Figure 36) (Parham, 2003).

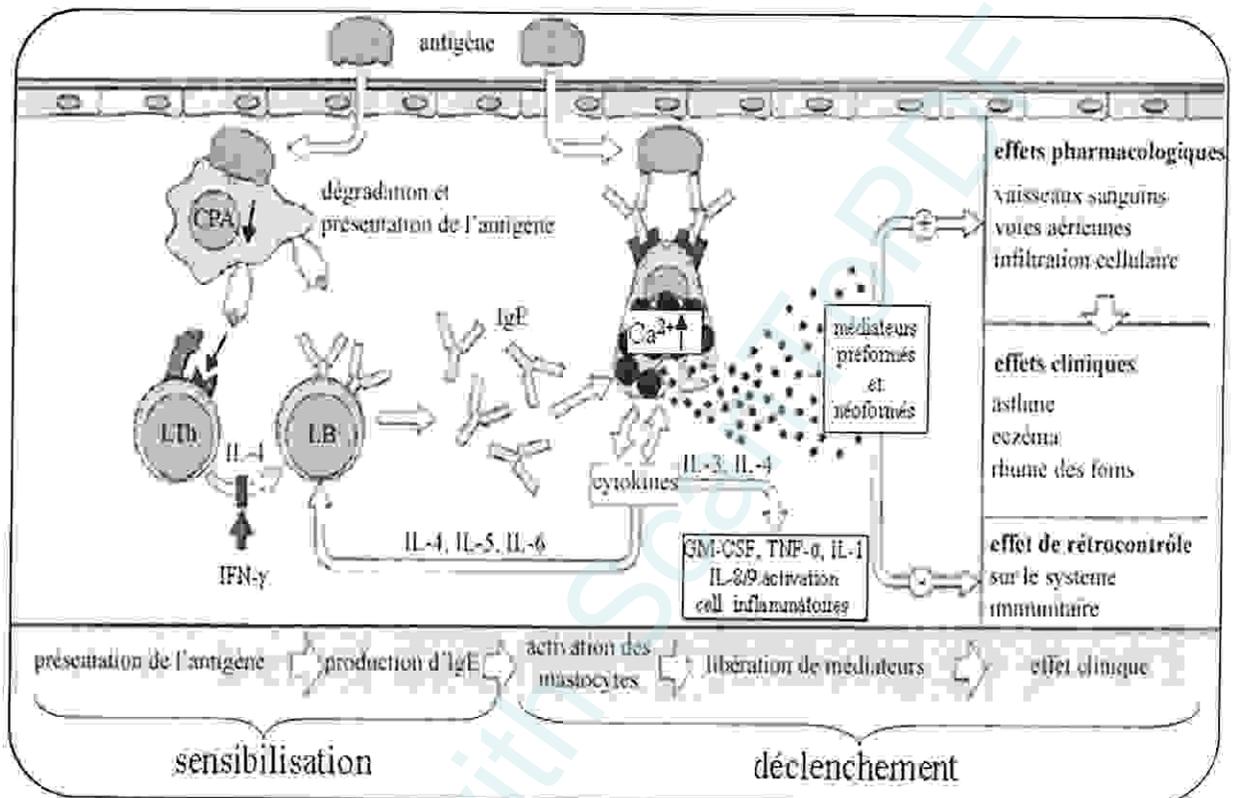


Figure 36 : Mécanisme de l'allergie contre les pollens (Roitt *et al.*, 2002).

#### 4. Les maladies allergiques liées aux pollens

L'asthme et la rhinite allergique font partie des maladies chroniques les plus fréquentes dans les pays développés et leurs prévalences continuent d'augmenter (Bachert *et al.*, 2007).

##### 4.1. Asthme

En 1995, l'initiative mondiale contre l'asthme (Global initiative for asthma - GINA) (National heart, lung and bloodinstitute 1995) donne une définition de l'asthme, traduite dans la nomenclature en allergie de la World allergyorganization (Roger, 2005).

##### 4.1.1. Les différents types d'asthme

A) **L'asthme non allergique** : est un type d'asthme non immunologique. Les patients qui en sont atteints ne présentent pas d'augmentation des immunoglobulines IgE. Ils réagissent par des spasmes bronchiques et une hypersécrétion bronchique à des stimuli

divers: infections nasales et broncho-pulmonaires, virales (virus de la grippe, rhinovirus) (Rance et Abbal, 2002).

**B) L'asthme médicamenteux :** il est induit par l'aspirine, par d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des bêtabloquants, la pénicilline et par la morphine (Rance et Abbal, 2002).

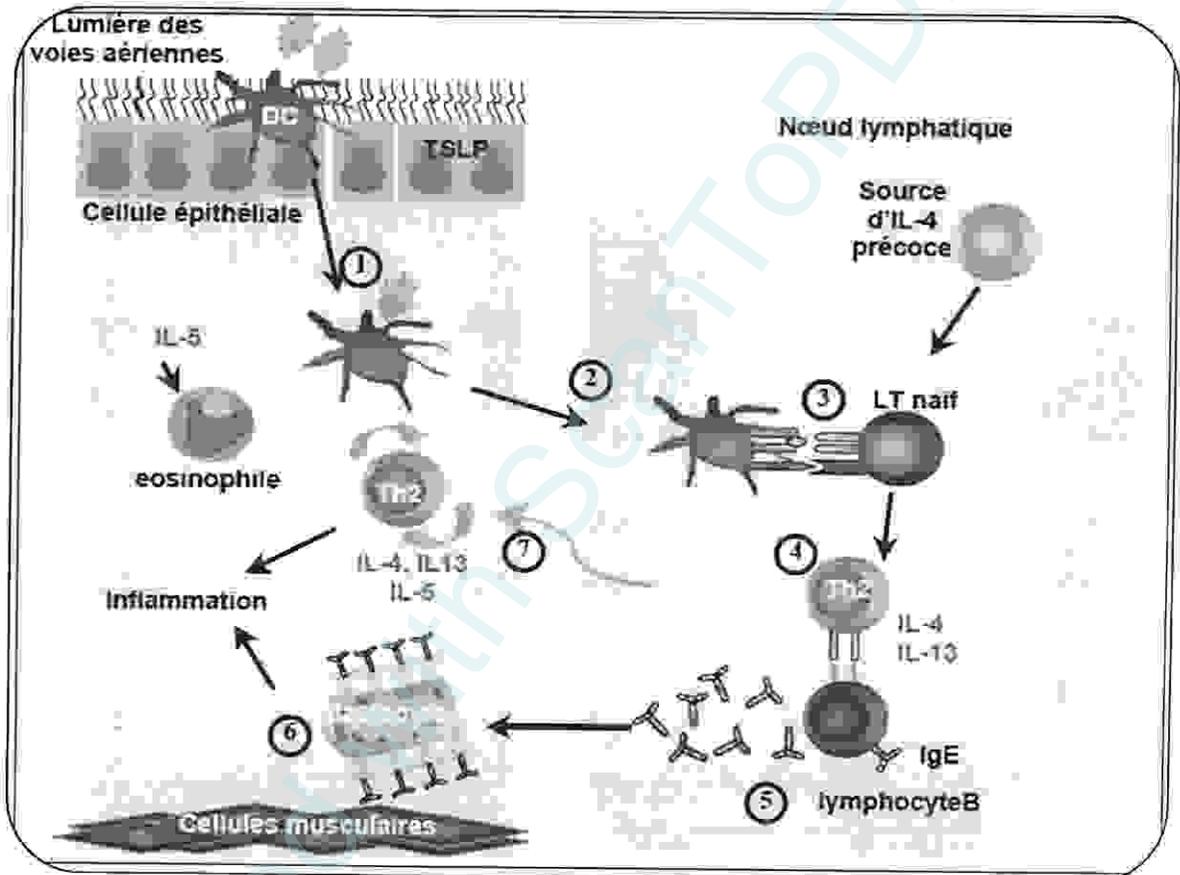
**C) L'asthme allergique :** est une maladie chronique des voies respiratoires qui résulte d'une réponse Th2 inadaptée et excessive à un antigène inoffensif chez des individus génétiquement prédisposés. Les symptômes sont une dyspnée sifflante, une toux, des douleurs de poitrine et un essoufflement (Wills-Karp, 1999).

Elle est caractérisée par une forte concentration d'IgE dans le sérum des patients, des infiltrats d'éosinophiles dans l'épithélium péribronchique et périvasculaire, une hyperplasie des cellules à mucus et un épaississement de la sous-muqueuse. Des stimuli normalement inoffensifs vont entraîner une broncho constriction en réponse à des stimuli non spécifiques comme le froid, l'effort ou à de faibles doses d'acétylcholine (Wills-Karp *et al.*, 1998).

L'exposition à l'allergène induit une broncho constriction biphasique. La phase précoce se passe dans les premières minutes et est due à la dégranulation des mastocytes activés par les IgE. La phase tardive est observée après 4 à 12h. Les mécanismes responsables de la phase tardive sont dus à la présence des éosinophiles et des lymphocytes T (Ali *et al.*, 2007). Les lymphocytes Th2 producteurs d'IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 jouent un rôle majeur dans l'initiation et le maintien de la maladie. En effet, dans des modèles expérimentaux d'asthme allergique ainsi que chez des patients asthmatiques, les lymphocytes Th2 prolifèrent et on détecte des cytokines de type Th2 dans les poumons des patients et chez les animaux. Les cytokines de type Th2, sont impliquées dans la production de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires exprimant les récepteurs CCR3, CCR4 et CCR8, telles que les éosinophiles et les lymphocytes Th2 effecteurs/mémoires (Robinson *et al.*, 1992).

Le rôle de l'IL-4 dans la différenciation des lymphocytes Th2 est bien connu mais cette cytokine semble ne pas être nécessaire pour la génération des symptômes de l'asthme.

(Cohn *et al.*, 1997). L'IL-5 est impliquée dans la génération des éosinophiles à partir de la moelle osseuse ainsi que pour leur recrutement au niveau des poumons. L'IL-13 qui peut être produite par les lymphocytes Th2, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles, est considérée comme jouant un rôle central dans les dommages tissulaires observés au cours de l'asthme chez les patients et les animaux (Figure 37) (Wills-Karp *et al.*, 1999).



**Figure 37** : La sensibilisation aux pollens dans les voies respiratoires d'un asthmatique (Galli *et al.*, 2008).

L'IL-13 produite va induire une surproduction de mucus par sa capacité, au moins en partie, à augmenter l'expression du canal CLCA (calcium-activated chloride channel) et l'expression du facteur de transcription forkhead box.a2 (FOXa2). Cette cytokine va aussi promouvoir l'inflammation des voies aériennes par la production de leukotriènes, adénosine et l'activation de métalloprotéines. Elle a aussi un effet sur l'hyperréactivité bronchique et la fibrose tissulaire (Wills-Karp, 2004).

L'inhalation d'un adénovirus codant pour l'IL13 induit les caractéristiques principales de l'asthme (Therien *et al.*, 2008). De cette façon, on observe une inflammation des voies aériennes, une hyperréactivité bronchique en réponse à la métacholine et une hypersécrétion

de mucus. Ce modèle d'induction d'asthme a cependant ces spécificités : il est résistant aux corticostéroïdes et est caractérisé par une forte neutrophilie; ce sont les caractéristiques d'un asthme sévère trouvé chez l'homme. Une analyse protéomique du liquide de lavage broncho-alvéolaire a montré l'existence de protéines (telles que C3a) pouvant être modulées par l'IL-13. Celles-ci peuvent être considérées comme cibles thérapeutiques potentielles dans l'asthme (Therien *et al.*, 2008).

#### 4.1.2. Contrôle génétique de l'asthme allergique

L'asthme allergique survient fréquemment sur un terrain dit atopique chez des sujets présentant une susceptibilité génétique à favoriser la différenciation de leurs LT en LTh2 et à avoir une concentration élevée d'IgE dans le sérum. Il est intéressant de noter que l'atopie est un des aspects accompagnant deux pathologies allergiques : l'asthme et la rhinite allergique dont les fréquences ont augmenté en parallèle ces dernières décennies. L'analyse du contrôle génétique de l'asthme a montré l'implication de régions chromosomiques contenant des gènes de la réponse immune codant: TLR2 (4q31.3) IL-13 (5q31), un récepteur aux IgE (FcεR1B), (11q12), TGFB (19q13), CCL5 (17q11) (Guilloud-Bataille *et al.*, 2008).

Il a récemment été suggéré qu'une région 11p14 serait associée au trait allergie, qui correspond au développement de plusieurs maladies allergiques chez un même individu (Guilloud-Bataille *et al.*, 2008). A côté de ces gènes, des régions de susceptibilité contenant des gènes de réponse tissulaire (la métalloprotéase ADAM33, la dipeptidylpeptidase10, l'inhibiteur de sérine protéase SPINK5) ont été rapportés (Blumenthal, 2005). Ceci suggère que le contrôle de la fonction de barrière vis à vis d'allergènes comme les pollens peuvent aussi être impliqués dans la susceptibilité à l'asthme (Blumenthal, 2005).

#### 4.1.3. La physiopathologie de l'asthme chez l'homme

Plusieurs groupes n'admettent qu'une réponse Th2 inappropriée aux allergènes inhalés tels que les pollens, intervient dans la petite enfance. C'est une période pendant laquelle les réponses Th2 se développent préférentiellement, et ceci va conditionner la persistance et la sévérité de l'asthme au cours de la vie (Shahid *et al.*, 2002). Ce développement initial de lymphocytes Th2 va probablement être favorisé par un défaut de signalisation via les TLR et de réponse Th1. Les facteurs génétiques seraient également impliqués (Brown *et al.*, 2003).

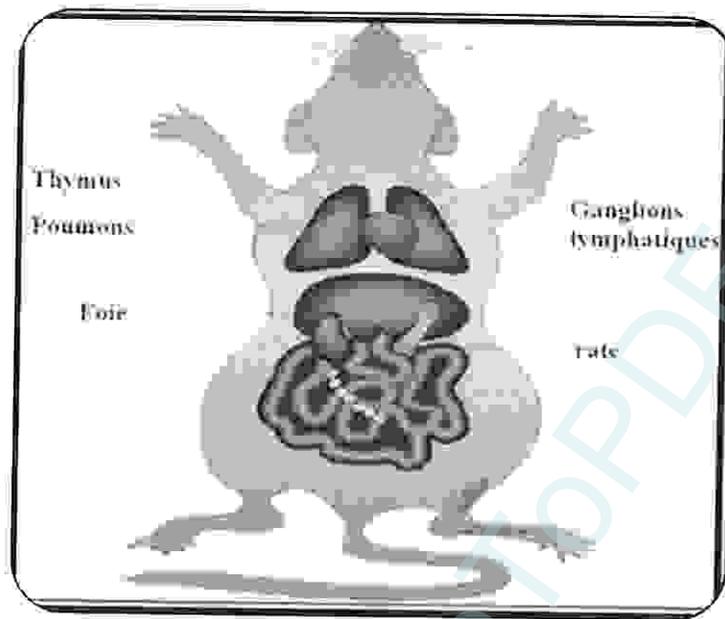
Plus tard, les lymphocytes Th2 mémoires réactivés par l'antigène, pourraient être localisés dans le tissu pulmonaire, recruterait des cellules inflammatoires, aggravant les lésions tissulaires.

Les cellules épithéliales lésées contribueraient au maintien de l'inflammation en recrutant d'autres lymphocytes Th2 et cellules inflammatoires. L'épithélium des voies aériennes des patients asthmatiques est anormal ce qui explique l'hypersensibilité à des stimuli non spécifiques tels que le froid, des pathogènes et des substances irritantes. Lorsque l'asthme est diagnostiqué, l'inflammation et le remodelage des voies aériennes sont déjà établis et contribuent à la persistance et à la progression de la maladie, alors que les patients reçoivent un traitement anti-inflammatoire. Les lymphocytes Th2 sont toujours actifs dans les voies aériennes, même lorsque la maladie est quiescente (Holt, 2004).

La participation des autres populations lymphocytaires dans la pathogenèse de l'asthme allergique tels que les lymphocytes NKT et la sous population T nouvellement décrite, Th17. Les lymphocytes NKT (Natural Killer T) constituent une sous-population de lymphocytes T qui exprime à la fois des marqueurs de T et de NK. Ces cellules sont soit  $CD4^+$ , soit  $CD4^- CD8^+$  et une petite population de NKT humains est  $CD8^+$ . Ils expriment un TCR $\alpha\beta$  avec une chaîne  $\alpha$  invariante (Park *et al.*, 2000).

Chez la souris, la chaîne invariante du TCR de ces cellules est de type Va14Ja18 alors que chez l'homme, ils expriment la chaîne Va24Ja18. Les NKT répondent à des antigènes glycolipidiques présentés par la molécule CMH de classe I non polymorphique CD1d, en produisant rapidement de grandes quantités de cytokines telles l'IL-4, l'IL-13, l'IL-10 et l'IFN- $\gamma$  (Park *et al.*, 2000).

Les NKT sont plutôt minoritaires dans la majorité des organes. Elles représentent de 0,5 à 1% des thymocytes, de 1 à 2% dans la rate et les poumons, moins que 0,5% dans les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse. Cependant, elles sont majoritaires dans le foie où elles représentent 30% (Figure 38) (Matsuda *et al.*, 2002).



**Figure 38 :** Distribution tissulaire des cellules NKT (Matsuda *et al.*, 2002).

Des observations expérimentales ont suggéré un rôle délétère des cellules NKT dans le développement de l'asthme. Il a été rapporté que les souris déficientes pour les cellules NKT développent un asthme allergique d'une ampleur très réduite (Akbari *et al.*, 2003). Ces données ont été confortées par des observations cliniques (Akbari *et al.*, 2006), ce qui a même conduit certaines équipes à proposer que les cellules NKT pourraient être l'acteur essentiel responsable du développement de l'asthme. Le rôle spécifique des lymphocytes NKT dans le développement de l'asthme est complexe. En effet, leur action dans le déclenchement de la réponse asthmatique dépendra de leur statut d'activation mais aussi des collaborations avec d'autres populations T conventionnelles comme Th17 (Umetsu et DeKruyff, 2010).

En 2000, il a été montré que Infante-Duarte et coll. ont montré que les cellules T productrices d'IL-17 constituaient une population distincte des cellules Th1 et des cellules Th2 chez les souris et les humains (Infante-Duarte *et al.*, 2000). Ivanov et al. ont identifié ROR- $\gamma$ t comme un facteur de transcription essentiel pour la différenciation des cellules Th17 (Ivanov *et al.*, 2006). Très rapidement après leur description, il a été démontré par l'étude des souris déficientes pour le gène codant l'IL-17R que les cellules Th17 étaient indispensables à la phase d'induction (sensibilisation) du développement des réponses asthmatiques expérimentales (Schnyder-Candrian *et al.*, 2006).

L'augmentation des ARNm de l'IL-17 et la sécrétion de cette protéine dans les poumons, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et le sérum des patients asthmatiques ont été montrées

(Wong *et al.*, 2001). De plus, le niveau d'IL-17 est étroitement corrélé au degré de sévérité de l'hypersensibilité bronchique chez les patients asthmatiques (Barczyk *et al.*, 2003). L'IL-17 potentialise l'activation des fibroblastes des cellules épithéliales et des cellules musculaires lisses. Ainsi, l'IL-17 favorise la production d'IL-6, d'IL-8 et d'IL-11 par les fibroblastes bronchiques humains (Molet *et al.*, 2001). La combinaison d'IL-17F et d'IL-23 peut stimuler la production des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  par les éosinophiles (Cheung *et al.*, 2008).

#### 4.2. Les rhinites ou rhume de foins

« Rhume » provient du grec « rheuma » désignant « écoulement, flux ». La rhinite est une inflammation du revêtement épithélial accompagnée par un ou plusieurs symptômes suivants : obstruction nasale, prurit nasal, éternuements, rhinorrhée, douleurs, troubles de l'odorat (Bortot, 2010).

Ils existent deux types des rhinites : Aigue et chroniques.

##### 4.2.1. Les Rhinites aiguës

Ce sont des rhinites de survenue brutale, apparaissant en moins de 48h. chez un patient indemne de toute symptomatologie nasale ou chez un patient ayant déjà une pathologie nasale (polypose, rhino-sinusite allergique) et disparaissant au bout de 8 semaines maximum. Parmi les types des rhinites aiguës la rhinite d'origine virale est considérée comme une pathologie bénigne. les rhinites d'origine virale, appelées vulgairement rhume de cerveau, prennent une grande ampleur de nos jours par la découverte des interférences virus-réactions inflammatoires et les implications de ces micro-organismes dans les réactions allergiques. La rhinite virale est la forme la plus fréquente de rhinite. On estime qu'un adulte souffre de rhume 2 ou 3 fois au cours de l'année et un petit enfant jusqu'à 6 à 12 fois par an (Taeron, 2002).

##### 4.2.2. Les Rhinites chroniques

La rhinite chronique est une maladie inflammatoire de la muqueuse des fosses nasales sans atteinte de la muqueuse des cavités sinusiennes. On a tendance actuellement à regrouper toutes les rhinites non infectieuses sous le nom de « syndrome d'hyperréactivité nasale » (Bonfils, 1996)

**La rhinite allergique :** Comme l'asthme allergique, la rhinite allergique (RA) associe un mécanisme allergique IgE dépendant à une inflammation locale d'intensité plus ou moins forte. La muqueuse nasale des patients souffrant de RA liée aux pollens est infiltrée par des cellules inflammatoires de type polynucléaire éosinophile, mastocytes, macrophages et fibroblastes. L'inflammation de la muqueuse nasale peut entraîner la persistance des symptômes de RA lors des périodes de moindre exposition aux allergènes incriminés (**Bousquet et al., 2008**).

Il s'agit de l'une des maladies atopiques les plus fréquentes liée au développement d'une réaction allergique IgE dépendante qui, après une phase de sensibilisation, évolue en deux temps :

- La réaction immédiate est caractérisée par une rhinorrhée, un prurit nasal, des éternuements en salve et une obstruction nasale, due aux effets de l'histamine
- La réaction retardée est caractérisée par l'infiltration des cellules par les mastocytes, lymphocytes (+Th2) et éosinophiles (**Bortot, 2010**).

Dans la phase de sensibilisation de la rhinite allergique, les cellules présentant l'antigène jouent en premier lieu un rôle majeur. Les cellules dendritiques captent l'antigène et le transportent jusqu'aux organes lymphatiques situés non loin, dans lesquels seront synthétisées des IgE spécifiques de l'allergène qui seront ensuite transportées dans la muqueuse nasale. Une partie des IgE peut aussi être synthétisée localement (**Bachert et al., 2007**).

Dans une rhinite allergique symptomatique, le nombre de cellules lymphocytes T helpers CD4<sup>+</sup>, appartenant au sous-type Th2 est augmenté. Ces cellules synthétisent diverses cytokines comme l'IL-4, IL-5, IL-13 ainsi que des chimiokines pour le recrutement de cellules jouant un rôle dans la sensibilisation allergique. Les polynucléaires éosinophiles ainsi que les mastocytes de la muqueuse voient leur nombre augmenté (**Fiumano, 2011**).

La réaction au contact d'un allergène peut être séparée en une phase immédiate et une phase tardive. La phase immédiate est caractérisée par une libération rapide d'histamine, de prostaglandines et de leucotriènes, ainsi que d'autres médiateurs des mastocytes. Simultanément et en l'espace de quelques heures seront libérées des cytokines pro-inflammatoires qui vont activer des cellules endothéliales, mais également les lymphocytes Th2. Sous le contrôle de ces derniers débute, après trois à quatre heures, la phase tardive. Elle correspond à la migration des polynucléaires éosinophiles. L'apparition dans les

sécrétions nasales de médiateurs issus des éosinophiles, et la libération de cytokines associées à l'atopie. Ces cytokines peuvent activer les cellules endothéliales et déclencher la migration sélective des cellules de l'inflammation comme les éosinophiles grâce à des chimiokines (Fiumano, 2011).

#### 4.3. La relation entre asthme allergique et la rhinite allergique (rhume de foin)

Les relations entre l'asthme et la rhinite allergique sont étroites et ont pris une importance majeure ces dernières années (Bachert *et al.*, 2007).

L'asthme et la rhinite coexistent souvent chez les mêmes patients, si bien que plus de 75 % des patients asthmatiques allergiques et 80 % des sujets asthmatiques non allergiques présentent une rhinite (Sibbald et Rink, 1991). De même, la prévalence de la rhinite allergique est quatre à six fois supérieure dans la population de sujets asthmatiques que dans la population générale (Leynaert *et al.*, 1999).

Nous disposons par ailleurs de données équivalentes concernant la pathologie rhinitique allergique. La prévalence de l'asthme chez les sujets souffrant de rhinite allergique est de 10 à 15 % dans la rhinite saisonnière et de 25 à 40 % dans la rhinite per-annuelle. Les atteintes pulmonaires sont variables en fonction des caractéristiques de la pathologie rhinitique. Ainsi, les patients souffrant de rhinite per-annuelle d'intensité modérée à sévère, présentent des atteintes fonctionnelles respiratoires plus marquées que les patients atteints de rhinite per-annuelles peu actives et de rhinites saisonnières (Bousquet *et al.*, 2005).

#### 4.4. Mécanismes inflammatoires dans l'asthme et la rhinite allergique

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'inflammation dans la rhinite allergique et l'asthme présentent de nombreuses similitudes. Les lymphocytes T, appartenant au sous-groupe Th2, participent au contrôle des événements inflammatoires via des cytokines, comme l'IL-4, IL-5, IL-13 et GM-CSF, des chimiokines (éotaxine, RANTES) et des molécules d'adhérence (ICAM1, VLA 4) dans les deux pathologies (Bousquet *et al.*, 2000).

## 5. Le diagnostic de l'allergie aux pollens

### 5.1. Anamnèse

La consultation est le maillon essentiel de l'identification de toute allergie (**Tableau 5**), y compris la pollinose. Ni les tests cutanés ni la détermination des anticorps IgE spécifiques des allergènes du pollen ne suffisent pour diagnostiquer un «rhume des foins»: la clé du diagnostic reste l'anamnèse. La période de l'année durant laquelle la réaction se manifeste caractérise en général les pollens responsables des symptômes observés. Seul l'entretien durant la consultation permet de faire la distinction entre une sensibilisation détectée fortuitement par test cutané ou par sérologie, et une sensibilisation qui soit un véritable signe clinique d'allergie. La durée d'une anamnèse allergologique approfondie visant une éventuelle allergie aux pollens est d'environ 15 minutes. Les questionnaires sur l'allergie sont utiles mais ne remplacent en aucun cas l'anamnèse (**Dürr et al., 2008**).

**Tableau 6 :** Contenu d'une anamnèse allergologique (**Dürr et al., 2008**).

Symptômes
Début, déroulement et intensité des symptômes
Dépendance de l'exposition (plein air, espace habité, conditions météorologiques, moment de la journée)
Mesures prises et traitements suivis, leurs effets?
Influences de l'environnement (profession, loisirs, sport, alimentation, conditions de logement)
Anamnèse familiale

### 5.2. Le test cutané

Le prick-test s'utilise couramment au cas où l'on présume un phénomène de transmission par les IgE comme l'allergie aux pollens. Une goutte de solution d'allergène disponible dans le commerce est d'abord déposée sur la peau de l'avant-bras. La peau est ensuite piquée (pricked) à travers la goutte au moyen d'une lancette standardisée ou d'une aiguille fine, permettant ainsi à l'allergène d'atteindre le derme pour interagir avec les mastocytes. La réaction croisée des anticorps IgE spécifiques et de l'allergène déclenche ensuite la dégranulation des mastocytes si la surface de ces derniers présente les anticorps IgE spécifiques contre les protéines de la solution d'allergènes (**Figure 39**). L'histamine et les autres médiateurs libérés provoquent la vasodilatation et l'extravasation plasmatique ainsi que la formation de papules. L'évaluation d'une réaction cutanée doit toujours être effectuée à partir des tests de contrôle (test de contrôle positif avec histamine/codéine, ou négatif avec Na Cl ou un solvant) (**Dürr et al., 2008**).



**Figure 39** : Lecture des prick-test (**Dürr et al., 2008**).

### 5.3. La sérologie

Le radio-allergosorbent test (RAST) est le test classique pour la détection d'anticorps IgE spécifiques. Les tests les plus sensibles n'utilisent plus d'anticorps radiomarqués mais des anticorps marqués par des enzymes ou par de la fluorescéine. A l'opposé des tests cutanés, les tests d'anticorps spécifiques ne mesurent que les anticorps IgE non liés, circulant librement dans le sang. Le test sérologique devrait donc être utilisé non pas pour le dépistage, mais plutôt de manière ciblée, par exemple pour poser l'indication d'une immunothérapie spécifique (ITS). Qualité mise à part, l'analyse d'un seul allergène est presque vingt fois plus coûteuse qu'un prick-test. Des tests IgE multispécifiques (par ex. Sx I, phadiatope), contenant les plus importants allergènes d'inhalation (par exemple ceux à caractère saisonnier) peuvent

remplacer les tests cutanés au cas où ceux-ci ne sont pas réalisables (par exemple en cas de dermatose généralisée ou d'urticaire factice) (Bates et Silkoff, 2003).

D'autres tests ne sont pas utiles en cas de pollinose: parmi eux citons la mesure de l'IgG-4 et les tests cellulaires comme le test de stimulation leucocytaire (cellular antigen stimulation test, CAST). En cas d'allergie, la mesure de l'IgE totale n'est pas une méthode suffisamment spécifique ou sensible pour être utilisée à des fins de dépistage. Une valeur élevée d'IgE totale confirme seulement une diathèse atopique. Asthmatiques ou non, de nombreux patients atteints de pollinose présentent des valeurs normales d'IgE totale (Bates et Silkoff, 2003).

#### 5.4. L'éosinophilie

L'allergie aux pollens est une pathologie systémique. En plus des mastocytes, certaines cellules inflammatoires comme les éosinophiles participent à la pathogénèse. Sous nos latitudes une éosinophilie modérée (0,4–1,0 G/L) indique souvent une atopie et reflète une exposition momentanée à un allergène d'inhalation. C'est pourquoi la gravité et l'évolution d'une allergie par inhalation peuvent parfois être évaluées par la mesure des éosinophiles sanguins, par le marqueur d'activation ECP (eosinophil cationic protein), et éventuellement par la mesure du taux d'oxyde d'azote dans l'air expiré (exhalednitricoxid, eNO). Il n'est en général pas nécessaire d'effectuer ces mesures au cabinet médical en cas de pollinose, pour autant que le diagnostic repose principalement sur l'anamnèse présentant une répétition de signes cliniques à caractère saisonnier, et sur le dépistage in vitro ou in vivo de la sensibilisation aux pollens (Dürr et al, 2008).

# Partie expérimentale

Produced by Scantopdf

# Matériel et méthodes

Produced by ScantOPDF

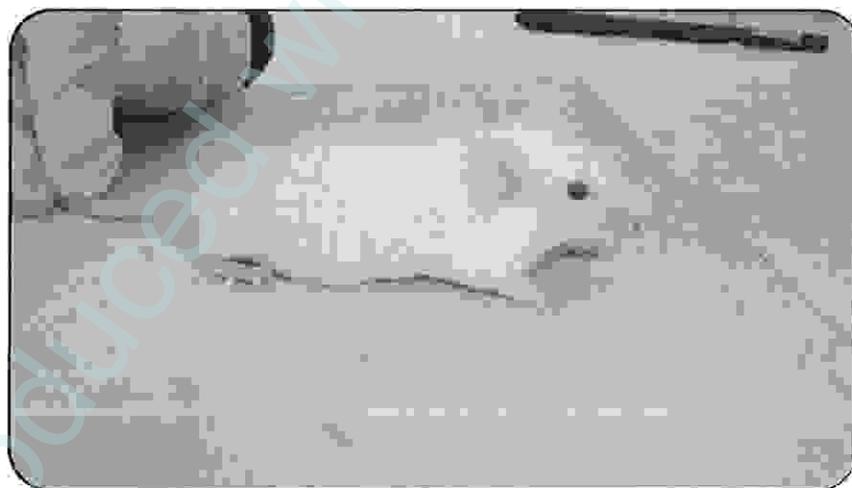
La partie expérimentale de ce travail a été réalisée au niveau du laboratoire d'immunologie « Département de biologie » de l'université 08 Mai 1945 de Guelma.

## 1. Matériel

### 1.1. Matériel biologique

Notre travail a été réalisé sur des souris mâles blanches provenant de l'animalerie de l'institut Pasteur d'Alger, âgées de quatre à huit semaines avec un système immunitaire mature (**Figure 40**).

Ces animaux mammifères sont de l'ordre des rongeurs et représentent l'espèce des vertébrés la plus couramment utilisée comme un principal organisme modèle dans les différentes expérimentations et recherches scientifiques. Ce sont des mammifères de 7 à 10 centimètres de long pour un poids de 20 à 50 grammes environ. Elle possède un museau pointu et une queue qui peut être aussi longue que son corps. Ces espèces sont les plus populaires en raison de leur disponibilité, leur taille, la facilité de leur manipulation, d'élevage et pour leur taux de reproduction (**Willis-Owen et Flint, 2006**). En outre, ces animaux partagent 99 % de leurs gènes avec les humains [16].



**Figure 40** : Matériel biologique (souris blanche)

### 1.2. Enceinte d'élevage

Les animaux sont élevés dans des cages en polypropylène qui sont nettoyées régulièrement, constituées de copeaux qui sont changées tous les deux jours (**Figure 41**).



**Figure 41** : la cage des souris

Les souris sont réparties en trois lots chacun contient 4 souris :

- Lot témoins (T).
- Lot traité par le pollen d'Eucalyptus (E).
- Lot traité par le pollen du Pin (P).

### 1.3. Les conditions d'élevage

Les souris sont élevées dans des conditions caractérisées par une température et une photopériode naturelle. Leur besoin alimentaire journalier est composé d'aliment riche en graine (blé, maïs, ...), du pain rassis et d'eau (**Figure 42**).



Figure 42 : Les conditions de l'élevage

#### 1.4. Les types de pollen utilisés

Dans notre travail, on a choisi deux types des grains de pollen des plantes de notre région : le pollen du pin et celui d'eucalyptus.

- **Pin** : le pin est la désignation générique des arbres appartenant au genre *Pinus sylvestris*, de la famille des Pinacées, dont au moins 111 espèces ont été décrites. Ce sont des résineux à feuilles en aiguilles groupées en faisceaux par 2, 3 ou 5 et dont les fructifications sont des cônes constitués d'écaillés à l'aisselle dans lesquelles on trouve les graines. Le pollen de pin est très visible (à sa couleur jaune) avec une taille très petite [17] (Figure 43).

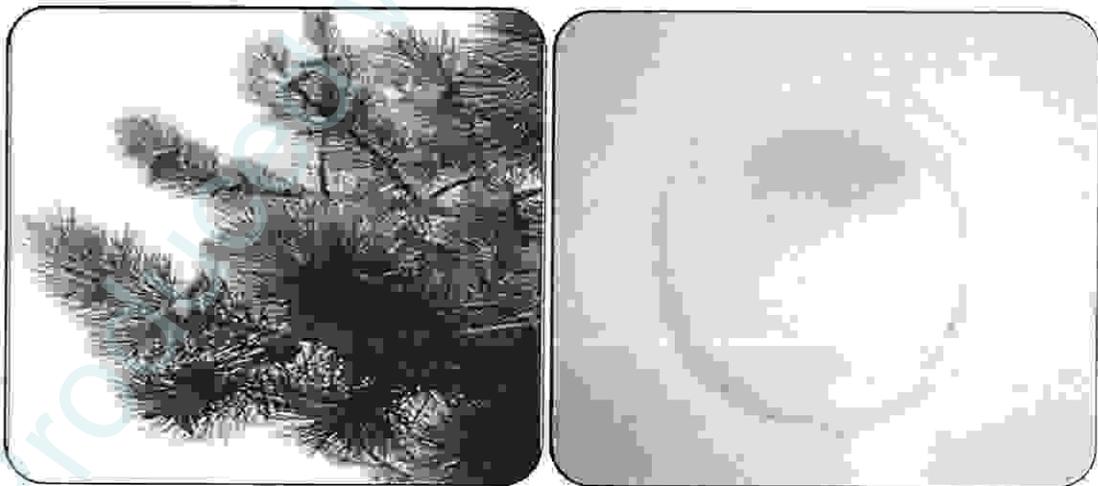


Figure 43 : Le pin

- **Les eucalyptus** : forment un groupe très riche d'arbres du genre *Eucalyptus*, de la famille des Myrtaceae, qui possèdent toute une gamme de mécanismes

d'adaptation et ont une croissance rapide, ce qui leur permet d'être présents dans une grande gamme d'environnements [18] (**Figure 44**).



**Figure 44** : L'eucalyptus.

## **2. Méthodes**

### **2.1. Protocole expérimental**

Afin de réaliser la partie expérimentale de notre travail, nous avons établi un protocole qu'on peut le résumer dans la **figure 45**.

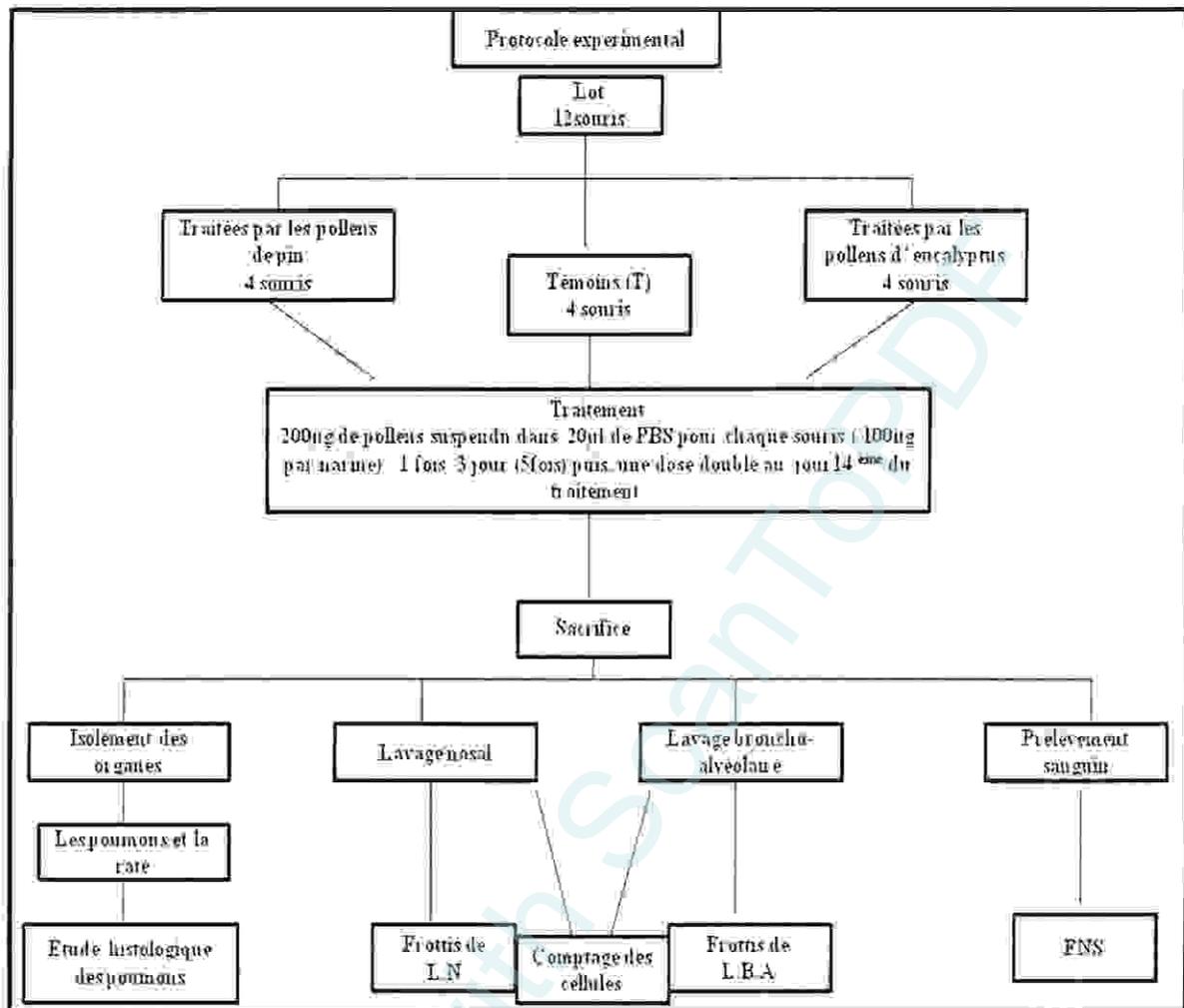


Figure 45 : Schéma représentatif du protocole expérimental.

## 2.2. Le traitement

Le traitement consiste à sensibiliser les souris au pollen. Pour cela les animaux des lots traités ont été sensibilisés par voie nasale en administrant 200µg de grains de pollen de pin ou d'eucalyptus dans un volume total de 20µl de la solution de PBS en raison de 10µl dans chaque narine. Le traitement est répété 5 fois à l'ordre d'une fois/ 3 jours pendant deux semaines. Les souris du lot témoin sont traitées par 10 µL de PBS dans chaque narine. Le 14<sup>ème</sup> jour du traitement les souris sont traitées par une double dose de grains de pollen (400 µg en raison de 200µg par narine) et au 15<sup>ème</sup> jour du traitement les différentes analyses (lavage nasal, lavage broncho-alvéolaire coupes histologiques et le prélèvement sanguins) sont réalisées (Xiuzhen *et al.*, 2001).

### 2.3. Lavage nasal

Le lavage nasal a été réalisé en instillant dans chaque narine 1,5 ml de tampon phosphate (PBS) à 37°C à l'aide d'une seringue. Le liquide récolté dans les deux cavités nasales a été centrifugé (800 g à 4°C pendant 15 minutes). Chaque culot a été suspendu dans 0,9 ml de PBS (Urbain *et al.*, 1997) (Figure 46).



Figure 46 : Lavage nasal.

### 2.4. Prélèvement sanguin

Le prélèvement s'effectue après avoir égorgé l'animal (Figure 47). Une quantité de sang est recueillie dans des tubes à EDTA destinée pour la réalisation de la FNS (formule numérique sanguine).

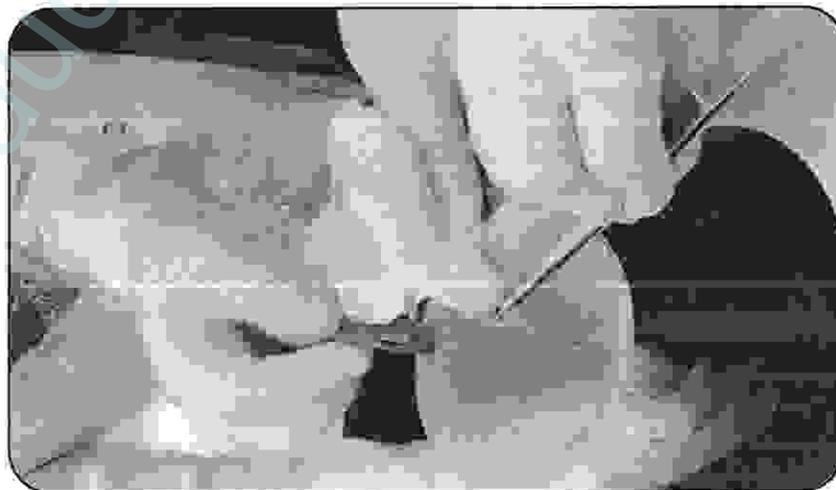
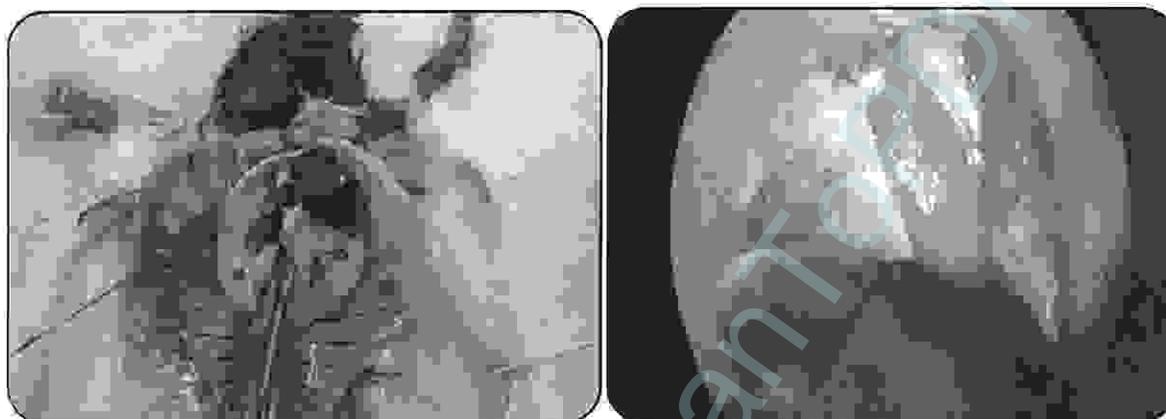


Figure 47 : Sacrifice de la souris.

### 2.5. Prélèvement des organes

Après le sacrifice et la dissection des animaux, la rate et les poumons sont prélevés et pesés à l'aide d'une balance de précision (Sartorius). Les poumons sont conservés dans du formol 0.1% pour l'étude histologique (**Figure 48**).



**Figure 48** : Prélèvement des poumons.

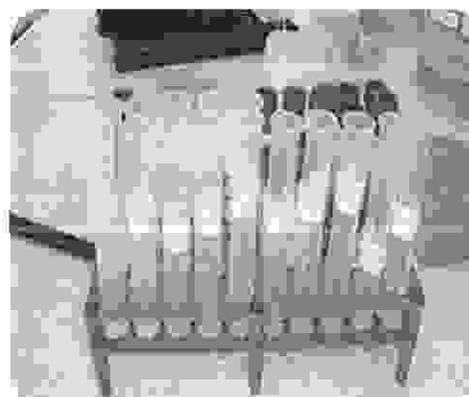
### 2.6. Lavage broncho-alvéolaire

Après le prélèvement des poumons, un tube trachéal (3,5 mm) a été introduit dans la bronche principale du lobe diaphragmatique droit (**Figure 49**). Ce dernier a été lavé 3 fois avec 3 ml d'une solution de PBS. Si le liquide contient des globules rouges on le remet en suspension avec la présence de solution de lyse pour (voire annexe).

Le liquide a été transvasé dans des tubes de polycarbonate (**Figure 50**) puis être centrifugé à 1500 g pendant 15 minutes.



**Figure 49** : Lavage broncho-alvéolaire



**Figure 50** : Les tubes de polycarbonate

## 2.6. Les frottis du liquide broncho-alvéolaire et nasal

Des frottis des différents liquides nasaux et broncho-alvéolaires issus des différentes souris (traitées et témoins) ont été réalisés puis colorés au **May-Grünwald-Giemsa**.

Une goutte du liquide (nasal ou broncho-alvéolaire) de taille moyenne est déposée de 1.5 cm du bord droit d'une lame. La goutte a été étalée par capillarité en la mettant au contact de l'arête de la lamelle rodée tenue à 45 degrés, puis la lamelle est poussée rapidement vers la gauche de la première lame en entraînant le liquide qui s'étale en une couche mono cellulaire (Frottis).

Le frottis est passé à la coloration au MGG en déposant 10 à 15 gouttes de May-Grünwald (voir annexe) et laissé se fixer pendant 3 mn. Puis 10 à 15 gouttes d'eau tamponnée sont déposées et mélangées par rotation de la lame 1 mn.

Le frottis a été recouvert de Giemsa dilué (voir annexe) pendant 15 mn puis lavé à l'eau neutre.

## 2.8. La numération cellulaire

La suspension cellulaire de chaque liquide de lavage est mise dans des tubes séparés en raison de 100µl, puis 900 µL de la solution 2 % de bleu de trypan sont ajoutés. Un comptage est effectué sur une cellule de malassez et les résultats sont exprimés en leucocytes par litre de liquide récolté.

- Le nombre des leucocytes par litre est calculé selon l'équation suivante:

$$N=(n/v)f$$

Avec : N: Nombre de cellules par litre.

n : nombre de cellules comptées.

V: volume de comptage en litre.

f: facteur de dilution.

### **3. L'interrogatoire**

#### **3.1. Échantillon**

Notre interrogatoire a été réalisé dans la région de Guelma. Il a porté sur un échantillon de 50 personnes choisies de façon aléatoire.

Les sujets sont âgés entre 18 et 32 ans et représentés par 25 femmes et 25 hommes.

#### **3.2. Méthode**

Nous avons interrogé les sujets directement, et la question principale posée était la suivante :

(Avez-vous une allergie aux pollens ?). C'est-à-dire une allergie avec écoulement et/ou obstruction nasale, éternuements et démangeaison du nez.

Les sujets inclus sont ceux répondant affirmativement à cette question, les autres sont exclus de notre étude. Un interrogatoire a été établi pour les sujets inclus et d'après les réponses obtenues, une analyse a été réalisée (voir le questionnaire en annexe).

# *Résultats et discussion*

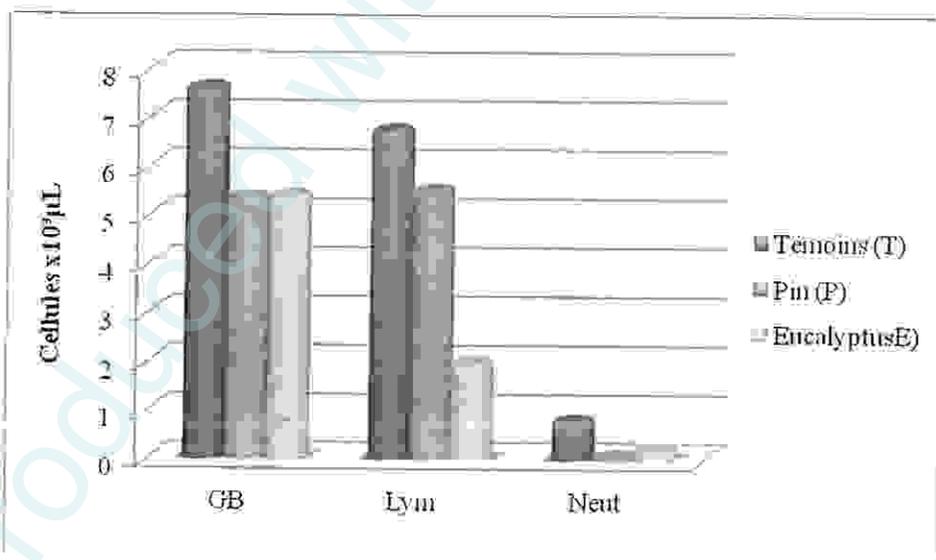
Produced by Scantopdf

## I. Effet de la sensibilisation par le pollen sur la formule leucocytaire

### I.1. Variation du taux des globules blancs, des lymphocytes et des neutrophiles

Les résultats représentés dans la **figure 51**, ont montré une diminution du taux des globules blancs chez les animaux ayant subi une sensibilisation par rapport aux témoins ( $7,63 \pm 1,36$  cell/ $\mu$ L,  $5,37 \pm 1,84$  cell/ $\mu$ L,  $5,40 \pm 2,95$  cell/ $\mu$ L) pour les souris témoins (T), les souris traitées par le pollen de pin (P) et les souris traitées par le pollen d'eucalyptus (E) respectivement.

D'autre part, une diminution a été enregistrée pour le nombre des lymphocytes chez les souris traitées ( $6,76 \pm 0,9 \times 10^3$  cell/ $\mu$ L, P:  $2,52 \pm 1,87 \times 10^3$  cell/ $\mu$ L, et E :  $2 \pm 1,45 \times 10^3$  cell/ $\mu$ L) ainsi que pour le nombre des neutrophiles (T:  $0,81 \pm 0,47 \times 10^3$  cell/ $\mu$ L, P:  $0,07 \pm 0,1 \times 10^3$  cell/ $\mu$ L et E :  $0,22 \pm 0,14 \times 10^3$  cell/ $\mu$ L).



**Figure 51:** Variation du taux des globules blancs, des lymphocytes et des neutrophiles.

Nos résultats sont en accord avec les études réalisées et citées dans le troisième chapitre confirmant une diminution du taux des lymphocytes, des neutrophiles et des globules blancs dans le compartiment sanguin sous l'effet de la sensibilisation par le pollen, entraînant ainsi leur migration vers les sites d'inflammation et les muqueuses bronchiques (Davoine, 2004).

Cette diminution peut être le résultat de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, induite par les médiateurs inflammatoires, entraînant ainsi la formation d'œdème et un afflux de cellules inflammatoires entre autres les lymphocytes T et les neutrophiles (Parham, 2003).

### 1.2. Variation du taux des monocytes, des basophiles et des éosinophiles

Les résultats illustrés dans la figure 52, ont montré une variation du taux des monocytes et certaines sous populations des polynucléaires ; (T:  $0,03 \pm 0,02 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$ , P:  $0,016 \pm 0,01 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$  et E:  $0,01 \pm 0,008 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$ ), (T:  $0,003 \pm 0,001 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$ , P:  $0,003 \pm 0,001 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$  et E:  $0,006 \pm 0,003 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$ ) et (T:  $0,006 \pm 0,002 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$ , P:  $0 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$  et E:  $0,0013 \pm 0,0010 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$ ) pour les monocytes, basophiles et éosinophiles respectivement.

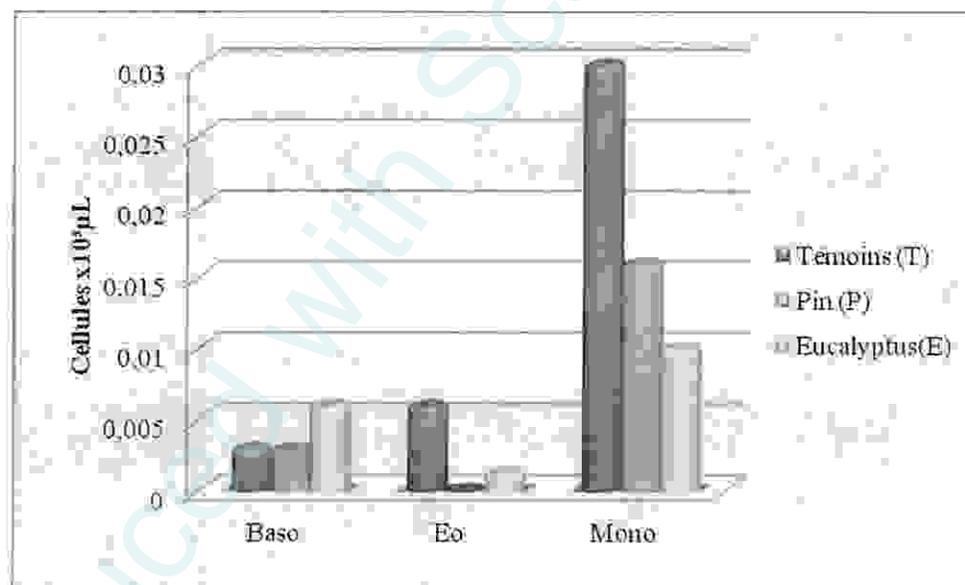


Figure 52 : Variation du nombre des monocytes, des basophiles et des éosinophiles.

Bien qu'on a noté une diminution du nombre de monocytes, les basophiles et les éosinophiles ont enregistré une hausse seulement chez les souris traitées par le pollen de l'eucalyptus contrairement à ceux issus des souris traitées par le pollen du pin dont le taux des éosinophiles est nul.

Dans le cas des animaux sensibilisés au pin, les résultats s'accordent avec les travaux démontrant que dans les réactions allergiques notamment dans le cas des allergies respiratoires, les basophiles et les éosinophiles sont recrutés vers les sites inflammatoires et

les monocytes sont en abondance dans les différents liquides nasal et broncho-alvéolaire suite à leur recrutement (Molina, 1995).

Par contre, les résultats enregistrés après la sensibilisation par le pollen d'eucalyptus s'opposent avec ceux confirmés dans d'autres études notamment celles réalisées par Molina 1995.

### 1.3. Variation du taux des plaquettes

Les résultats mentionnés dans la figure 53, révèlent une légère diminution du nombre des plaquettes sanguines chez les souris traitées avec le pollen d'eucalyptus et une augmentation remarquable chez celles traitées avec le pollen du pin par rapport aux témoins (T:  $617,33 \pm 241 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$  ; P:  $846 \pm 126,6 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$  ; E :  $478,3 \pm 41,69 \times 10^3 \text{ cell}/\mu\text{L}$ ).

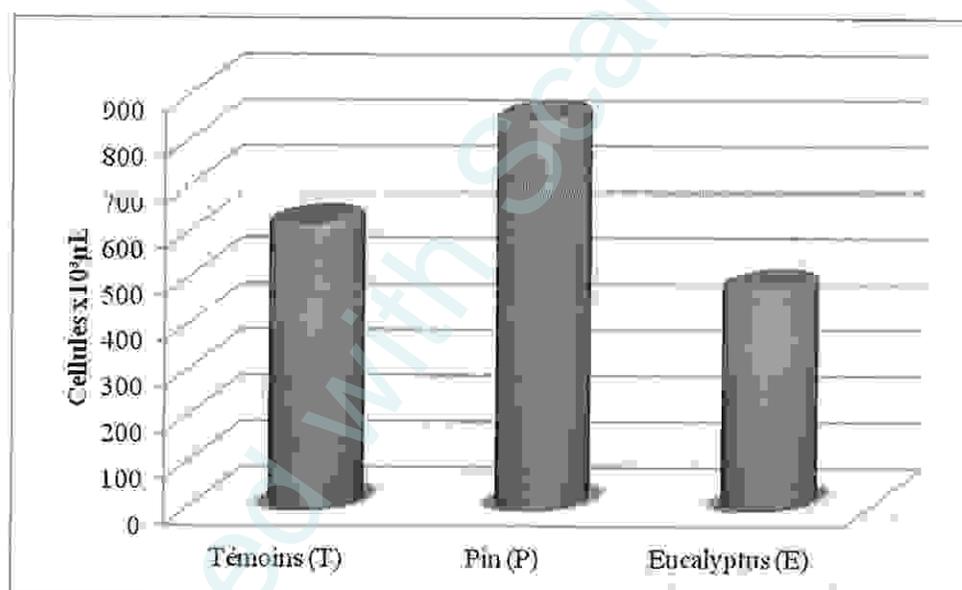


Figure 53 : Variation du nombre des plaquettes.

L'augmentation du taux des plaquettes remarquée chez les souris sensibilisées par le pollen du pin peut être approuvée par la suggestion de Molina (1995) qui a démontré que les plaquettes pourraient intervenir dans le processus inflammatoire allergique grâce à l'expression à leur surface de récepteurs de haute affinité pour les IgE, FcεRI. La stimulation des plaquettes, via ce récepteur, induit le relargage de la sérotonine et de RANTES, ce qui permettra aux plaquettes de jouer un rôle dans le maintien de l'inflammation allergique (Yssel *et al.*, 1998).

## 2. Effet de la sensibilisation par le pollen sur le nombre des cellules totales du liquide nasal

### 2.1. Numération cellulaire

Le nombre des cellules trouvées dans le liquide de lavage nasal chez les différentes souris traitées a connu une augmentation remarquable par rapport aux témoins (T :  $19 \pm 7,41 \times 10^8$  cell/ $\mu$ L, P :  $72 \pm 14,68 \times 10^8$  cell/ $\mu$ L et E :  $77 \pm 8,58 \times 10^8$  cell/ $\mu$ L) (Figure 54).

Ce résultat concorde avec ceux des travaux réalisés par **Enerback (1997)** qui a affirmé qu'une augmentation des cellules leucocytaires du liquide nasal est observée après une sensibilisation par du pollen.

Mais cette hausse du nombre est plus forte chez les souris traitées par le pollen de pin que chez celles traitées par le pollen de l'eucalyptus.

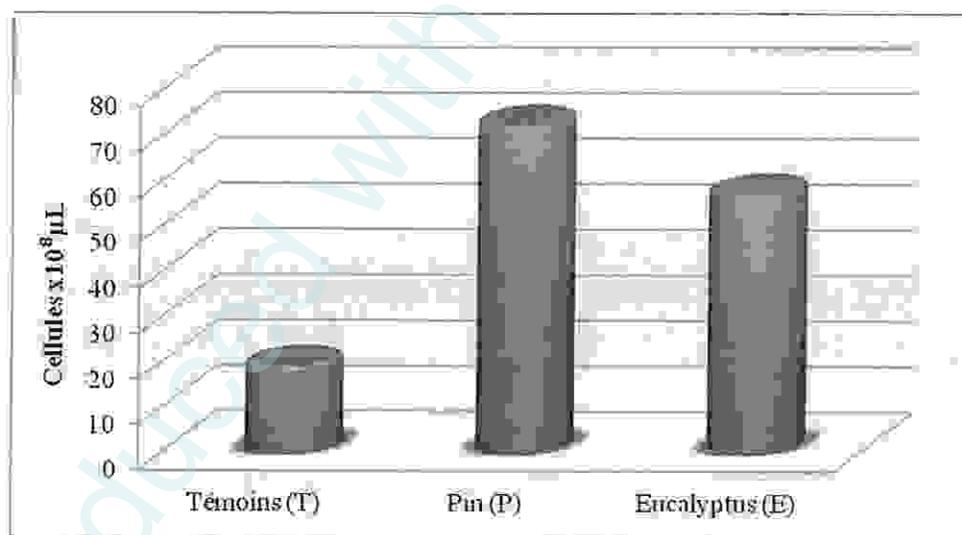
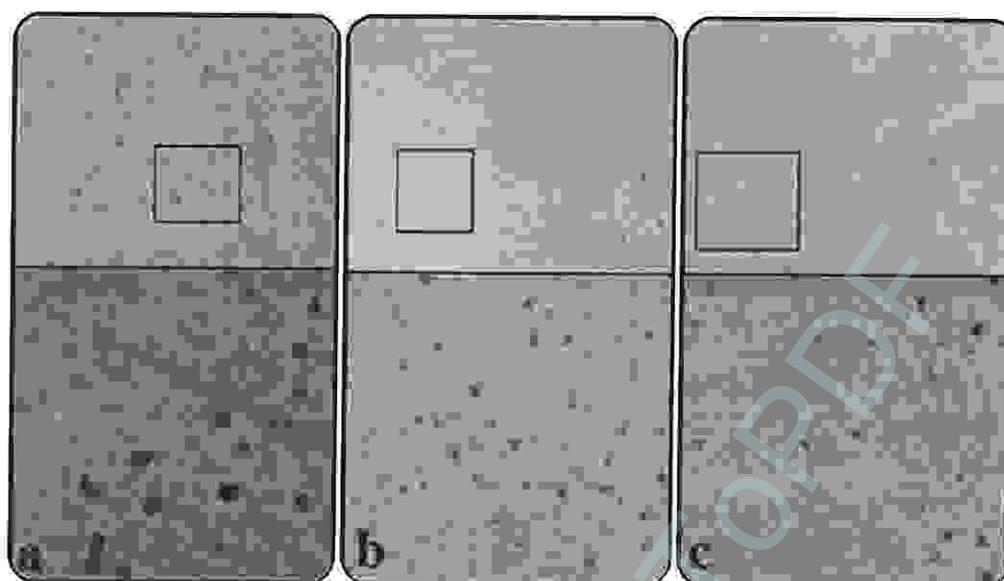


Figure 54 : Variation du nombre des cellules du liquide nasal.

### 2.2. Frottis du liquide nasal

La figure 55, illustre la richesse du liquide nasal des souris traitées par rapport aux témoins ; notamment chez celles traitées avec le pollen du pin. Les cellules du frottis présentent beaucoup plus, un aspect mononucléé.

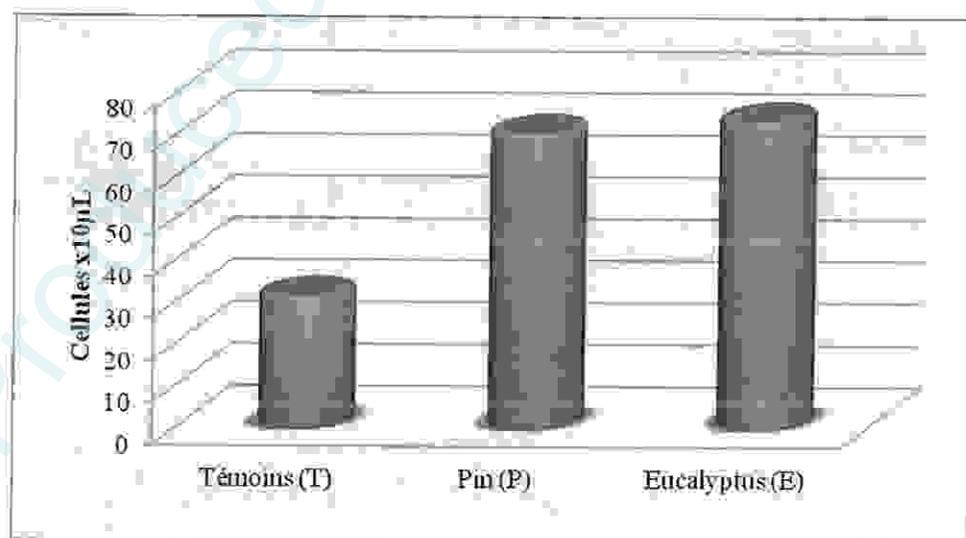


**Figure 55** : Frottis du liquide nasal chez les souris témoins et traitées ( $\times 40$ ,  $\times 100$ )  
 a) Témoin, b) Traitée au pollen du pin, c) Traitée au pollen d'eucalyptus

### 3. Effet de la sensibilisation par le pollen sur le nombre des cellules totales de liquide broncho-alvéolaire

#### 3.1. Numération cellulaire

Les résultats représentés dans la **figure 56**, ont montré une augmentation du nombre des cellules du liquide broncho-alvéolaire des souris traitées par rapport aux témoins (T :  $31 \pm 8,01 \times 10^8 \text{ cell}/\mu\text{L}$ , P :  $70 \pm 12,33 \times 10^8 \text{ cell}/\mu\text{L}$  et E :  $73 \pm 17,33 \times 10^8 \text{ cell}/\mu\text{L}$ ).

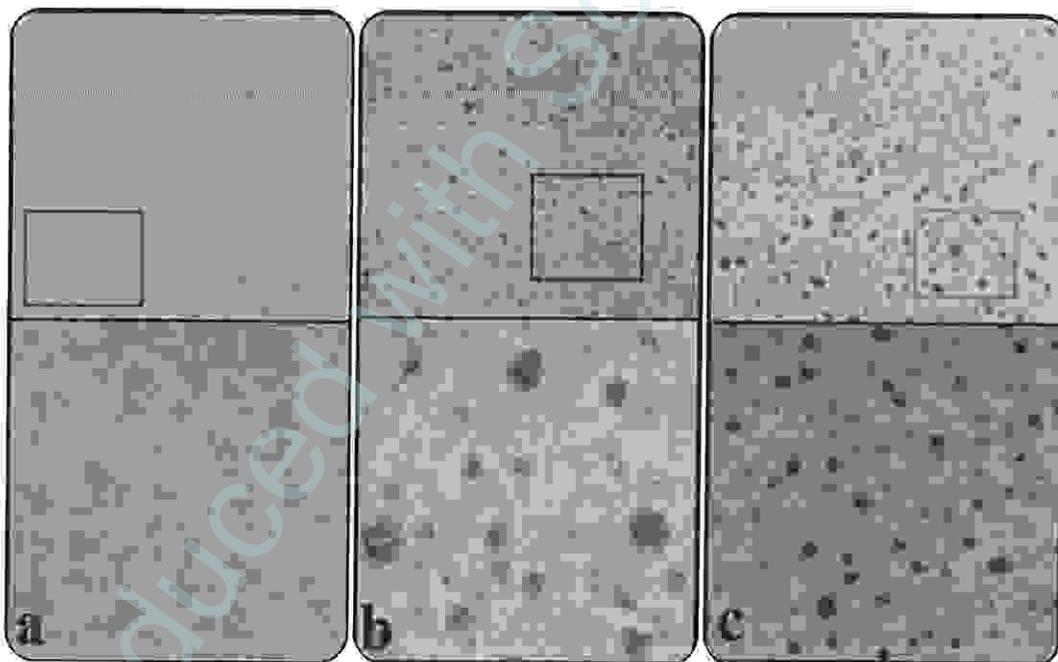


**Figure 56** : Variation du nombre des cellules du liquide broncho-alvéolaire.

Les animaux sensibilisés avec le pollen d'eucalyptus ont présenté une forte augmentation des cellules du liquide broncho-alvéolaire par rapport à ceux soumis à un traitement par le pollen du pin. D'après **Enerback (1997)**, l'infiltrat cellulaire est caractérisé par sa richesse en lymphocytes T et les polynucléaires durant la phase tardive de type inflammatoire des réactions allergiques dues à la sensibilisation par le pollen. Une importante quantité de macrophages est aussi remarquée à la surface de l'épithélium bronchique et dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire des asthmatiques.

### 3.2. Frottis du liquide broncho-alvéolaire

Le résultat obtenu après la réalisation du frottis du liquide broncho-alvéolaire, confirme un taux élevé de cellules mononucléaires, entre autres les lymphocytes chez les animaux traités par rapport aux témoins avec la présence de rare éosinophiles chez les souris traitées avec le pollen d'eucalyptus (**Figure 57**).



**Figure 57:** Frottis du liquide broncho-alvéolaire chez les souris témoins et traitées (x40, x100)

**a)** Témoin, **b)** Traitée au pollen du pin, **c)** Traitée au pollen d'eucalyptus

#### 4. Effet de la sensibilisation par les pollens sur le poids des poumons

Concernant le poids des poumons, une augmentation a été observée chez les souris sensibilisées par rapport aux témoins (T :  $0,43 \pm 0,063$  g, P :  $0,47 \pm 0,13$ g et E :  $0,58 \pm 0,09$ g) (Figure 58). On suppose que la variation du poids des poumons est due à l'inflammation remarquée au niveau de ces organes chez certaines souris (Figure 59).

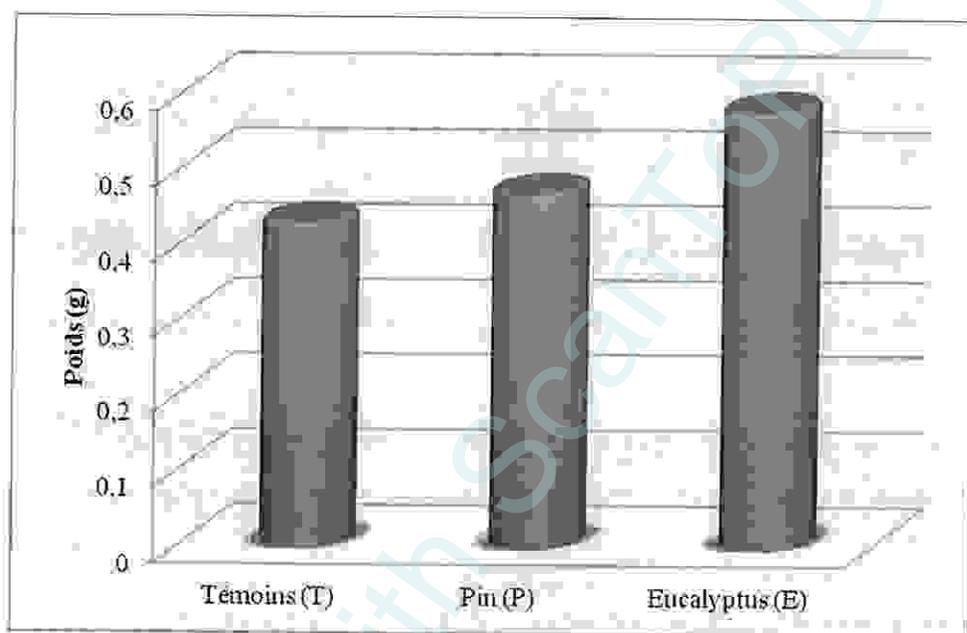


Figure 58 : Variation du poids des poumons des souris témoins et sensibilisées.



Figure 59 : L'inflammation des poumons chez les sujets sensibilisés.

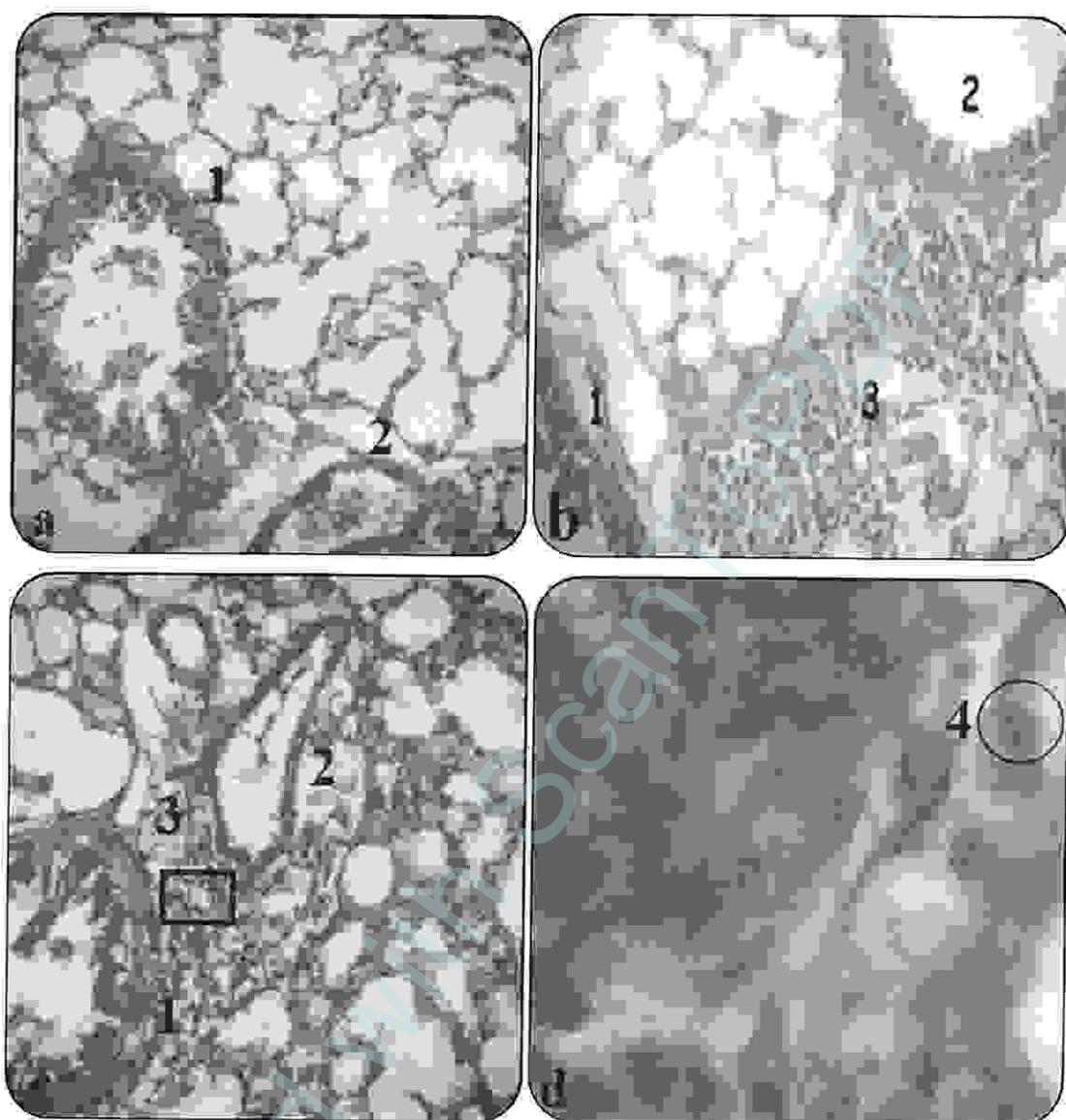
#### L'étude histologique

Pour plus de confirmation des résultats déduits à partir de la numération cellulaire des lavages broncho-alvéolaire et l'état visualisé des poumons des souris provenant des différents lots expérimentaux, ces organes, fixés au formol ont été orientés vers une étude histologique, au laboratoire d'anatomie-pathologique de l'hôpital « Ibn Zohr de Guelma ». Les sections ont été enrobées en paraffine et colorée par l'HES (Hemalaïne-Eosine-Saffran). Cette étude a donné les résultats démontrés dans **la figure 60**.

L'examen microscopique a montré chez les témoins, un poumon normal avec une simple congestion vasculaire et un foyer d'alvéolite hémorragique qui peut être la conséquence de l'abat de l'animal (**Figure 60 a**).

Pour les souris soumises à des sensibilisations avec le pollen du pin, un infiltrat inflammatoire péri-bronchiolaire chronique mononucléé a été bien remarqué avec présence de lymphocytes et plasmocytes (**Figure 60 b**).

Quant à l'infiltrat des animaux traités avec le pollen d'eucalyptus, il est d'un aspect inflammatoire péri-bronchiolaire et vasculaire, fait de cellules mononucléées et de rares granulocytes d'où on remarque la présence de quelques éosinophiles avec une légère hyperplasie de l'épithélium, résultant d'une hypersécrétion (**Figure 60 c et d**).



**Figure 60 :** Coupe histologique des poumons des souris témoins et traitées (x100).

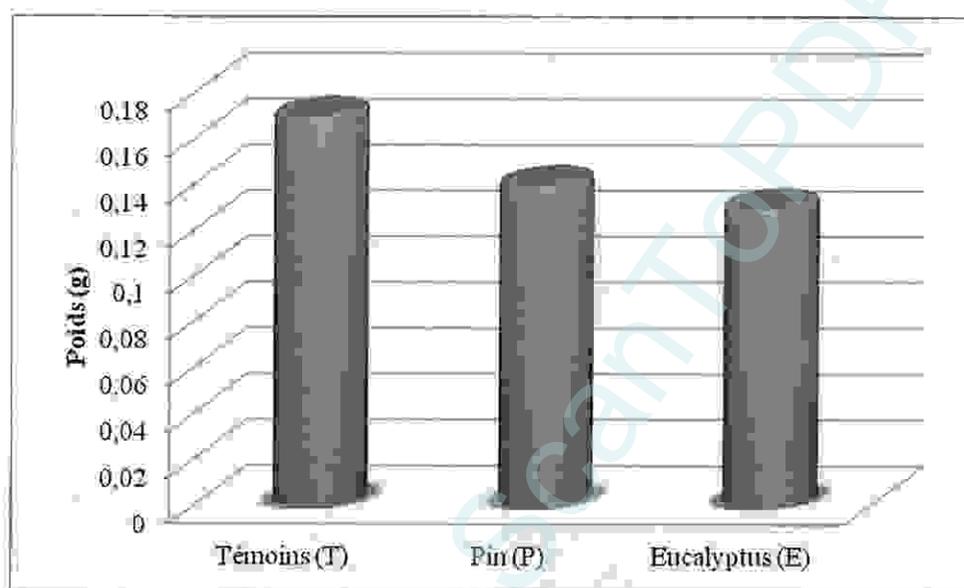
a) Poumon normal du témoin                      b) Poumon du traité au pollen de Pin

c) Poumon du traité au pollen d'eucalyptus    d) Éosinophile

1-Bronchiole, 2- Vaisseaux sanguin, 3- Infiltrat cellulaire, 4- Éosinophile.

### 5. Effet de la sensibilisation par le pollen sur du poids de la rate

Les résultats mentionnés dans la **figure 61**, ont révélé une diminution du poids de la rate des souris sensibilisées, par rapport aux témoins (T :  $0,17 \pm 0,02g$ , P :  $0,14 \pm 0,01g$  et E :  $0,13 \pm 0,04g$ ).



**Figure 61:** Variation du poids de la rate des souris témoins et sensibilisées.

On a signalé dans ces résultats une diminution du poids de la rate des souris sensibilisées. Cette diminution peut être traduite par la présence des inflammations dont le processus implique la migration des leucocytes des organes lymphoïdes et le recrutement sélectif des différentes sous populations leucocytaires vers les sites d'inflammation (Pelletier *et al.*, 2004).

### 6. Analyse des résultats de l'interrogatoire

Outre le travail de laboratoire réalisé sur des animaux d'expérimentation, on a essayé d'établir un interrogatoire portant sur certaines informations concernant les sujets inclus de notre étude. Les résultats sont illustrés dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : Les résultats de l'interrogatoire.

Age Sexe	Age du début	Mois des manifestations et duré	D'autre Allergies	Antécédent Familiaux	Test cutanés
15 F	7 ans	Avril 3mois	/	/	/
16 M	9 ans	Avril 3semaines	/	/	/
16 M	15 ans	Février 2 semaines	/	Père Sœurs	/
20 M	17 ans	Mai 2 mois	Asthme	Frère	Graminées
22 M	16 ans	Mai 2 mois	/	Père Mère	Arbres
22 F	9 ans	Aout 3 semaines	Alimentaire	Cousin	Arbres
23 M	16 ans	Avril 3 mois	Alimentaire Animaux Asthme	/	/
23 M	18 ans	Avril 3 semaines	Animaux	Oncles	Graminées
23 M	15 ans	Mars 3 mois	Médicam- enteuse	Sœurs	Graminées
25 F	15 ans	Mai 2 mois	/	Père	/
28 M	7 ans	Février 4 mois	Asthme	Mère	Herbacés
30 F	16 ans	Février 3 mois	Animaux	/	/
30 M	18 ans	Jarvier 1 semaine	/	/	/
30 F	19 ans	Février 4 mois	Asthme	/	Graminées
32 M	19 ans	Mars 2 mois	/	Père Mère	/

Pour avoir une idée claire et précise sur les résultats obtenus, on les a classés suivant les paramètres suivants :

### 6.1. Prévalence (Age et Sexe)

Sur les 50 sujets interrogés, seulement 15 personnes présentaient une allergie au pollen. Ce chiffre représente une prévalence d'environ 30% (Tableau 8).

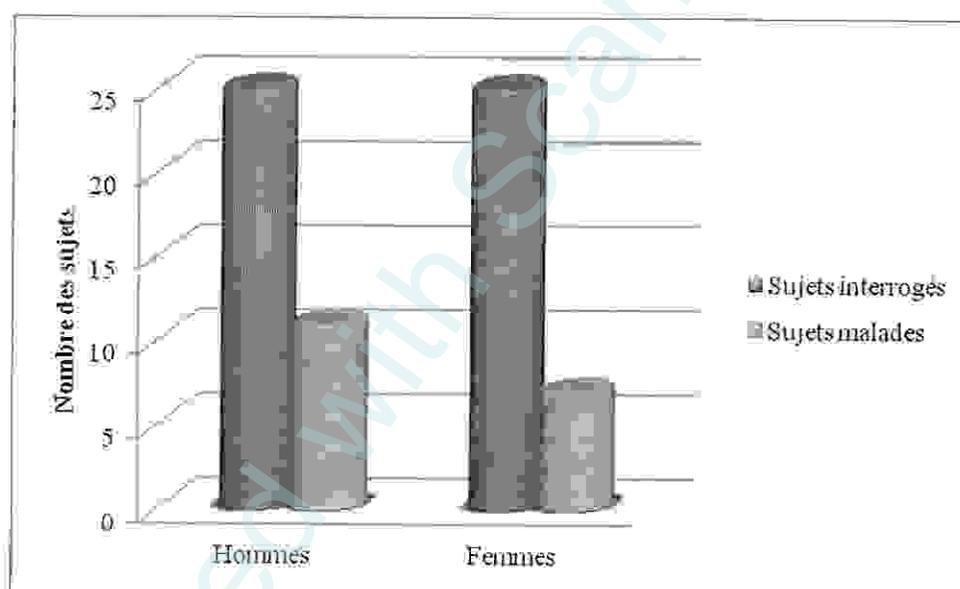
**Tableau 8** : le pourcentage des sujets présentant une allergie au pollen

	Échantillon	Sujets malades	%
<b>Hommes</b>	25	09	60
<b>Femmes</b>	25	06	40
<b>Total</b>	50	15	30

### 6.1.1. Sexe

D'après ce qui ressort du **tableau 8** et la **figure 62**, les hommes semblent être plus atteints que les femmes, 9 cas (60%) alors que les femmes ne représentent que 6 cas (40%).

D'après ce qu'on a vu précédemment dans le premier chapitre, les hommes montrent un risque d'atopie plus élevé que les femmes envers le pollen (**De Swert, 1999**).



**Figure 62** : Variation du nombre des sujets allergiques selon le sexe.

### 6.1.2. Age

Il a été constaté que d'après le résultat de cette étude préliminaire, les sujets malades ont une moyenne d'âge de 25 ans, et que la tranche d'âge de 22 à 30 ans est la plus touchée, avec deux pics, l'un à 23 ans et l'autre à 30 ans (**Figure 63**).

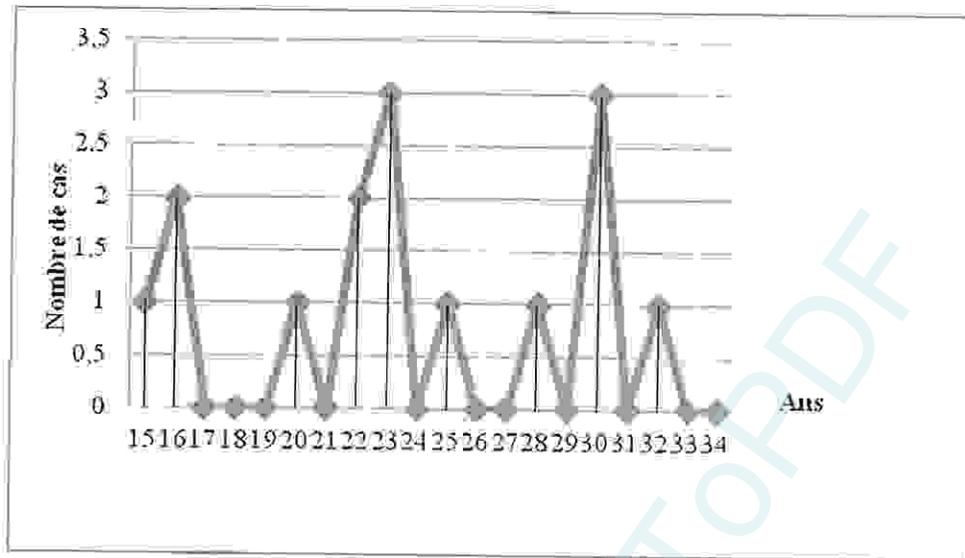


Figure 63 : Variation du nombre des sujets allergiques selon l'âge.

L'allergie est une défense naturelle de l'organisme qui pourra être moins sévère, si le système immunitaire est affaibli surtout après les quatre-vingts ou moins développé chez les sujets plus jeunes, donc les patients dans cette tranche d'âge sont moins allergiques [19].

## 6.2. L'âge du début de l'allergie

D'après la figure 64, on constate que l'allergie aux pollens débute en général à partir de l'âge de 7 ans et varie selon la période de vie :

- dans l'enfance entre 7 ans et 9 ans.
- dans l'adolescence entre 15 ans et 19 ans.

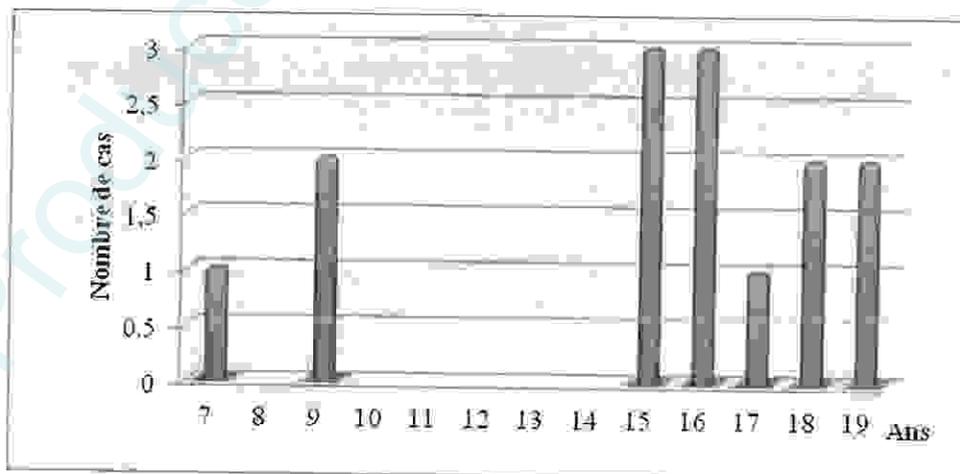


Figure 64 : Variation du début de l'allergie selon l'âge.

Les études réalisées sur les allergies respiratoires, notamment au pollen, ont démontré que ces dernières débutent à partir de trois ou quatre ans notamment après dix ans. Elles peuvent stopper ou s'aggraver, après l'adolescence et à l'âge adulte. Le traitement de fond se base sur la désensibilisation, c'est-à-dire qu'on habitue le corps à l'allergène mais ça reste lourd et contraignant. On ne l'emploie que dans les cas graves [19].

### 6.3. Période des manifestations

La figure 65 illustre que les manifestations s'échelonnent entre Janvier et Décembre, mais sont très importantes en Février, Avril et Mai.

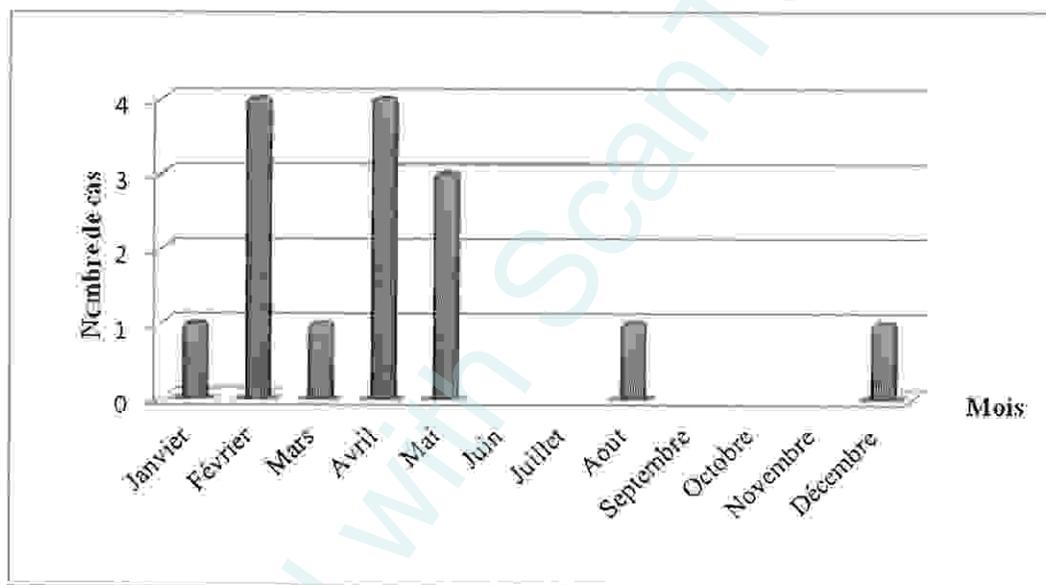


Figure 65 : Fréquence mensuelle des manifestations de l'allergie aux pollens.

Les maladies saisonnières ou les pollinoses correspondent aux trois saisons polliniques : saison des arbres à partir du mois de Février qui se poursuit jusqu'au Mai, la saison des Graminées qui va d'Avril-Mai à Juin-Juillet et ensuite celle des herbacées qui est la plus tardive (Drouet *et al.*, 2004).

### 6.4.

#### Durée des manifestations

Chez la majorité de nos malades, la durée des manifestations est d'une semaine à 4 mois (Figure 66).

Généralement, les symptômes peuvent durer de quelques jours à quelques semaines. Ils varient en intensité selon la présence de l'allergène et le degré de sensibilisation de la personne [20].

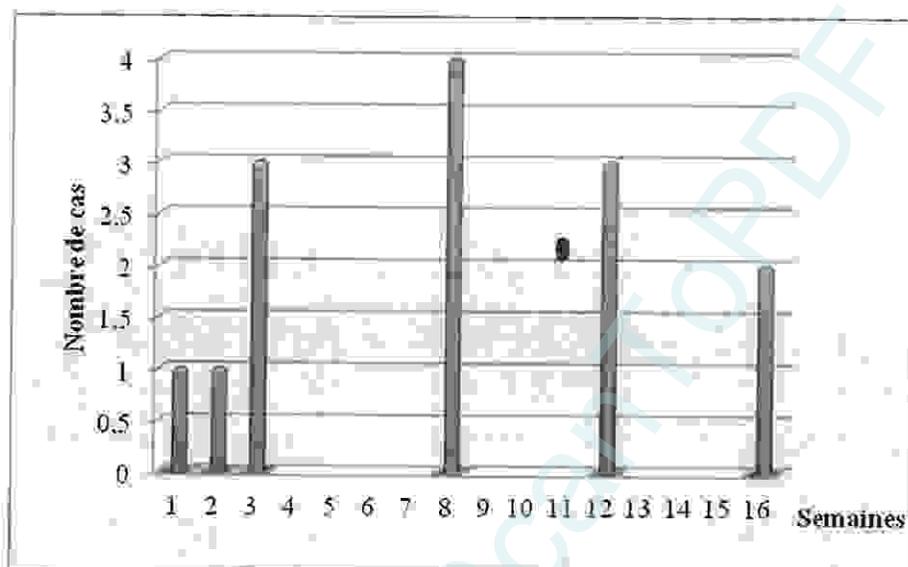


Figure 66 : Durée de l'allergie.

#### 6.5.

#### Les antécédents familiaux

Les résultats ont montré que 9 (60%) cas ont un ou plusieurs membres de leur famille atteints d'allergie aux pollens (Figure 67).

Selon Johansson *et al.* (2004), la prédisposition familiale aux allergies au pollen est d'environ 50% à 80%.

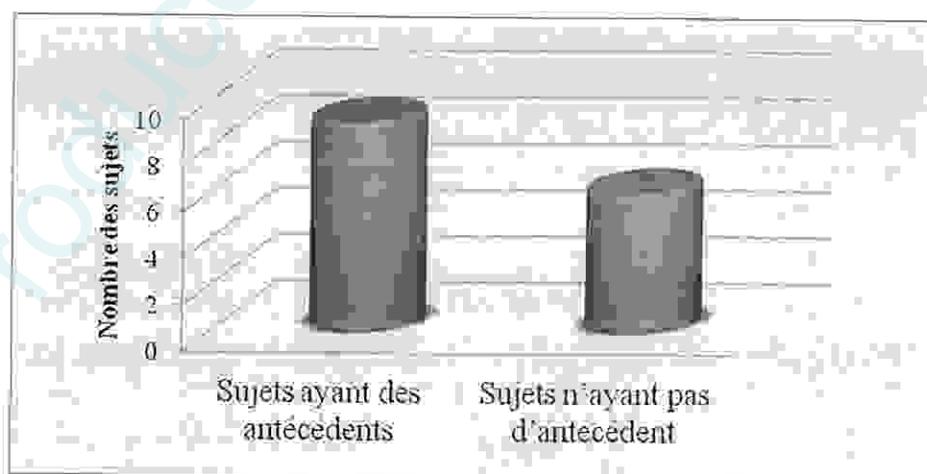


Figure 67 : Variation de la présence des antécédents familiaux.

### 6.6. Les tests cutanés et le pollen allergisant

Parmi les 15 sujets allergiques, 7 seulement ont subi des tests cutanés soit 53%.

La figure 68 montre que 4 sujets sont allergiques aux graminées (57,14%), 2 sujets aux arbres (28,57%) et un seul sujet sensible aux herbacés (14,28%).

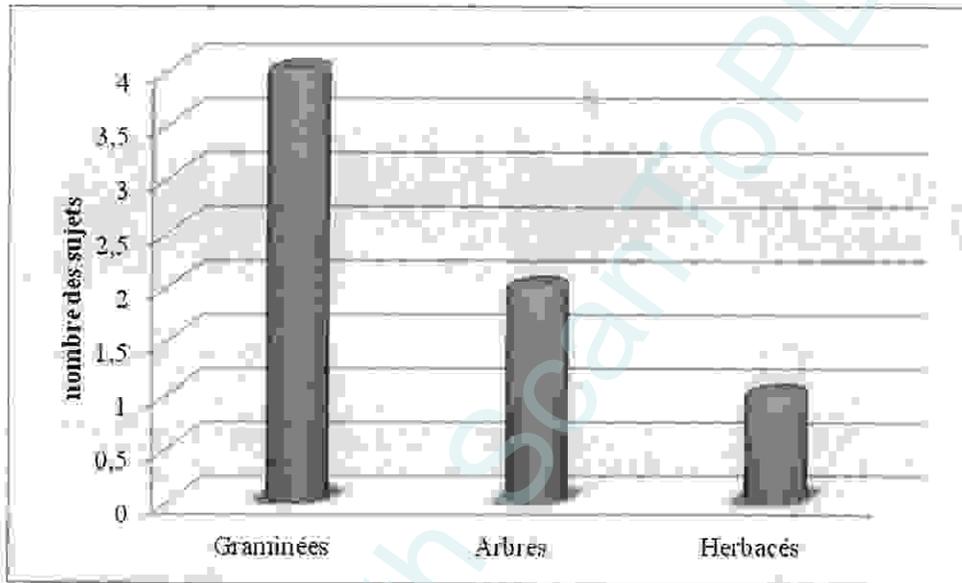


Figure 68 : Variation du nombre des sujets allergiques selon le type de pollen.

D'après ces résultats, on a constaté que malgré les symptômes qui laissent penser qu'ils souffrent d'une allergie, certaines personnes allergiques ne pensent pas à consulter un allergologue pour déterminer le type d'allergie qu'ils ont.

**Cependant dans notre étude, la taille de l'échantillon n'est pas assez importante pour en tirer une conclusion.**

*Conclusion  
et  
perspectives*

Produced with ScanTOPDF

### Conclusion et perspectives

Dans notre présent travail, nous avons essayé de contribuer à l'étude des allergies au pollen. Nous nous sommes intéressés aux effets de deux types de pollen celui du pin et de l'eucalyptus sur le système immunitaire respiratoire (liquide nasal et broncho-alvéolaire) ainsi que sur la formule leucocytaire.

Les résultats obtenus ont révélé une diminution du taux des globules blancs, lymphocytes, monocytes et des polynucléaires circulants chez les souris traitées par le pollen de pin par rapport aux témoins. Les mêmes résultats ont été enregistrés après le traitement par le pollen d'eucalyptus pour toutes les populations cellulaires sauf pour les polynucléaires où leur nombre a marqué une augmentation.

Concernant les thrombocytes on a noté une augmentation seulement chez les animaux traités par le pollen du pin.

Le nombre des cellules du liquide nasal et broncho-alvéolaire a montré une augmentation provoquée par le traitement pollinique. Cette augmentation a compensé la diminution du nombre des leucocytes dans le sang, due à l'élévation de la perméabilité vasculaire et la migration des cellules vers les sites inflammatoires. Ces résultats ont été affirmés par la réalisation des frottis des deux liquides, ce qui a démontré un aspect mononucléé chez les animaux traités et la présence de quelques éosinophiles dans le liquide broncho-alvéolaire des souris traitées avec le pollen d'eucalyptus.

En ce qui concerne le poids des organes, on a enregistré d'une part, une augmentation du poids des poumons due aux inflammations confirmées par l'étude histologique révélant la présence d'infiltrat inflammatoire chez les souris traitées, fait essentiellement de monocytes, ainsi que quelques éosinophiles chez les traitées avec le pollen d'eucalyptus, et d'une autre part, une diminution de celui de la rate suite au passage des leucocytes de cet organe vers les muqueuses bronchiques.

Nous sommes néanmoins persuadées que cette étude mérite d'être poursuivie, et nous espérons que ce travail prend un plus grand intérêt pour une étude plus approfondie. Il s'avère intéressant:

-D'étudier un nombre varié de types de pollen pour mettre en évidence les différentes espèces allergisantes dans notre région.

-Réaliser l'extraction et la purification des allergènes contenus dans les différents pollens et étudier séparément l'effet de chacun d'eux.

-Diversifier les tests immunologiques en se basant sur l'analyse des différents effecteurs solubles et cellulaires et en utilisant les techniques de la culture cellulaire afin de mieux comprendre les mécanismes immunitaire lors des réactions allergique au pollen.

-Outre le modèle murin, nous estimons chercher la prévalence de l'allergie au pollen chez des sujets de notre région, en se basant sur une taille plus importante de la population.

Produced with ScanTOPDF

# Résumé(s)

Produced with Scantopdf

## Résumé

L'allergie respiratoire correspond à un fonctionnement anormal du système immunitaire, c'est une réaction exagérée et nocive de l'organisme envers les différents allergènes. Les principales causes des allergies respiratoires sont les pollens. Les études récentes réalisées pour la détermination et la compréhension de l'effet du pollen sur le système immunitaire et la variation de cette influence selon le type pollinique, amènent de nouvelles pistes pour la recherche.

Dans notre approche, nous avons tenté de cerner et d'expliquer les effets de deux types de pollen sur la fonction immunitaire, en choisissant les souris comme un modèle animal et l'instillation du pollen suspendu dans le PBS comme mode de sensibilisation.

Cette expérimentation a permis de mettre en évidence des modifications aux niveaux des paramètres immunologiques telles que une augmentation du nombre total des cellules du liquide nasal et broncho-alvéolaire, une diminution du taux des globules blancs, lymphocytes, monocytes et polynucléaires, ainsi qu'une augmentation des plaquettes chez les animaux traités par le pollen du pin. De leur part, les traités par le pollen d'eucalyptus ont montré une augmentation du taux des polynucléaires mais une diminution de celui des thrombocytes.

Les frottis des liquides nasal et broncho-alvéolaire ont révélé leur richesse en monocytes, entre autres les lymphocytes, chez les animaux traités par rapport aux témoins.

Les altérations dans l'organisme ont été démontrées par l'augmentation du poids des poumons en raison de leur état inflammatoire confirmé par une étude histologique prouvant la présence des infiltrats inflammatoires chez les souris sensibilisées et la diminution de celui de la rate.

Ces résultats illustrent les effets du pollen sur le système immunitaire, qui diffèrent selon le type de pollen et son pouvoir allergisant. Ce dernier reste intéressant pour être exploité.

**Mots clés:** Allergie, pollens, réactions immunitaires, lavage nasal, lavage broncho-alvéolaire.

## Abstract

The respiratory allergy corresponds to an abnormal functioning of the immune system, it is an exaggerated and harmful reaction of the organism towards the various allergens. The principal causes of the respiratory allergies are pollens. Recent studies carried out for the determination and the comprehension of the effect of the pollen on the immune system and the variation of this influence according to the pollinic type, bring new tracks for research.

In our approach, we tried to determine and explain the effects of two types of pollen on the immune function, by choosing the mice as an animal model and the instillation of the pollen suspended in the PBS as a mode of sensitizing.

This experiment allowed to identify the changes of some immunological parameters such as an increase in the total number of the nasal and broncho-alveolar liquid cells, a reduction in the rate of the white cells, lymphocytes, monocytes and polynuclears, as well as an increase in the thrombocytes in the animals treated with the pine's pollen. In the other hand, the mice treated with the eucalyptus pollen showed an increase in the rate of polynuclear cells but a reduction in that of thrombocytes.

The nasal and broncho-alveolar liquid smears revealed their wealth of monocytes, like as the lymphocytes, in the treated animals compared to those of control.

The organism deteriorations showed an increase in the lung's weight because of their inflammatory state confirmed by a histological study proving the presence of the inflammatory infiltrates in the sensitized mice and a reduction in that of spleen.

These results illustrate the effect of pollen on the immune system depending on the type of pollen and its allergenic power which still interesting to be exploited.

**Key words :** Allergy, pollens, immune reactions, nasal washing, broncho-alveolar washing.

## ملخص

إن مرض الحساسية الصدرية عبارة عن خلل وظيفي للجهاز المناعي، ورد فعل مضر ومبالغ فيه من الجسم تجاه مختلف مسببات الحساسية. تُعد حبوب الطلع من المسببات الرئيسية لحساسية الجهاز التنفسي، لذا تهدف الدراسات الحديثة إلى تحديد وفهم تأثير حبوب الطلع على جهاز المناعة ومدى تغيير هذا التأثير حسب النوع الطلعي، وهذا ما سمح بفتح آفاقا جديدة للبحث.

في هذه الدراسة حاولنا تحديد وشرح تأثير نوعين من حبوب الطلع على الوظيفة المناعية باختبار الفئران كحيوان نموذج مع استعمال حبوب الطلع مذابة في محلول (PBS) من أجل التحفيز.

ساعدت هذه الاختبارات على توضيح حدوث تغييرات على مستوى العناصر المناعية كزيادة في عدد خلايا السائل السنخي القصيبي، السائل الأنفي وانخفاض في خلايا الدم البيضاء، الخلايا الليمفاوية و وحيدات النوى، مع زيادة في مستوى الصفائح الدموية عند الفئران المعاملة بحبوب طلع الصنوبر. من جهة أخرى، فقد سجلت زيادة في الخلايا متعددة النوى و انخفاض في الصفائح الدموية عند الفئران المعاملة بحبوب الطلع لشجرة الكينا.

وكشفت مسحة من سائل القصبات الرئوية و الأنفية للحيوانات المعاملة غناها بالخلايا وحيدات النوى و الخلايا الليمفاوية مقارنة مع تلك المحضرة من الشواهد.

وقد أظهرت الدراسة حدوث تغييرات في الجسم تمثلت في زيادة وزن الرئة بسبب الالتهابات وهذا ما أكدته الدراسة النسيجية والتي أوضحت وجود تسربات إنتهايية داخل رئة الفئران المعاملة وانخفاض في وزن الطحال.

إن من هذه النتائج توضحت آثار حبوب الطلع على الجهاز المناعي، والتي اختلفت تبعاً لنوعها و قدرتها على إظهار الحساسية وتبقى هذه الأخيرة محض الاهتمام و الدراسة.

الكلمات المفتاحية: الحساسية، حبوب الطلع، ردود الفعل المناعي، الغسيل الأنفي، غسيل الأسناخ الرئوية

# *Références bibliographiques*

Produced with Scantopdf

Références bibliographiques

**Akbari O., Stock P., Meyer E., Kronenberg M., Sidobre S., Nakayama T., Taniguchi M., Grusby MJ., DeKruyff RH. et Umetsu DT. (2003):** Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat. Med.*, 9: 582-588.

**Akbari O., Faul JL., Hoyte EG., Berry GJ., Wahlstrom J., Kronenberg M., DeKruyff RH. et Umetsu DT. (2006):** CD4<sup>+</sup> invariant T-cell-receptor<sup>+</sup> natural killer T cells in bronchial asthma. *Nat. Engl. J. Med.*, 354: 1117-1129.

**Alcazar P., Galan C., Carinanos P. et Dominguez-Vilches E. (2003):** A new adhesive for airborne pollen sampling in Spain. *Aerobiologia*, 19: 57-61.

**Ali FR., Kay AB. et Larche M. (2007):** Airway hyperresponsiveness and bronchial mucosal inflammation in T cell peptide-induced asthmatic reactions in atopic subjects. *Thorax* 62:750.

**Bach JF. et Chatenoud L. (2002) :** Immunologie. Ed. Flammarion Médecine-Sciences. Paris, 369p.

**Bachert C., Lange B. et Virchow JC. (2007):** Physiopathologie : médiateurs et symptômes In : Asthme et rhinite allergique : Ed. Médecine Science. Paris. 88p.

**Barczyk A., Pierzchala W. et Sozanska E. (2003):** Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir. Med.*, 97: 726-733.

**Baskin JM., Baskin CC. et Xiaojie LI. (2000):** Taxonomy, anatomy and evolution of physical dormancy in seeds. *Plant Species Biology*, 15: 139-152.

**Bates CA. et Silkoff PE. (2003):** Exhaled nitric oxide in asthma: From bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol.*, 111: 256-262.

**Belmonte J., Canela M., Guardans RA. et Roure JM. (1988):** Comparison of pollen data obtained by Cour and modified Durham methods. *Pollens et Spores*, 30: 257-264.

**Besancenot JP. (1989)** : Aéropalynologie et approche bioclimatique des pollinoses. *Climat et Santé*, 1: 129-142.

**Blumenthal MN. (2005)**: The role of genetics in the development of asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 5: 141.

**Bonfils P. 1996** : Pathologie ORL et cervico-faciale : comprendre, agir, traiter. Ed. Ellipses. Paris. 384p.

**Booth DB., Brostoff J. et Male D. (2007)**: Immunologie. Ed. De Boeck. Bruxelles. 460p.

**Bortot A. 2010** : Les pathologies ORL et le conseil en officine : Rhinite, Otite, Maux de gorge, Toux. Thèse de Doctat en Pharmacie, Université Henri Poincaré Nancy. France. 139p.

**Bosquet J., Annesi-Maesano I. et Carat F. (2005)**: Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 35: 728-732.

**Bousquet J., Khaltaev N., Cruz AA., Denburg J., Fokkens WJ., Togias A., Zuberbier T., Baena-Cagnani CE., Canonica GW., van Weel C., Agache I., Ait-Khaled N., Bachert C., Blaiss MS., Bonini S., Boulet LP., Bousquet PJ., Camargos P., Carlsen KH., Chen Y., Custovic A., Dahl R., Demoly P., Douagui H., Durham SR., van Wijk RG., Kalayci O., Kaliner MA., Kim YY., Kowalski ML. et Kuna P. (2008)** : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization. GA(2)LEN and Aller Gen). *Allergy* ;63 Suppl 86: 8-160.

**Brown V., Warke TJ., Shields MD. et Ennis M. ( 2003)**: T cell cytokine profiles in childhood asthma. *Thorax*, 58:311.

**Bürmester GR. et Pezzutto A. (2005)** : Atlas de poche d'immunologie bases : analyses. biologique, pathologie. Ed. Flammarion Médecine-Sciences. 321p.

**Cheghib A., Defri M. et Fecih L. (2009)** : Contribution à l'étude aéropalynologique de la région de Guelma; palynothèque et inventaire des plantes allergisantes. Mémoire d'ingénieur en biologie. Université de 8 Mai 1945, Guelma.50p.

- Cheung PF., Wong CK. et Lam CW. (2008):** Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. *J. Immunol.*, 180: 5625-5635.
- Cohn L., Homer RJ., Marinov A., Rankin J. et Bottomly K. (1997):** Induction of airway mucus production by T helper 2 (Th2) cells: a critical role for interleukin 4 in cell recruitment but not mucus production. *J. Exp. Med.*, 186: 1737-1740.
- Cour P. (1974) :** Nouvelles techniques de détection des flux et des retombées polliniques : étude de la sédimentation des pollens et des spores à la surface du sol. *Pollen et Spores*, 16 (1) : 103-141.
- Davoine F. 2004 :** Étude de la biologie de l'éosinophile dans un contexte d'asthme allergique : implication du FcγRIII et de l'IL-12. Thèse de Doctorat en médecine expérimentale, Université Laval, Canada, 120p.
- De Swert LF. (1999):** Risk factors for allergy. *Eur J. Pediatr.*, 158(2): 89-94.
- Drouet M., Nicolie B., Sellin J. et Bonneau JC. (2004) :** Allergie et environnement. *Revue française des laboratoires*, 361 : 33-37.
- Dürr C., Heimgartner S., Gehrig R., Caversaccio M. et Helbling A. (2008):** Allergie aux pollens: diagnostic et traitement. *Forum. Med. Suisse*, 8(15):270-274.
- Dutau GR., Kanny F. et Moneret-Vautrin G. (1996):** Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire. Résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec référence particulière à la dermatite atopique en Pédiatrie. *Rev. fr. Allergol.*, 36: 233-238.
- Enerback L. (1997):** The differentiation and maturation of inflammatory cells involved in the allergic response. Mast cells and basophils. *Allergy*, 52(1): 4-10.
- Eppe E. (2006) :** Les allergies et intolérance. Mémoire de fin d'étude en implantologie et biomatériaux. Université de Bordeaux II, France, 72p.
- Espinosa E. et Chillet P. (2010) :** Immunologie. Ed. Ellipses. Paris. 511p.

**Fiumano JN. (2011) :** Éosinophilie du lavage nasal dans les métiers à risques d'asthme professionnel : étude dans une population d'apprentis coiffeurs, boulangers et pâtisseries. Thèse de doctorat en Médecine. Université Henri Poincaré Nancy, France. 140p.

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

**Gell P. et Coombs R. (1968):** Clinical aspects of immunology. Blackwell: Oxford. 105p.

**Guerin B. (1993) :** Pollen et allergies. Ed. Allerbio. Paris. 279p.

**Guilloud-Bataille M., Bouzigon E., Annesi-Maesano I., Bousquet J., Charpin D., Gormand F., Hochez J., Just J., Lemainque A., Le Moual N., Matran R., Neukirch F., Oryszczyn MP., Paty E., Pin I., Vervloet D., Kauffmann F., Lathrop M., Demenais F. et Dizier MH. (2008):** Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Hum Genet.*, 122: 605-615.

**Halken S., Hostl A., Hansen LG. et Østerballe O. (1992):** Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "high-risk" infants. *Allergy*, 47(5): 545-553.

**Hirst JM. (1992):** An automatic volumetric spore traps. *Ann. Applied Biology*, 39: 257-267.

**Hoer P. (1999):** Laboratory of Paleobotany and Palynology. 102p.

**Holt PG. (2004):** The role of genetic and environmental factors in the development of T-cell mediated allergic disease in early life. *Paediatr Respir Rev.*, 5 Suppl 1: 27-30.

**Infante-Duarte C., Horton HF., Byrne MC. et Kamradt T. (2000):** Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J. Immunol.*, 165: 6107-6115.

**Ivanov I., McKenzie BS., Zhou L., Tadokoro CE., Lepelley A., Lafaille JJ., Cua DJ. et Littman DR. (2006):** The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17<sup>+</sup> T helper cells. *Cell.*, 126 : 1121-1133.

**Janeway C A., Travers P. et Walport M. (2003) :** Immunologie. Ed. De Boeck. Paris. 782p.

- Johansson SG., Hourihane JO., Bousquet J., Brujinzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. (2001) :** Révision de la nomenclature de l'allergie. Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature. *Allergy*, 56:813-824.
- Kapyla M. et Penttinen A. (1981) :** An evolution of the microscopical counting of the tape in Hirst. Bruckard pollen and spore trap. *Grana.* 2: 131-141.
- Kuby J. et Goldsby R. (1997):** Immunologie. Ed. W.H. Freeman. 664p.
- Lasley M. (1999):** Comprehensive care in the allergy/asthma office. Allergic disease prevention and risk factor identification. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 19: 149-159.
- Leynaert B., Bousquet J. et Neukirch C. (1999):** Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects; Results from the European Community Respiratory Health Survey. *Allergy Clin. Immunol.*, 301-304.
- Lézine AM. (2011) :** Introduction à la Palynologie : Laboratoire des Sciences du Climat et de l'Environnement. Ecole Géologie Nancy. France. 4 : 53-78
- Magnan A. et Vervloet D. (2000) :** Histoire naturelle de l'atopie. *Rev. Mal. Respir.*, 17: 235-244.
- Mallea M., Aubert J., Anfossocapra E. et Charpin J. (1980) :** Pneumoallergènes polliniques in « allergologie ». Ed. Flammarion Médicale Sciences. 227p.
- Matsuda JL., Gapin L., Sidobre S., Kieper W., Tan R. et Cerdig C. (2002):** Homeostasis of alpha14i NKT cells. *Nat. Immunol.*, 3: 966-977.
- Molet S., Hamid Q., Davoine F., Nutku E., Taha R., Pagé N., Olivenstein R., Elias J. et Chakir J. (2001):** IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108: 430-438p.
- Molina C. (1995) :** L'allergie à l'aube du troisième millénaire. John Libbey Eurotext. Paris. 103p.

**Mondoulet L. (2005)** : Diversité de la réponse IgE dans l'allergie à l'arachide, caractérisation des allergènes et devenir de leur potentiel allergénique lors des traitements et des processus digestifs. Thèse doctoral. Institut national des sciences appliquées de Toulouse, France. 249p.

**Parham P. (2003)** : Le système immunitaire .Ed. De Boeck. Paris. 407p.

**Park SH., Benlagha K., Lee D., Balish E. et Bendelac A. (2000)**: Unaltered phenotype, tissue distribution and function of V $\alpha$  14(+) NKT cells in germ-free mice. Eur. J. Immunol., 30: 620-625.

**Pelletier E., Cambell PGC. Et Denizeau F. (2004)** : Ecotoxicologie moléculaire. Ed. Presses de l'université du Québec. Québec. 457p.

**Petzold M. et Miskovsky RJ. (1992)**: Pollens et spores. Delachaux , Niestlé. Neuchâtel, Suisse. 360 p.

**Peumery JJ. (1984)** : Histoire illustrée de l'asthme de l'Antiquité à nos jours. R. Dacosta, Paris. 211-219.

**Rance R. et Abbal M. (2002)** : Allergie et hypersensibilité chez l'enfant et chez l'adulte : aspect épidémiologique, diagnostic et principe de traitement .Rev .FR allergologie immunologie clinique, 42 : 378-401.

**Robinson DS., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley AM., Corrigan C., Durham R. et Kay AB. (1992)**: Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. Nat. Eng l. J. Med.. 326: 298-312.

**Roger B. 2005** : Pollens et pollinose en Ile-de-France. Ingénieur d'études sanitaires. École Nationale de la Santé Publique. Rennes. France. 48p.

**Roitt L., Brostoff J. et Male D. (2002)** : Immunologie. Ed. De Boeck. Bruxelles. 496p.

**Schnyder-Candrian S., Togbe D., Couillin L, Mercier L, Brombacher F., Quesniaux V., Fossiez F., Ryffel B. et Schnyder B. (2006)**: Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. J. Exp. Med.. 203 : 2715- 2725.

**Shahid SK., Kharitonov SA., Wilson NM., Bush A. et Barnes PJ. (2002):** Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma. *Am J Respir Crit Care. Med.*, 165:1290-1299.

**Shirakawa T., Enomoto T., Shimazu SI. et Hopkin JM. (1997):** The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*. 275(5296): 77-79.

**Sibbald B. et Rink E. (1991):** Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history: *Thorax*, 46: 895-901.

**Therien AG., Bernier V, Weicker S., Tawa P., Falguyret JP., Mathieu MC., Honsberger J., Pomerleau V., Robichaud A., Stocco R., Dufresne L., Houshyar H., Lafleur J., Ramachandran C., O'Neill GP., Slipetz D. et Tan CM. (2008):** Adenovirus IL-13-induced airway disease in mice: a corticosteroidresistant model of severe asthma. *Am J. Respir-Cell Mol Biol.*, 39: 26-34.

**Taeron C. 2002 :** Gorge en feu, gouttes au nez. *Actualités pharmaceutiques*, 413 :41-42.

**Thérond C. (1981) :** 101 Réponse à propos de l'allergie. Hachette, 67p.

**Umetsu DT. et DeKruyff RH. (2010):** Natural killer T cells are important in the pathogenesis of asthma: The many pathways to asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 12 : 245-249.

**Urbain B., Mast J., Goddeeris B., Ansay M. et Gustin P. (1997):** Influence d'une exposition aux poussières sur la composition cellulaire des liquides de lavage nasal et broncho-alvéolaire chez le porc. *Journées Rech. Porcine en France*, 29 : 17-22.

**Wong C., Deng L., Hong M., Akkaraju GR., Inoue J., et Chen ZJ. (2001):** TAK1 is a ubiquitindependent kinase of MKK and IKK. *Nature*, 412: 346-351.

**Wang JY. (1998):** Polyamines and cytoskeletal proteins in intestinal epithelial cell migration. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 13: 257- 261.

**Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X., Schofield B., Neben TY., Karp CL. et Donaldson DD. (1998):** Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*, 282: 2258-2259.

**Wills-Karp M. (1999):** Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu. Rev. Immunol.*, 17: 255-258.

**Wills-Karp M. (2004):** Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.*, 202:175.

**Willis-Owen SA. et Flint J. (2006):** La base génétique du comportement émotionnel chez la souris. *Eur. J. Hum. Genet.*, 14 (6): 721-728.

**Xiuzhen S., Yali L., Lei Z., Yun L. et Xia Y. (2001):** Humulus pollen allergic pulmonary inflammation model mice sensitized. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2001 S(2): 1-7.

**Yssel H., Abbal C., Pène J. et Bousquet J. (1998) :** The role of IgE in asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 28 S5: 104-109.

### **Webographie**

[1] Lemerdry, (2011). Les allergènes.

<http://www.vularis-médicale.com/encyclopedie/allergene-337/classification.html>.

(Consultation 19/04/2012).

[2] Anonyme, (2009). Les allergies alimentaires.

<http://www.les-allergies-309/allergie-alimentaire.html>. (Consultation 11/01/2012).

[3] Anonyme, (2008). L'encyclopédie libre : Étamine et pollen de la menthe.

<http://www.larousse.fr/encyclopedie/image/Laroussefr-Article/1006409>

(Consultation 02/03/2012).

[4] Anonyme, (2004). La structure des fleurs.

[http://www.topsante.com/encyclopedie/view/1/184/\(paragraphe\)](http://www.topsante.com/encyclopedie/view/1/184/(paragraphe)) (Consultation 22/02/2012).

- [5] Anonyme. (2005). Les pollens et les spores.  
[http://www.infovisual/pollen-spore.info/01/023\\_fr.html](http://www.infovisual/pollen-spore.info/01/023_fr.html) (Consultation 01/01/2012).
- [6] Anonyme (2010). La composition des pollens.  
<http://www.catoire-fantasque.be/animaux/abeille/pollen/composition.html> (Consultation 20/03/2012).
- [7] Anonyme. (2000). La membrane pollinique.  
[www.allerg.qc.ca/asthmemdque.hot mail](http://www.allerg.qc.ca/asthmemdque.hot_mail). Consultation 12/01/2012).
- [8] Anonyme. (2009). Les grains de pollen et de leurs apertures.  
[https://www.supagro.fr/pollen/index.php?option=com\\_content&task=view&id=34&Itemid=2](https://www.supagro.fr/pollen/index.php?option=com_content&task=view&id=34&Itemid=2)  
(Consultation 11/02/2012).
- [9] Anonyme, (2009). YLEM nature .La pollinisation anémophile.  
<http://nature.vlem.fr/post/2009/07/15/La-pollinisation-chez-les-plantes-%C3%A0-fleurs-%28Angiospermes%29> (Consultation 22/01/2012).
- [10] Anonyme, (2010). Les pollens et la production pollinique.  
[http://www.air-lr.org/datas/donnees\\_fck/Image/comprendre/pollens/pdfs/pollen.pdf](http://www.air-lr.org/datas/donnees_fck/Image/comprendre/pollens/pdfs/pollen.pdf)  
(Consultation 22/01/2012).
- [11] Anonyme, (2006). Les principaux pollens allergisants.  
<http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/119-les-pollens-les-plus-allergisants#les-pollens-d-arbres> (Consultation 03/03/2012).
- [12] Anonyme. (2007). Comment conserver les pollens ??  
<http://www.catoire-fantasque.be/animaux/abeille/pollen/conservation.html>  
(Consultation 23/12/2011).

[13] Alain. (2002). Les allergies respiratoire.

<http://www.allergique-respiratoire.org/article4389.html> (Consultation 06/04/2012).

[14] Novak. (2001). Les aéroallergènes.

<http://meteo.voila.fr/Fiches-infos/pollens.html> (Consultation 26/04/2012).

[15] Anonyme. (2003). La pollinose.

<http://linkinghub.elsevier.com> (Consultation 26/12/2011).

[16] Reid M. (2011). Renversement des rôles.

[http://www.chinafrica.cn/french/F\\_Science\\_and\\_Technology/txt/2012-01/17/content\\_420921.htm](http://www.chinafrica.cn/french/F_Science_and_Technology/txt/2012-01/17/content_420921.htm) (Consultation 26/03/2012).

[17] Anonyme. (2011). Pin (Plante).

[http://fr.wikipedia.org/wiki/Pin\\_\(plante\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Pin_(plante)) (Consultation 26/03/2012).

[18] Anonyme. (2011). Eucalyptus.

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Eucalyptus> (Consultation 26/03/2012).

[19] Testu F. (2009). Soigner ses allergies respiratoires.

[http://www.presseocean.fr/actu/actu\\_detail\\_-Soigner-ses-allergies-respiratoires-\\_9179-874456\\_actu.Htm](http://www.presseocean.fr/actu/actu_detail_-Soigner-ses-allergies-respiratoires-_9179-874456_actu.Htm)

(Consultation 12/05/2012).

[20] Dr. Tétou M. et Dr ScimécaD. (2010). L'allergie respiratoire.

<http://www.bio-et-nutrition.com/L-allergie-respiratoire.html>

(Consultation 12/05/2012).

# Annexe

Produced with ScantOPDF

**Solutions utilisées****Solution de PBS**

Na Cl	8 g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1.15 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.1 g
K Cl	0.1 g
Eau distillée	1000 ml

**Solution de lyse**

NH <sub>4</sub> Cl	0.83 g
Eau distillée	100 ml

**H Cl 0.1 Normalité**

H Cl	0.93 ml
Eau distillée	90.7 ml

**Na OH 0.1 Normalité**

Na OH	0.4 g
Eau distillée	100 ml

Produced with ScanTOPDF

## Interrogatoire

Nous avons interrogé les sujets directement, et la question principale posée est la suivante :

(Avez-vous une allergie aux pollens ?). C'est-à-dire une allergie avec écoulement et/ou obstruction nasale, éternuements et démangeaison du nez.

Si la réponse est oui, nous poursuivrons l'interrogatoire d'après un questionnaire standard, détaillé et précis (voir le questionnaire).

NOM : ..... PRENOM : .....

AGE : ..... ans.

MOIS DE NAISSANCE : .....

LIEU DE NAISSANCE : .....

RÉSIDENCE : .....

SEXE Masculin

SEXE Féminin

1. Avez-vous une allergie aux pollens ?

2. Si oui :

Est-elle accompagnée de :

-Larmoiement, rougeur et picotement des yeux : A

-Toux sèche : B

-Démangeaison de la peau : C

-Maux de tête : D

-Fatigue : E

-Insomnie : F

1. L'allergie aux pollens commence en :

Février

Mars

Avril

Mai

Juin

Juillet

Août

Et se termine en .....

4. Avez-vous consulté un médecin ?

-Vous a-t-il fait des tests allergologiques ?

- Résultats des tests :

Allergie aux pollens en générale

Détails des pollens si vous les connaissez :

-Graminées

-Céréales

-Herbacées

-Arbres

-Pariétaire

5. Un ou plusieurs membres de votre famille ont-ils la même maladie que vous ?

(C'est-à-dire une allergie aux pollens).

Père

Mère

Grand-père

Grand'mère

Frères

Sœurs

Oncles et tantes

Cousins ou cousines

6. Avez-vous d'autres allergies ?

Oui

Non