

## Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 29 juin 2021

Par

Yaëlle ROUSSEAU

Né(e) le 3 juin 1995 à Châteauroux

### **IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DES HYPERSENSIBILITES ALLERGIQUES ALIMENTAIRES**

Thèse dirigée par Jeanne COOK-MOREAU

Examineurs :

Mme Claire-Elise DEMIOT – Professeur des Universités  
Mme Jeanne COOK-MOREAU – Maître de conférences  
M. David LEGER - Maître de conférences  
Mme Sarah MOUSSOUR – Docteur en Pharmacie

Présidente du Jury  
Directeur et Juge  
Juge  
Juge





## Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 29 juin 2021

Par Yaëlle ROUSSEAU

Né(e) le 3 juin 1995 à Châteauroux

### **IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DES HYPERSENSIBILITES ALLERGIQUES ALIMENTAIRES**

Thèse dirigée par Jeanne COOK-MOREAU

Examineurs :

Mme Claire-Elise DEMIOT – Professeur des Universités  
Mme Jeanne COOK-MOREAU – Maître de conférences  
M. David LEGER - Maître de conférences  
Mme Sarah MOUSSOUR – Docteur en Pharmacie

Présidente du Jury  
Directeur et Juge  
Juge  
Juge



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> octobre 2020

### DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

### VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

### ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>JOST</b> Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>BÉGAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>CLÉDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>COOK-MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FABRE</b> Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LAVERDET</b> Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>LAWSON</b> Roland	PHARMACOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>PASCAUD-MATHIEU</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

<b>AUDITEAU</b> Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
<b>MARCHAND</b> Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

**ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :**

<b>HEGARTY</b> Andrew	CHARGÉ DE COURS
<b>VERCELLIN</b> Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

## Remerciements

---

### **A Madame Claire – Elise DEMIOT,**

Professeur de Pharmacologie,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider ce jury.

Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements et toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mes études.

Soyez assurée de tout mon respect et de ma profonde reconnaissance.

### **A Madame Jeanne COOK-MOREAU,**

Maître de conférences en Immunologie,

Je vous remercie de m'avoir inspirée ce sujet grâce à vos enseignements au sein de la faculté. Merci de m'avoir fait le plaisir de diriger cette thèse.

Merci de m'avoir accompagnée dans la rédaction de ce travail, pour l'intérêt que vous y avez porté, pour vos relectures et corrections. Votre bienveillance, votre écoute, vos conseils et votre gentillesse m'ont été très appréciables.

Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Monsieur David LEGER,**

Maître de conférences en Biochimie et biologie moléculaire et Vice-Doyen de la Faculté de Pharmacie de Limoges,

Je vous adresse mes remerciements les plus chaleureux pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci pour la passion avec laquelle vous avez su nous transmettre votre savoir. Merci pour m'avoir accordé de votre temps pour répondre à mes questions, vos conseils et aides en orientation. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Madame Sarah MOUSSOUR,**

Docteur en pharmacie,

Je t'adresse mes sincères remerciements d'avoir bien voulu faire partie de ce jury. Particulièrement, je tiens à te remercier pour ton soutien, tes cours et ton aide si précieuse durant la PACES, pour ton accompagnement et tes conseils durant toutes mes études. Je t'en suis éternellement reconnaissante.

Sois assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A mes parents et mon frère,**

Je vous remercie pour votre présence et votre soutien si précieux dans tous les moments de la vie. Merci pour votre amour, vos valeurs, vos encouragements, conseils et écoute que je trouve toujours auprès de vous. Merci de m'avoir appris à avoir le goût de l'effort et à savoir me battre dans la vie. Je vous suis aussi reconnaissante de m'avoir donné les conditions idéales à la réussite de mes études. Je soutiens aujourd'hui cette thèse grâce à vous. Avec tout mon amour.

### **A mon chéri,**

Je te remercie pour tous les beaux moments passés à tes côtés et ceux à venir, les fou-rires, les séances de sport, les soirées. Je te remercie aussi pour ta complicité et ta bonne humeur même en confinement ou en périodes de révisions. Merci aussi pour tes encouragements, ton soutien moral et affectif. Merci de partager avec moi ces moments les plus intenses de la vie. Un nouveau chapitre s'ouvre à nous maintenant. A tous nos futurs projets. Je t'aime.

### **A tous mes amis et mes futurs confrères,**

Merci pour tous nos souvenirs et ceux à venir. Je n'oublierai jamais tous ces moments de délires que l'on a pu partager, des bancs de la fac aux soirées qui se terminent au petit matin. A vous tous, je vous souhaite aussi beaucoup de réussite dans tous vos projets.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Liste des abréviations .....	16
Introduction.....	19
<b>I. LES HYPERSENSIBILITES ALLERGIQUES.....</b>	<b>20</b>
I.1. Notions générales sur les hypersensibilités.....	20
I.1.1. Définition .....	20
I.1.2. Classification des hypersensibilités.....	21
I.1.3. Les acteurs impliqués dans le mécanisme de l'hypersensibilité de type I. ....	24
I.1.3.1. Mastocytes .....	24
I.1.3.2. Basophiles.....	25
I.1.3.3. Lymphocytes B.....	26
I.1.3.4. Lymphocytes T.....	27
I.1.3.5. Cellules présentatrices d'antigènes (CPA).....	28
I.1.3.6. Immunoglobuline de type E .....	28
I.1.3.7. Médiateurs préformés .....	29
I.1.3.7.1. Tryptase.....	29
I.1.3.7.2. Histamine.....	30
I.1.3.7.3. Mécanismes liés à la libération de ces médiateurs .....	30
I.1.3.8. Médiateurs néoformés .....	31
I.1.3.9. Cytokines.....	31
I.1.3.10. Allergènes .....	32
I.1.3.10.1. Généralités .....	33
I.1.3.10.2. Nomenclature des allergènes .....	33
I.1.3.10.3. Familles d'allergènes .....	34
I.1.3.10.4. Notions d'homologie, épitopes séquentiels, épitopes conformationnels .....	35
I.1.4. Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type I.....	36
I.1.4.1. Phase de sensibilisation .....	37
I.1.4.2. Phase effectrice .....	38
I.2. Généralités sur l'AA.....	41
I.2.1. Définitions .....	41
I.2.2. Facteurs influençant les allergies alimentaires .....	43
I.2.3. Les allergènes alimentaires.....	45
I.2.4. Aliments et médicaments histamino-libérateurs .....	45
I.2.5. Classification des réactions alimentaires adverses .....	46
<b>II. MANIFESTATIONS CLINIQUES, DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE .....</b>	<b>48</b>
II.1. Manifestations cliniques .....	48
II.1.1. Symptômes digestifs.....	49
II.1.2. Œsophagite à éosinophiles .....	49
II.1.3. Le syndrome entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) .....	50
II.1.4. Symptômes cutanéomuqueux.....	50
II.1.4.1. Urticaire et angio-œdème .....	50
II.1.4.2. Eczéma atopique .....	52
II.1.5. Symptômes respiratoires.....	55
II.1.5.1. L'asthme.....	55
II.1.5.2. La rhinite.....	56
II.1.6. Symptômes neurologiques .....	56

II.1.7. L'anaphylaxie, un symptôme systémique .....	56
II.1.8. Cas particulier de l'anaphylaxie induite par l'effort .....	58
II.1.9. Syndrome de Lessof.....	58
II.1.10. Cas des intolérances aux amines biogènes ou « fausses allergies alimentaires » .....	59
II.1.11. Syndrome des allergies induites par le baiser .....	59
II.2. Diagnostic.....	59
II.2.1. Anamnèse.....	61
II.2.1.1. Interrogatoire médical .....	61
II.2.1.2. Enquête alimentaire .....	62
II.2.2. Tests allergologiques.....	63
II.2.2.1. Tests cutanés .....	63
II.2.2.1.1. Patch-test .....	64
II.2.2.1.1.1. Principe .....	64
II.2.2.1.1.2. Technique .....	65
II.2.2.1.1.3. Lecture et interprétation.....	66
II.2.2.1.2. Prick-test.....	68
II.2.2.1.2.1. Principe .....	68
II.2.2.1.2.2. Technique .....	69
II.2.2.1.2.3. Lecture et interprétation.....	70
II.2.2.2. Tests de provocation.....	71
II.2.2.2.1. Test de provocation labiale .....	72
II.2.2.2.2. Test de provocation orale.....	72
II.2.2.3. Régime d'éviction d'épreuve.....	73
II.2.2.4. Tests biologiques .....	74
II.2.2.4.1. Dosage des IgE sériques totales .....	75
II.2.2.4.2. Dosage des IgE sériques spécifiques.....	75
II.2.2.4.2.1. Zoom sur les tests multiallergéniques.....	76
II.2.2.4.3. Dosages biologiques complémentaires .....	77
II.2.2.4.3.1. Dosage de la tryptase sérique.....	78
II.2.2.4.3.2. Dosage de l'histamine sérique ou plasmatique .....	78
II.2.2.4.3.3. Dosage de la protéine cationique de l'éosinophile (ECP) .....	78
II.2.2.4.3.4. Test d'activation des basophiles .....	79
II.2.2.4.3.5. Autres tests.....	79
II.2.2.5. Diagnostic allergologique moléculaire .....	79
II.3. Prise en charge .....	80
II.3.1. Guérison naturelle .....	81
II.3.2. Biomarqueurs.....	81
II.3.3. Eviction alimentaire.....	82
II.3.4. Pharmacothérapie ou traitement pharmacologique symptomatique .....	83
II.3.4.1. Corticoïdes .....	83
II.3.4.2. Anti-histaminiques.....	85
II.3.4.3. Bronchodilatateurs .....	86
II.3.4.4. Anti-IgE.....	86
II.3.4.5. Adrénaline / Epinéphrine.....	87
II.3.4.6. Stabilisateurs des mastocytes .....	88
II.4. Prise en charge simplifiée en fonction du type immunologique des pathologies.....	89
II.4.1. AA IgE médiées .....	89

II.4.2. AA mixtes .....	89
II.4.3. AA non IgE médiée : SEIPA.....	89
II.4.4. Intolérances aux amines biogènes.....	90
II.5. Trousse d'urgence.....	90
II.6. Immunothérapie allergénique.....	90
II.6.1. Généralités.....	90
II.6.2. Reprogrammation du système immunitaire .....	93
III. PREVENTION ET CONSEILS DU PHARMACIEN .....	95
III.1. Régime alimentaire de la mère pendant la grossesse .....	95
III.2. Place de l'allaitement .....	96
III.2.1. Données épidémiologiques .....	96
III.2.2. Composition du lait maternel.....	96
III.2.3. Les effets bénéfiques de l'allaitement.....	100
III.2.4. Allaitement et allergies .....	100
III.2.5. Conseils du Pharmacien sur l'allaitement .....	101
III.2.5.1. Physiologie de l'allaitement.....	101
III.2.5.2. Pratiques de l'allaitement.....	102
III.2.5.3. Complications de l'allaitement .....	104
III.3. Diversification alimentaire et allergies.....	105
III.3.1. Age de la diversification : aspect physiologique .....	106
III.3.2. Recommandations actuelles .....	106
III.3.3. Base de la diversification alimentaire .....	107
III.3.3.1. Introduction des légumes et des fruits.....	107
III.3.3.2. Introduction de la catégorie viande/ poisson/ œuf. ....	108
III.3.3.3. Introduction des matières grasses.....	109
III.3.3.4. Introduction des produits céréaliers et du gluten .....	109
III.3.3.5. Les produits laitiers .....	110
III.3.3.6. Les boissons .....	111
III.3.3.7. Introduction des produits sucrés.....	111
III.3.4. Impact de la diversification alimentaire .....	111
III.4. Place des pré et probiotiques.....	114
III.4.1. Microbiote .....	114
III.4.1.1. Définition et composition.....	114
III.4.1.2. Les fonctions du microbiote intestinal.....	116
III.4.2. Implication du microbiote en allergologie.....	118
III.4.3. Prébiotiques.....	119
III.4.3.1. Définition .....	119
III.4.3.2. Mécanisme d'action et effets bénéfiques .....	119
III.4.3.3. Exemples de produits prébiotiques en officine.....	120
III.4.4. Les probiotiques .....	120
III.4.4.1. Définition .....	120
III.4.4.2. Mécanisme d'action .....	122
III.4.4.3. Effets bénéfiques .....	123
III.4.4.4. Rôle dans la prévention du développement des allergies .....	124
III.4.4.5. Exemples de produits probiotiques en officine.....	125
III.5. Conseils généraux.....	127
III.5.1. Importance de l'étiquetage des denrées alimentaires .....	127
III.5.2. Allergies croisées.....	129

III.5.3. Conseils au comptoir autour de l'ordonnance.....	132
Conclusion.....	136
Références bibliographiques .....	138
Annexes.....	157
Serment De Galien.....	160

## Table des illustrations

---

Figure 1: Classification "actuelle" des HS. (7) .....	20
Figure 2: Les différents types d'hypersensibilité (6) .....	23
Figure 3: Mécanismes cellulaires de l'HS Immédiate. (9) .....	36
Figure 4: Etapes de la phase de sensibilisation dans l'HS immédiate (10).....	38
Figure 5: Phase effectrice de l'HS immédiate. (7).....	39
Figure 6: Production et action des médiateurs des mastocytes. (9).....	40
Figure 7: Bilan des séquences d'événement de la phase effectrice de l'HS immédiate (10). 41	
Figure 8: Classement des « vraies » et des « fausses » allergies alimentaires (6).....	43
Figure 9: Tableaux cliniques rencontrés au cours de l'AA en fonction de l'âge à propos de 703 patients (21) .....	48
Figure 10: Lésions d'urticaire superficielle.(26) .....	50
Figure 11: Angio-œdème touchant le visage.(8) .....	51
Figure 12: Topographie des lésions de dermatite atopique en fonction de l'âge.(34).....	53
Figure 13: Dermatite atopique sévère du nourrisson avec atteinte du visage, du tronc et des membres supérieurs.(35) .....	53
Figure 14: Dermatite atopique modérée avec lésions lichénifiées sur le cou.(35) .....	54
Figure 15: Arbre décisionnel dans le Dgc de l'AA.(6).....	60
Figure 16: Batteries de patch-tests déposées sur la peau du dos.(8) .....	65
Figure 17: Patch-Tests positifs à quarante-huit heures à "++".(8) .....	67
Figure 18: Erythème et vésicules. (8) .....	68
Figure 19: Lancettes utilisées dans les prick-tests.(8) .....	69
Figure 20: Lecture du prick-test à quinze minutes.(8).....	70
Figure 21: Répartition bactérienne longitudinale dans le tractus digestif.(233).....	115
Figure 22: Les différentes fonctions du MBT digestif.(233).....	117
Figure 23: Mécanismes d'action des probiotiques.(241).....	122
Figure 24: Exemple d'une étiquette alimentaire respectant la réglementation INCO (283) .	128
Figure 25: Mécanisme simplifié d'une allergie croisée.(289) .....	129
Figure 26: Mode d'emploi de la VENTOLINE®.(295).....	133
Figure 27: Exemple de l'ANAPEN®.(296) .....	135

## Table des tableaux

---

Tableau 1: Principaux aliments et médicaments histamino-libérateurs (8) .....	46
Tableau 2: Degrés de gravité de la dermatite atopique déterminée en fonction du SCORAD et expression clinique.(36) .....	54
Tableau 3: Classification adaptée de Ring et Messner de l'anaphylaxie (8) .....	57
Tableau 4: Médicaments pouvant influencer les tests cutanés.(67) .....	64
Tableau 5: Outil d'interprétation des patch-tests (74) .....	67
Tableau 6: Les classes de dermocorticoïdes. ....	84
Tableau 7: Comparaison de la composition du LM et du lait de vache.(178).....	99
Tableau 8: Quantité de VPO en fonction de l'âge à titre indicatif.(191) .....	109
Tableau 9: Prébiotiques couramment dispensés en officine.....	120
Tableau 10: Micro-organismes ayant la qualité de probiotique.(259).....	121
Tableau 11: Probiotiques couramment dispensés en officine. ....	125
Tableau 12: Les différentes dénominations des allergènes en fonction de l'aliment allergisant et leurs allergies croisées. (288,290–292).....	130
Tableau 13: Cas particulier de l'allergie à l'œuf et impact sur la vaccination. ....	131

## Liste des abréviations

---

**AA** : Allergie alimentaire

**Ac** : Anticorps

**ADNr** : Acide DésoxyriboNucléique ribosomal

**AFPRAL** : Association Française pour la Prévention des Allergies

**AGCC** : Acides gras à chaîne courte

**Ag** : Antigène

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AM** : Allaitement maternel

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé

**APT** : Atopy patch tests

**BCR** : B-cell receptor ou récepteur des lymphocytes B

**CD** : Cluster de différenciation

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité

**CPA** : Cellule présentatrice de l'Ag

**COX** : Cyclooxygénase

**CRD** : Component Resolved Diagnosis

**DA** : Diversification alimentaire

**DC** : Cellules Dendritiques

**Dgc**: Diagnostic

**EAST** : Enzyme Allergo Sorbent Test

**ECP** : Protéine cationique de l'éosinophile ou eosinophil cationic protein

**EGF**: Epidermal Growth Factor

**ELISA**: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

**ECG**: Electrocardiogramme

**ECFA**: Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis

**EI**: Effet indésirable

**ESPGHAN**: European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**ETFAD**: European Task Force on Atopic Dermatitis

**FAO** : Food and Agriculture Organisation

**FOS** : Fructo-oligosaccharides

**FcεRI** : Récepteur de forte affinité pour le fragment Fc des IgE

**GALT** : Gut associated lymphoid tissue  
**HS** : Hypersensibilité  
**IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion  
**IFN** : Interféron  
**Ig** : Immunoglobuline  
**IgEs** : Immunoglobuline E spécifique  
**IL** : Interleukine  
**INCA** : Etude individuelle nationale des consommations alimentaires  
**INCO** : Information du consommateur  
**Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche  
**IM**: Intramusculaire  
**IT**: Immunothérapie  
**ITAM**: Immunoreceptor tyrosine-based activating motif  
**LM** : Lait maternel  
**LT** : Leucotriène  
**LTP** : Lipid transfer proteins  
**LTh** : Lymphocyte T helper ou auxiliaire  
**Ly**: Lymphocyte  
**NCFA**: Neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis  
**NK** : Cellules natural killers  
**MBT** : Microbiote  
**NFS** : Numération de la formule sanguine  
**NGI** : Néoglucogenèse intestinale  
**OMS** : Organisation Mondiale de Santé  
**PAF** : Facteur d'activation plaquettaire ou platelet activating factor  
**PCB** : Polychlorobiphényles + polychloroterphényles  
**PG** : Prostaglandines  
**PK** : Protéine kinase  
**PLV** : Protéine de lait de vache  
**PN**: Polynucléaire  
**PR**: Pathogenesis-related  
**SCORAD**: Severity Scoring of Atopic Dermatitis  
**SEIPA** : Syndrome entérocolite induit par les protéines alimentaires  
**TBX** : Thromboxane

**TCR** : T-cell receptor ou récepteur des lymphocytes T

**Treg** : Lymphocyte T régulateur

**RGO** : Reflux gastro-œsophagiens

**Sd** : Syndrome

**TNF** : Tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale

**TPO** : Test de provocation orale

**VPO** : Viande / Poisson / Oeuf

## Introduction

---

Souvent présentée comme le mal du XXI<sup>ème</sup> siècle, l'hypersensibilité (HS) allergique peut être respiratoire, de contact, alimentaire, aux venins ou aux médicaments. Dans ce travail, nous développerons uniquement le cas des HS alimentaires allergiques, plus couramment appelées allergies alimentaires. Cette réaction secondaire à l'exposition d'un aliment, est devenue un véritable problème de santé publique. En effet, l'allergie est une pathologie chronique, qui est désormais classée au 4<sup>ème</sup> rang mondial par l'OMS (Organisation mondiale de la santé), derrière le cancer, les maladies cardiovasculaires et le sida. (1) Selon l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche), on estime aujourd'hui que 25 – 30 % de la population est concernée par une pathologie allergique. En France, l'allergie alimentaire (AA) représente 8% du total des allergies et toucherait plus fréquemment l'enfant que l'adulte avec respectivement une prévalence à 5% vs 2%. (2,3) Des milliers d'individus, incluant toutes les tranches d'âges, sont donc concernés par cette pathologie aux répercussions médicosociales et à la morbidité non négligeables.

Depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, la prévalence des allergies alimentaires ainsi que la diversité de celles-ci ont enregistré une augmentation saisissante dans les sociétés occidentales et occidentalisées ("westernized societies"). Bien que les facteurs génétiques de ces phénomènes atopiques aient une responsabilité indéniable, ceux-ci ne permettent pas d'expliquer à eux-seuls une telle augmentation en aussi peu de temps. Par contre, ces dernières décennies ont été marquées par une altération de l'exposition microbienne avec une hygiénisation croissante des sociétés, une industrialisation des produits alimentaires, une augmentation des pollutions et le changement climatique. Cette pathologie multifactorielle est donc le fruit de facteurs exogènes tels que les changements dans le mode de vie et l'exposition environnementale, et de facteurs endogènes tels que la composante génétique. (3,4)

L'objectif de cette thèse est d'une part, de faire le bilan sur l'état actuel des connaissances sur l'HS alimentaire allergique. D'autre part, l'objectif est de montrer que le Pharmacien, acteur de santé publique, peut s'impliquer à plusieurs niveaux dans la prévention de l'émergence de cette pathologie chronique ainsi que dans la prévention des réactions allergiques chez le patient touché par cette pathologie atopique.

Dans une première partie, nous exposerons des généralités immunologiques et des généralités de cette pathologie. S'ensuivra la présentation des manifestations cliniques, des aspects diagnostiques et de la prise en charge de l'HS allergique. Nous terminerons cette étude par la démonstration que le Pharmacien d'officine peut jouer un rôle, par ses conseils, dans la prévention et dans l'accompagnement de cette pathologie.

# I. LES HYPERSENSIBILITES ALLERGIQUES

## I.1. Notions générales sur les hypersensibilités

### I.1.1. Définition

L'HS est définie comme étant une réaction immunologique excessive et anormale vis-à-vis d'une substance étrangère qui est un antigène (Ag). Elle engendre une maladie avec des symptômes objectivement reproductibles chez certains individus ayant des facteurs génétiques et environnementaux prédisposants. (5)

Les réactions d'HS peuvent se développer en réponse à un Ag étranger c'est à dire dans le cadre de mécanismes de défense vis-à-vis d'un micro-organisme pathogène. Par ailleurs, elles peuvent également se développer vis-à-vis d'agent non pathogènes en eux-mêmes qui sont les allergènes. Dans ce cas-là, on parle de réaction allergique car un allergène est un Ag de l'environnement.

Ces réactions entraînent des lésions tissulaires et/ou des réactions inflammatoires.

À la suite des recommandations par l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) de 2001, une nouvelle nomenclature en allergologie regroupe sous le terme « hypersensibilité » les mécanismes immunologiques ou non. (6) (Figure 1)

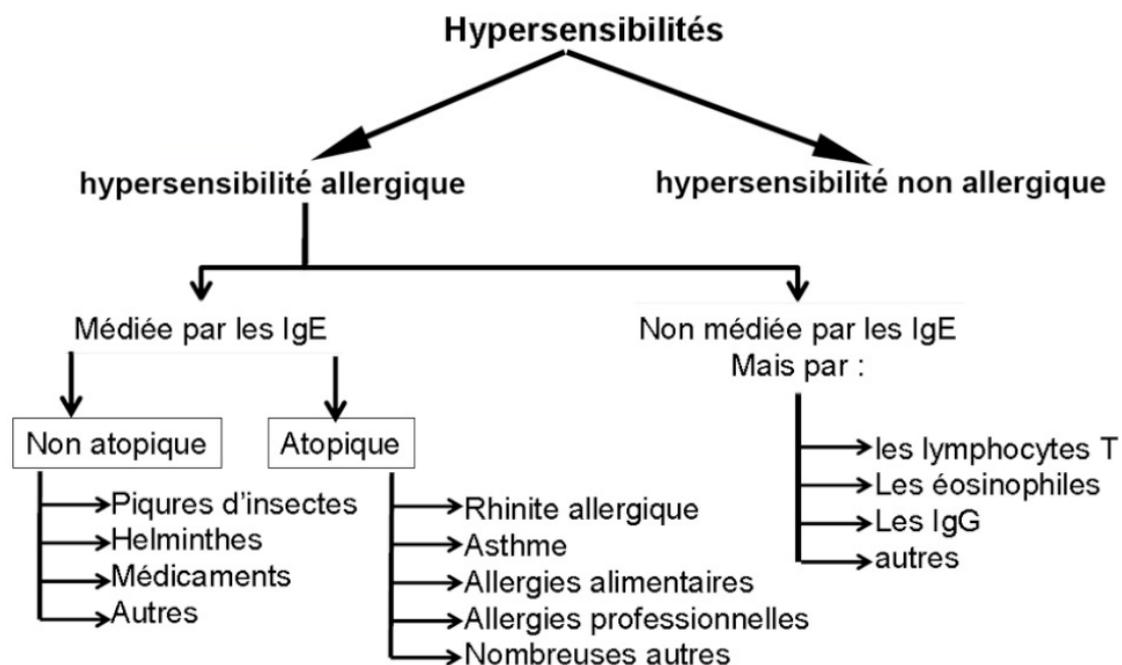


Figure 1: Classification "actuelle" des HS. (7)

Il existe plusieurs types d'HS. Etant donné qu'il est compliqué d'en faire la différence cliniquement, on les différencie en fonction de leur mécanisme. Ainsi, on distingue l'HS allergique ou l'allergie, de l'HS non allergique ou l'intolérance.

L'allergie ou HS immunologique allergique est une réponse immunitaire spécifique qui se produit par suite d'un contact avec un allergène. Elle repose sur un mécanisme immunologique dépendant des BCR (B-cell receptor ou récepteur des lymphocytes B (Ly B)) et TCR (T-cell receptor ou récepteur des lymphocytes T (Ly T)), des récepteurs de l'immunité adaptative. (8) Les HS allergiques se distinguent en deux catégories. Elles peuvent être « immunoglobuline E (IgE)-dépendante » ou « non IgE-dépendante ». (6)

L'HS allergique se traduit par de multiples symptômes non spécifiques, isolés ou associés, systématiquement reproductibles après chaque exposition à l'allergène en cause. Ces symptômes n'apparaissent qu'après la phase de sensibilisation, c'est-à-dire après une première exposition asymptomatique à l'allergène. (9)

Contrairement à l'allergie, l'HS immunologique non allergique ne met pas en jeu la reconnaissance spécifique d'Ag et ne nécessite pas de phase de sensibilisation. Ce sont les récepteurs de l'immunité innée (TLR s) qui sont souvent impliqués dans la reconnaissance de la substance étrangère. (9)

Les symptômes cliniques peuvent paraître proches de ceux de l'allergie car on peut y retrouver les mêmes médiateurs impliqués comme l'histamine. Par ailleurs, si le mécanisme n'est pas allergique, on parle d'histamino-libération non spécifique. (8)

L'HS non immunologique est le troisième type d'HS. Elle peut être d'origine toxique, pharmacologique ou enzymatique. Elle se distingue des autres HS en ne plaçant pas les cellules de l'immunité comme cible initiale de l'Ag.

Le terme d'intolérance regroupe les HS immunologiques non allergique et les HS non immunologiques. (8)

### **I.1.2. Classification des hypersensibilités**

Gell et Coombs ont proposé une classification des réactions d'HS (1963 – 1975) basée sur les mécanismes immunitaires effecteurs, responsables des lésions tissulaires et des pathologies. Du fait de sa simplicité, cette classification immunologique reste largement utilisée. Elle distingue 4 types de réactions d'HS. (Figure 2) (8–10)

- Type I - HS immédiate : réponse immune altérée vis à vis des Ags de l'environnement avec des médiateurs libérés par les mastocytes et basophile + production d'Ac IgE.
  - Les symptômes de cette HS dépendante des IgE, apparaissent rapidement après le contact avec l'allergène.
  
- Type II - HS cytotoxique/cytolytique causée par des Ac dirigés contre les Ag adsorbés sur la membrane cellulaire ou avec un des constituants de la matrice extra cellulaire. Cette HS est dépendante des IgG et/ou du complément.
  - IIa
    - Ac dirigés contre un Ag naturel ou exogène fixé à la surface d'un tissu et/ou cellule
    - Action du complément et/ou interaction avec récepteurs Fc
  - IIb
    - Ac dirigés contre des récepteurs cellulaires
    - Perturbations des signaux physiologiques
  
- Type III – HS semi-tardive, maladies à complexes immuns : liés à la complexation des Ac dirigés contre les Ag solubles qui se déposent dans les vaisseaux sanguins de différents tissus → Inflammation et lésions tissulaires
  - Ag exogène ou endogène soluble complexé avec Ac → formation d'un complexe immun
  - Dépôt dans les tissus des complexes immuns
  - Activation de complément (lyse, destruction) et cellules effectrices (phagocytose)
  
- Type IV - HS retardée : liée aux réactions des Ly T contre les Ag tissulaires du soi.
  - Ensemble de réactions dont les manifestations atteignent leur maximum en 24 à 72h.
  - Production de cytokines par les Ly T spécifiques d'Ag.
  - Activation et accumulation de cellules mononuclées.

De nombreuses maladies sont difficiles à classer correctement dans un type d'HS, car elles découlent de réactions humorales et cellulaires. Par exemple, les mécanismes immunitaires les plus souvent en cause dans la physiopathologie des allergies sont l'HS de type I et l'HS de type IV. Par ailleurs, l'AA s'explique essentiellement par le mécanisme de l'HS de type I dont nous allons développer le mécanisme.

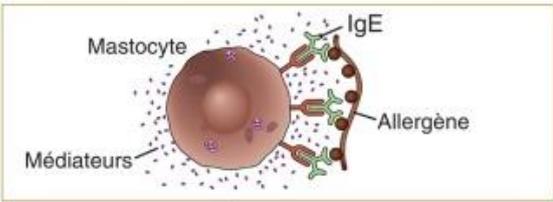
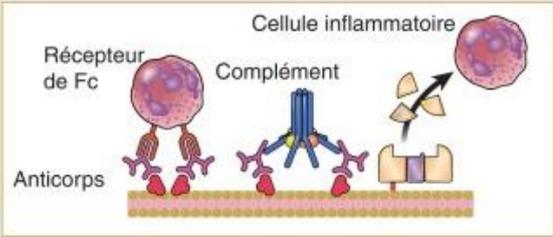
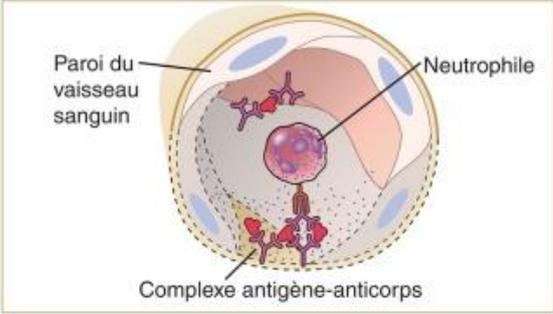
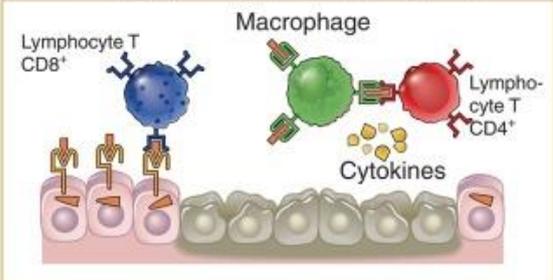
Type d'hypersensibilité	Mécanismes immunitaires pathologiques	Mécanismes des lésions tissulaires et de la maladie
Hypersensibilité immédiate (type I)	<p>Lymphocytes Th2, anticorps IgE, mastocytes, éosinophiles</p> 	<p>Médiateurs provenant des mastocytes (amines vasoactives, médiateurs lipidiques, cytokines)</p> <p>Inflammation induite par des cytokines (éosinophiles, neutrophiles)</p>
Causée par des anticorps (type II)	<p>Anticorps IgM, IgG dirigés contre des antigènes de la surface cellulaire ou de la matrice extracellulaire</p> 	<p>Recrutement et activation des leucocytes (neutrophiles, macrophages) par le complément et le récepteur de Fc</p> <p>Oponisation et phagocytose des cellules</p> <p>Anomalies des fonctions cellulaires, par exemple : signalisation des récepteurs hormonaux</p>
Causée par des complexes immuns (type III)	<p>Dépôts sur la membrane basale vasculaire de complexes immuns constitués d'antigènes circulants et d'anticorps IgM ou IgG</p> 	<p>Recrutement et activation des leucocytes par le complément et le récepteur de Fc</p>
Causée par des cellules T (type IV)	<p>1. Lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (inflammation induite par des cytokines) 2. CTL CD8<sup>+</sup> (cytolyse induite par les lymphocytes T)</p> 	<p>1. Activation des macrophages, inflammation induite par les cytokines</p> <p>2. Lyse directe des cellules cibles, inflammation induite par les cytokines</p>

Figure 2: Les différents types d'hypersensibilité (6)

### **I.1.3. Les acteurs impliqués dans le mécanisme de l'hypersensibilité de type I.**

Le système immunitaire est constitué de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Il a pour fonction de surveiller toute situation dangereuse pour l'organisme en reconnaissant des molécules exogènes ou endogènes.

L'immunité innée ou naturelle fournit une réponse rapide en quelques heures mais non spécifique, et sans mémoire des événements antérieurs. Elle utilise des mécanismes humoraux (cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation, complément...) et cellulaires (PN, mastocytes, cellules natural killers (NK), macrophages, cellules dendritiques (DC)...). Les acteurs de ces mécanismes existent avant l'introduction de l'agent perturbateur. Cette immunité intervient avant et pendant l'immunité spécifique.

L'immunité adaptative ou spécifique est constituée des Ly B et des Ly T. Lors d'une première réponse à un agent perturbateur, la réponse adaptative apparaît lentement et est limitée dans le temps à l'éradication de l'agresseur. Cependant, elle garde en mémoire les Ags grâce aux Ly mémoires induits lors de la réponse primaire. Ainsi, en cas de contact avec un agent ultérieurement rencontré, la réponse secondaire devient très rapide, plus ample, et plus durable. Donc, grâce à cette mémoire, cette réponse devient plus importante et plus efficace pour éliminer l'Ag.(9) (11)

Dans cette partie, nous allons détailler quelques molécules et cellules jouant un rôle dans l'HS de type I.

#### **I.1.3.1. Mastocytes**

Les mastocytes sont des cellules hématopoïétiques ovales de 15-30 µm de diamètre présentes dans les tissus (peau, muqueuse) à proximité des vaisseaux sanguins. Elles comportent un noyau situé au centre de la cellule, et de nombreuses granulations basophiles dans leur cytoplasme. Leur demi-vie est de 40 jours. (5) (10)

Des récepteurs membranaires sont présents en surface : (11)

- Récepteur de forte affinité pour le fragment Fc des IgE (FcεRI)
- Récepteurs aux fractions du complément C3a et C5a (anaphylatoxines) ainsi qu'à l'opsonine C3bi (récepteur CR3, CR4).
- Récepteurs d'activation TLR (TLR 1, 2, 3, 4, 6, 9).
- Récepteurs aux cytokines

Les mastocytes peuvent être activés par les récepteurs au complément, par les récepteurs aux fragments Fc des IgE, par les produits microbiens de liant aux TLR, ou par une lésion directe. En fonction des récepteurs activés, cette activation entraîne leur dégranulation, c'est-à-dire la libération sélective du contenu de leurs granules, dans l'espace environnant. (5) (10)

Les médiateurs libérés lors de l'activation sont de quatre types : (11)

- Médiateurs préformés dans les granules (histamine, héparine, facteurs chimiotactiques...)
- Médiateurs néoformés après activation : dérivés lipidiques, prostaglandines (PG), leucotriènes (LT), facteur d'activation plaquettaire (PAF).
- Cytokines (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TGF $\beta$ ) et de nombreuses chémokines
- Monoxyde d'azote et peptides antimicrobiens

Les mastocytes jouent un rôle fondamental dans l'HS immédiate par la libération d'histamine et d'autres substances vasoactives en cas de reconnaissance du Fc $\epsilon$ RI. En effet, lors d'un premier contact entre le mastocyte et l'IgE, le Fc $\epsilon$ RI se lie aux IgE mais il ne se passe rien. Ce premier contact permet de sensibiliser le mastocyte à l'IgE. En cas de nouveau contact avec cet IgE, l'allergène se fixera à la partie Fab spécifique de l'IgE qui elle s'est déjà fixée sur le Fc $\epsilon$ RI sur le mastocyte, et entraînera une dégranulation du mastocyte.

Un mastocyte peut libérer en une fois jusqu'à 100 % du contenu de ses granulations sécrétoires et participer à de multiples épisodes de dégranulation, avec un temps de régénération des granulations de 72 heures. Ceci explique la nécessité de respecter un certain délai entre la survenue d'un épisode allergique et la réalisation de tests in vivo (tests cutanés) ou ex vivo (mesure de l'activation des basophiles) pour déterminer l'étiologie de cet épisode. (8)

Par ailleurs, ils stimulent l'inflammation en synthétisant et sécrétant des médiateurs lipidiques et des cytokines. Ainsi, ils permettent le recrutement de cellules effectrices (PN, DC) indispensables dans l'immunité innée. De plus, ils aident à se défendre contre les helminthes en rendant l'environnement local hostile aux parasites par la sécrétion de protéoglycannes. (5) (11) (10).

### **I.1.3.2. Basophiles**

Les PN basophiles sont des cellules de 12  $\mu$ m de diamètre ayant un noyau polylobé peu visible. Ils comportent des granulations volumineuses basophiles (violette) contenant de l'histamine et des facteurs chimiotactiques. Comme les mastocytes, ils possèdent un Fc $\epsilon$ RI.

Les basophiles sont présents en taux faible chez un sujet sain et représentent moins de 1% des leucocytes circulants. Ils deviennent matures dans la moelle osseuse, puis sont localisés dans le sang et migrent dans les tissus lors de certaines situations pathologiques comme une réaction allergique ou lors de parasitoses. Leur demi-vie est d'une semaine.

Ils jouent un rôle dans la lutte contre les parasitoses. Par ailleurs, en conjonction avec les mastocytes, les PN basophiles jouent un rôle primordial dans l'HS de type I par la sécrétion de médiateurs. Ils ont également un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires en orientant la réponse adaptative vers la voie Th2 grâce à leur synthèse d'IL-4. (5) (9) (11)

### **I.1.3.3. Lymphocytes B**

Les Ly B sont des cellules arrondies de 9-12 µm de diamètre ayant un noyau rond, de la chromatine sombre et un cytoplasme réduit, basophile sans granulations. Ils produisent des anticorps (Ac) et sont donc responsables de l'immunité humorale. Ils représentent 5 à 15% des Ly sanguins.

Les Ly B sont issus de progéniteurs hématopoïétiques. Leur différenciation commence dans la moelle osseuse et se termine dans les organes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, tissus lymphoïde associé aux muqueuses). Elle comprend plusieurs phases :

- La phase de génération (naissance).
- La phase d'élimination des cellules B réactives contre les molécules de soi dans la moelle osseuse
- La phase d'activation des cellules B par l'Ag dans les organes secondaires.
- La phase de différenciation en plasmocytes (aussi appelés CSA (cellules sécrétrices d'Ac)) dans les organes secondaires.

Les cellules les plus immatures sont en périphérie dans la moelle osseuse et, les cellules les plus matures sont au centre.

Les Ly B possèdent des récepteurs et des marqueurs spécifiques.

Le Ly B est doté du récepteur pour l'Ag des Ly B (BCR = B cell receptor). C'est l'immunoglobuline (Ig) de membrane. La structure est analogue à celle de l'Ac sécrété. Sur les Ly B matures et naïfs, il y a l'expression de molécules d'IgM ou d'IgD. Les molécules d'IgG, IgA ou IgE se trouvent sur les Ly B mémoires.

Par ailleurs, dans la structure du BCR, on trouve aussi un hétérodimère associé à l'Ig. Leur rôle est la transduction des signaux : le CD79a/CD79b est responsable de la cascade enzymatique nécessaire à l'activation du Ly B.

Le BCR est spécifique à un seul clone de Ly B. Il joue un rôle dans la reconnaissance du déterminant épitopique qui est la structure antigénique déclencheur de l'activation du Ly B. Le Ly B qui a reconnu l'Ag peut le présenter au Ly T. Le LTh est impliqué dans la différenciation

des Ly B en plasmocytes et en cellules B mémoires. Ainsi, le Ly B activé va se transformer en plasmocyte qui sécrète la forme soluble des Ac. Ces derniers neutralisent et éliminent l'Ag. De cette façon, la sécrétion d'Ac est adaptée à la nature de l'infection. (5) (9) (10)

Le Ly B est également pourvu d'un récepteur pour la partie Fc des Ac (FcR). Ces récepteurs permettent le couplage de l'Ac aux systèmes effecteurs (phagocytes). Ils sont répartis en deux groupes :

- Les récepteurs Fc de forte affinité (FcRI) qui vont fixer les Ac monomériques (IgG et IgE).
- Les récepteurs Fc de faible affinité (FcRII et FcRIII) qui vont fixer un Ac multimérique (IgA) ou complexé à un Ag (IgG, IgA, IgE).

Les Ly B se différencient aussi par la présence de marqueurs de surface : les clusters de différenciation (CD). Par exemple, sur un Ly B mature, on trouve le CD19 qui est leur marqueur en cas d'analyses. Le CD20, CD21, CD40 et le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de type II sont également présents. Ainsi, ils sont reconnaissables par des Ac monoclonaux.

#### **I.1.3.4. Lymphocytes T**

Constituant 70% des Ly sanguins, les Ly T sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire. Ils se développent à partir de cellules souches médullaires et migrent vers le thymus. Le thymus permet la différenciation des thymocytes, c'est-à-dire des Ly T immatures, en Ly T matures. Ces derniers migrent ensuite dans les organes lymphoïdes secondaires et circulent jusqu'à rencontrer un Ag complexé à une cellule présentatrice d'Ag (CPA).

Pour distinguer un Ly T d'un Ly B, il est nécessaire de réaliser un immunophénotypage par technique de cytométrie en flux. Les Ly T présentent un récepteur pour l'Ag des Ly T (TCR) et sont reconnaissables par leur marqueur CD3 qui assure la transduction du signal.

Le TCR n'existe que sous forme membranaire. Il joue un rôle dans la reconnaissance spécifique d'un peptide antigénique présenté à la surface de cellules spécialisées comportant des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les Ly T sont répartis en deux sous-populations en fonction des protéines transmembranaires CD4 et CD8. Chaque type de Ly T a un rôle différent à jouer.

Les cellules T CD4 portent le nom de Ly T CD4+ auxiliaires. Leur fonction est d'aider dans la réalisation d'autres fonctions lymphocytaires. On y retrouve plusieurs sous-types comme les Ly Th1, Ly Th2, ou les Ly Th17.

Ces Ly activés sécrètent des cytokines dont l'IL-2. Cette interleukine est un puissant facteur de croissance des cellules T. Par ailleurs, elle joue aussi un rôle dans la coopération

des Ly B et des Ly T en servant de médiateur chimique. Elle stimule ainsi l'amplification et la différenciation des Ly B.

Après une première exposition à certains Ags, certains Ly T auxiliaires deviennent des Ly T mémoires. Ils jouent un rôle dans la réponse immunitaire secondaire.

Les cellules T CD8 portent le nom de Ly T CD8+ cytotoxiques. Ces cellules sécrètent des molécules cytotoxiques pour détruire une cellule cible infectée. Elles sont dotées de cette action cytotoxique grâce au TCR et au système perforine-granzyme. La perforine effectue le lien entre le Ly T CD8+ et la cellule cible. Puis, la granzyme active les caspases qui entraînent l'apoptose de la cellule cible. (5,9,10)

### **I.1.3.5. Cellules présentatrices d'antigènes (CPA)**

La CPA est une cellule qui va permettre de présenter l'Ag au système immunitaire. Les CPA sont les DC que l'on appelle CPA professionnelles, les monocytes / macrophages, les Ly B, les entérocytes des villosités et les cellules épithéliales des voies respiratoires. Ces cellules initient toutes les réponses de l'immunité adaptative.

D'une part, elles captent les Ags, et les transportent dans les tissus lymphoïdes périphériques. Dans un premier temps, elles phagocytent les Ags exogènes. Ensuite, ces Ags sont coupés en petits morceaux, c'est-à-dire en peptides. Ces derniers sont exposés à la surface des CPA pour que les Ly T équipés du récepteur spécifique de l'épitope puissent les reconnaître et donc déclencher la réponse immune.

D'autre part, ces cellules fournissent des signaux activateurs complémentaires contribuant à la stimulation de la prolifération et de la différenciation des Ly T naïfs en cellules effectrices. (10,11)

### **I.1.3.6. Immunoglobuline de type E**

Les Ig sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'Ag. Elles sont constituées d'une partie variable et d'une partie constante. Leur activité d'Ac est due à la partie variable, capable de reconnaître l'épitope d'un Ag. La partie constante renferme le site effecteur, celui qui se fixe aux récepteurs des Ig présents sur les cellules effectrices de l'immunité.

Les Ig sont des molécules symétriques formées de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques, reliées par des ponts disulfures. On distingue cinq classes d'Ig qui sont par ordre de concentration plasmatique les IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

Les IgE sont présentes à des taux sanguins très faibles voire sous forme de traces. Ces molécules thermolabiles migrent en électrophorèse avec les IgA, au niveau des

$\beta$ -globulines et ont une demi-vie plasmatique de l'ordre de 2-3 jours. Les plasmocytes à IgE sont localisés au niveau des muqueuses.

Les IgE sont des monomères à quatre domaines constants ( $C\epsilon 1$  à  $C\epsilon 4$ ) sur la chaîne lourde. Une grande partie peut se fixer par son fragment Fc (par  $C\epsilon 4$ ) avec une forte affinité sur des récepteurs Fc $\epsilon$ RI à la surface des polynucléaires (PN) basophiles, éosinophiles et des mastocytes. La fixation d'un Ag provoque le pontage de deux IgE. Ceci entraîne la dégranulation des cellules fixées à l'IgE et la libération de médiateurs comme l'histamine. Ainsi, l'IgE intervient dans les l'HS de type I.

Ces Ig interviennent également dans l'immunité antiparasitaire lors d'infestation par des helminthes. (9,11)

### **I.1.3.7. Médiateurs préformés**

Les médiateurs préformés sont responsables de la libération rapide d'amines vaso-actives et de la contraction des fibres lisses.

Dans l'HS de type I, ces médiateurs sont : (11)

- La tryptase
- L'histamine
- La chymase
- La carboxypeptidase
- Les facteurs chimiotactiques de l'anaphylaxie: NCFA (neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis) et ECFA (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis)
- L'héparine

On s'intéressera à la tryptase et à l'histamine.

#### **I.1.3.7.1. Tryptase**

La tryptase, spécifique des mastocytes, est une sérine protéase qui existe sous deux isoformes solubles  $\alpha$  et  $\beta$ . Pour être activés, ces isoformes doivent subir une protéolyse qui entrainera leur organisation sous forme tétramérique. La forme  $\beta$  tétramérique activée est ensuite stockée dans les granules sécrétoires des mastocytes et sera libérée en cas d'activation mastocytaire au cours de sa dégranulation.

La tryptase aide au recrutement des leucocytes sur le site de l'inflammation et participe au déclenchement du processus de réparation tissulaire. Le taux de tryptase basal d'un

individu est constitué par la proportion de tryptase immature  $\alpha$  et  $\beta$  libéré en continu des mastocytes. (12)

#### **I.1.3.7.2. Histamine**

L'histamine, issu de la décarboxylation de l'histidine par L-histidine décarboxylase, est le principal médiateur chimique de la phase précoce des réactions d'HS. Elle est contenue dans les granulations cytoplasmiques des PN basophiles et des mastocytes, d'où elle sera libérée en cas de dégranulation de ces cellules

Plusieurs stimuli comme certains aliments (fromage, fruits de mer), médicaments (morphine), venins, toxines, médiateurs endogènes (kinines) ainsi que les réactions allergiques peuvent entraîner la libération de ce médiateur.

Dans l'HS de type I, elle agit sur des récepteurs H1 prédominants au niveau des muscles lisses. Elle entraîne une vasodilatation artériolo-capillaire et augmente la perméabilité capillaire. Par ailleurs, elle provoque une action urticarienne, cause une bronchoconstriction, et stimule les sécrétions gastriques.

Son dosage est actuellement de plus en plus remplacé par celui de la tryptase. (11–13)

#### **I.1.3.7.3. Mécanismes liés à la libération de ces médiateurs**

Les IgE spécifiques (IgEs) d'un allergène sont responsables des réactions d'HS immédiates allergiques. Le pontage des IgEs portées par les mastocytes et les basophiles se produit lors d'un contact d'un individu sensibilisé à l'allergène. Ceci conduit ainsi à l'activation de celles-ci et à la libération de l'histamine dans les cinq premières minutes et de la tryptase dans les quinze - vingt minutes qui suivent. Ces médiateurs sont des marqueurs de l'activation de la dégranulation des PN basophiles et des mastocytes. (12)

### I.1.3.8. Médiateurs néoformés

Les médiateurs néoformés sont issus de la membrane cellulaire et sont dérivés de l'acide arachidonique lors de l'hydrolyse par la phospholipase A2, activée par un stimulus mécanique ou chimique. Les produits majeurs sont :(11)

- Prostaglandines (PGD2)
- Leucotriènes (LTC4)
- PAF acether
- Thromboxanes (TBX)

Ces médiateurs sont synthétisés sous l'action d'enzymes. Les voies métaboliques de la 5-lipoxygénases et des cyclooxygénases (COX1 et COX2) sont impliquées dans la formation des eicosanoïdes (PG et LT). Le LTA4 (Leucotriène A4) est le précurseur commun de tous les LT. Sa production s'effectue par la voie des lipoxygénases. Par ailleurs, la voie des COX permet de produire les PG, TBX et les prostacyclines.

Ces médiateurs néoformés sont actifs sur de nombreuses cellules dans la réponse inflammatoire. Les prostaglandines (PGD2, PGE2 et PGF2) ont de multiples effets. Ils jouent un rôle dans la douleur, la fièvre, la vasodilatation, le chimiotactisme, et l'hyperperméabilité vasculaire. La LTB4 est un puissant facteur chimiotactique. Les LTC4, LTD4 et LTE4 sont des facteurs spasmogènes et vasoactifs. Chez le sujet allergique, ils entraînent une bronchoconstriction beaucoup plus intense que l'histamine en réponse à l'allergène. Le PAF acether stimule l'attraction des leucocytes et leur adhésion à l'endothélium, augmente la perméabilité vasculaire et l'agrégation des plaquettes. La TBX A2 est un puissant vasoconstricteur et agrégant plaquettaire. La prostacycline est un vasodilatateur et un anti-agrégant plaquettaire. Elle inhibe la synthèse des TBX. (9)

### I.1.3.9. Cytokines

Les cytokines sont des médiateurs solubles libérés par des cellules. Ce sont des glycoprotéines de faible PM (<50 kD) synthétisées de novo.

Elles permettent une communication intercellulaire et régulent l'immunité non spécifique et adaptatives.

Les cytokines agissant principalement sur l'hématopoïèse sont responsables de l'activation des cellules matures comme les éosinophiles, ainsi que de la prolifération et de la différenciation des cellules immatures.

Elles peuvent avoir des interactions redondantes entre elles qui sont synergiques (IL-4/IL-5), antagonistes (IL-4), inductrices de cascades ou être des signaux de régulation positifs ou négatifs.

On peut classer les cytokines en plusieurs groupes :

- Les cytokines effectrices de l'immunité innée et pro-inflammatoires : l'IL-1, IL-6, IL-17 ; et le TNF (tumor necrosis factor).
- Les cytokines anti-inflammatoires et immunosuppressives : l'IL-10 et le TGF  $\beta$ .
- Celles qui agissent principalement sur les cellules de l'immunité spécifique : l'IL-2, l'IL-4, et l'IL-12.
- Les interférons (IFN)
- Les chimiokines

Favorisant l'inflammation et le recrutement des leucocytes, nous allons étudier plus précisément le rôle du TNF et de l'IL-4.(11)

Le TNF (facteur de nécrose tumorale ou tumor necrosing factor) existe sous deux formes : le TNF  $\alpha$  et le TNF  $\beta$ . Cette cytokine possède plusieurs rôles :

- Activation cellulaire et inflammation
  - 1ère cytokine libérée.
  - Induction d'autres médiateurs de l'inflammation (IL-6).
  - Effet pyrogène.
- Anti tumoral
  - Lyse des cellules tumorales.
  - Cachexie.

L'IL-4 joue plusieurs rôles dans :

- Immunité spécifique
  - Facteur de croissance des Ly B et Ly T.
  - Induction des Th2.
  - Commutation des Ly B en cellules productrices d'IgE.
- Inflammation
  - Diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires.

### **I.1.3.10. Allergènes**

Un allergène est une substance généralement inoffensive en tant que tel, qui entraîne une réaction allergique chez certains sujets génétiquement prédisposés et dans un environnement favorable. C'est donc une molécule à l'origine de la sensibilisation qui peut contribuer à l'induction d'une réponse à IgE en fonction de sa taille, sa stabilité physico-chimique, sa complexité moléculaire et son ubiquité.(8,9)

### I.1.3.10.1. Généralités

Les allergènes sont classés par familles moléculaires. Ainsi, les sources allergéniques sont multiples, comme les trophallergènes, les aéroallergènes, les venins et insectes, les parasites, les médicaments, les allergènes professionnels, etc...

Un allergène est le plus souvent une protéine ou une glycoprotéine. Cependant, seulement 5% des familles protéiques contiennent des allergènes prouvés. Par conséquent, dans une source allergénique, toutes les protéines ne sont pas des allergènes.

Il est important de distinguer les épitopes allergéniques (séquences d'acide aminés) au sein des protéines constituant une source allergénique. On distingue les allergènes majeurs des allergènes mineurs, en fonction du pourcentage (plus ou moins 50%) de patients allergiques présentant des IgEs vis-à-vis de cette structure.

En s'appuyant sur cette réponse à IgE spécifique d'un allergène et sur l'identification des protéines des sources allergéniques, il a été créé pour le diagnostic (Dgc) et la désensibilisation des extraits allergéniques. Cependant, il est impossible d'obtenir une parfaite standardisation des extraits, en raison notamment de la variabilité biologique (teneur variable en protéines allergéniques ou non), ou des techniques d'extraction. (14)

Par la suite, il a été mis à disposition des allergènes recombinants pour le dosage des IgEs. Ceux-ci offrent la possibilité d'identifier les marqueurs de sensibilisation et ainsi de caractériser le profil de sensibilisation des patients allergiques. Ils permettent également de mieux comprendre les poly sensibilisations liées à des réactions croisées. Ainsi, les allergènes recombinants constituent un progrès important dans le Dgc et la prise en charge des allergies médiées par les IgE. (15)

### I.1.3.10.2. Nomenclature des allergènes

En ce qui concerne la nomenclature des allergènes, une protéine allergénique est caractérisée par :

- les trois premières lettres du nom de genre de l'allergène en latin
- la première ou les deux premières lettres du nom d'espèce de l'allergène en latin
- nombre indiquant l'ordre chronologique de description.

Par exemple, Mal d 1 correspond à l'allergène de groupe 1 de *Malus Domestica* (la pomme).

Lorsque cette protéine est utilisée pour des tests, il faut préciser son mode d'obtention :

- Les allergènes recombinants sont précédés par «r».
- Les allergènes naturels purifiés sont précédés par «n».

Les isoformes (ou isoallergènes) sont également décrits dans la nomenclature. Ils sont signalés à la fin par un point et un nombre. Par exemple, la carotte, *Daucus carota* possède plusieurs isoformes comme Dau c 1.0201 et Dau c 1.0104. (14)

### I.1.3.10.3. Familles d'allergènes

Chez les végétaux, on trouve en principales familles : (14)

- Responsables de rhino-conjonctivite pollinique et d'un syndrome (Sd) oral :
  - Les protéines de défense ( pathogenesis-related (PR – 10)) présentes dans le pollen du bouleau (Bet v 1), la noisette et le pollen du noisetier (Cor a 1).
  - Les polcalcines ou protéines de liaison du calcium (Calcium-binding proteins) présentes dans le pollen d'olivier (Ole e 3) ou le pollen de frêne (Fra a 3).
  - Les profilines retrouvés dans le pollen du bouleau (Bet v 2), ou le latex d'hévéa (Hev b 8).
- Responsables d'AA sévère :
  - Les protéines de transfert lipidique «Lipid Transfer Proteins» (LTP) retrouvés dans la pêche (Pru p 3), ou la cerise (Pru av 3).
  - L'albumines 2S retrouvée dans l'arachide (Ara h 2, Ara h 6), la noisette (Cor a 14), la noix du Brésil (Ber e 1), ou la pistache (Pis v 1).

→ Le taux d'IgE Ara h 2 est prédictif du risque clinique d'une allergie à l'arachide

- Les vicillines (protéine 7S) présentes dans la lentille (Len c 1), ou le petit pois (Pis s 1, Pis s 2).
  - Les légumineuses (protéine 11S) présentes dans le soja (Gly m 6), l'amande (Pru du 6), ou la noix (Jug r 4).
  - Les profilines peuvent également entraîner des allergies alimentaires sévères.
- 
- Responsables de réactions croisées entre pollen et fruit :
    - Les isoflavone-réductases retrouvées dans le pollen du bouleau (Bet v 6), la pomme, la poire, la pêche, la banane, la mangue, l'orange, le litchi, ou la carotte.
    - Les polcalcines, les vicillines et les légumineuses peuvent également être impliquées dans les réactions croisées biologiques.

Dans le règne animal, les principales familles sont : (14)

- Les tropomyosines retrouvées dans les crevettes (Pen a 1, etc.), le homard (Hom a 1), ou *Anisakis* (Ani s 3). Cette famille est responsable d'allergies alimentaires potentiellement sévères, d'allergies au poisson parasité par *Anisakis*, ou de réactions croisées acariens-invertébrés.

- Les lipocalines présentes chez le chien (Can f 1, Can f 2), le chat (Fel d 4), ou la vache (Bos d 5). Ces allergènes sont responsables de rhinoconjonctivite, d'asthme, d'œdème de Quincke aux phanères d'animaux, ou encore d'allergie au lait de vache.
- Les albumines retrouvées chez le chat (Fel d 2), le chien (Can f 3), la vache (Bos d 6), le cheval (Equ c 3), ou le porc. Celles-ci sont responsables de réactions croisées lait-viande et d'un Sd chat-porc.
- Les bêta-parvalbumines présentes dans la carpe (Cyp c1) ou la morue (Gad c1), responsables d'allergies au poisson.
- Les caséines retrouvées chez la vache (Bos d 8), responsables d'allergies aux laits. Le taux d'IgE contre la caséine du lait de vache est prédictif de la sévérité et de la persistance d'une allergie au lait de vache.
- Les ovomucoïdes présents dans le blanc d'œuf de poule (Gal d 1), responsables d'allergie à l'œuf. Le taux d'IgE contre l'ovomucoïde est prédictif de l'allergie à l'œuf cuit et de sa persistance.

#### **I.1.3.10.4. Notions d'homologie, épitopes séquentiels, épitopes conformationnels**

L'homologie de structure désigne la parenté de certains allergènes ou épitopes par comparaison des séquences d'acides aminés. Il est important d'avoir connaissance des homologies structurales car une protéine donnée n'est pas allergénique pour l'homme si celui-ci en possède un homologue à 70% ou plus. Par ailleurs, les IgE produites en réponse à une protéine donnée peuvent reconnaître d'autres protéines ayant une homologie de structure d'au moins 40%. (14) Ceci pourrait expliquer les allergies croisées.

La sévérité des symptômes est déterminée par les propriétés physicochimiques d'une protéine. Celles-ci sont définies par des modifications post-traductionnelles et les séquences d'acides aminés constituant les épitopes allergéniques.

On distingue les épitopes séquentiels des épitopes conformationnels en se basant sur la succession des acides aminés sur la séquence primaire. Les séquentiels disposent d'acides aminés consécutifs alors que les acides aminés des épitopes conformationnels sont devenus contigus lors du repliement de la protéine, ou lors de l'association de ses sous-unités. Par ailleurs, leur répercussion physiopathologique est différente. Les épitopes séquentiels sont plutôt responsables de manifestations respiratoires car ils sont moins résistants à la dégradation alors que les conformationnels, plus robustes, sont à l'origine de manifestation digestives.

Les symptômes seront sévères dans le cas d'une protéine à structure tridimensionnelle compacte, résistante au traitement thermique, et à la digestion enzymatique et chimique. A l'inverse, une protéine labile, sensible à la digestion enzymatique, thermique ou chimique, entraînera dans la majorité du temps, des symptômes peu importants. (14)

### I.1.4. Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type I

Également appelée allergie ou atopie, l'HS immédiate est une réaction immunologique dépendante des IgE vis-à-vis de certains Ags environnementaux. Les individus ayant une forte aptitude à réagir sont dits « atopiques ». Cette réaction se déroule en deux phases immunologiques. La première phase d'immunisation est une phase de sensibilisation, cliniquement muette, aboutissant à la synthèse des IgEs. La seconde phase, cliniquement symptomatique, est dite « effectrice ». Elle est liée à l'activation immédiate des cellules porteuses des IgE à leur surface, c'est-à-dire les mastocytes et les basophiles, par l'allergène.

L'HS de type I peut toucher différents tissus et être plus ou moins graves selon les individus. Elle entraîne des inflammations, précédées de fuites vasculaires et de sécrétions muqueuses. (10)

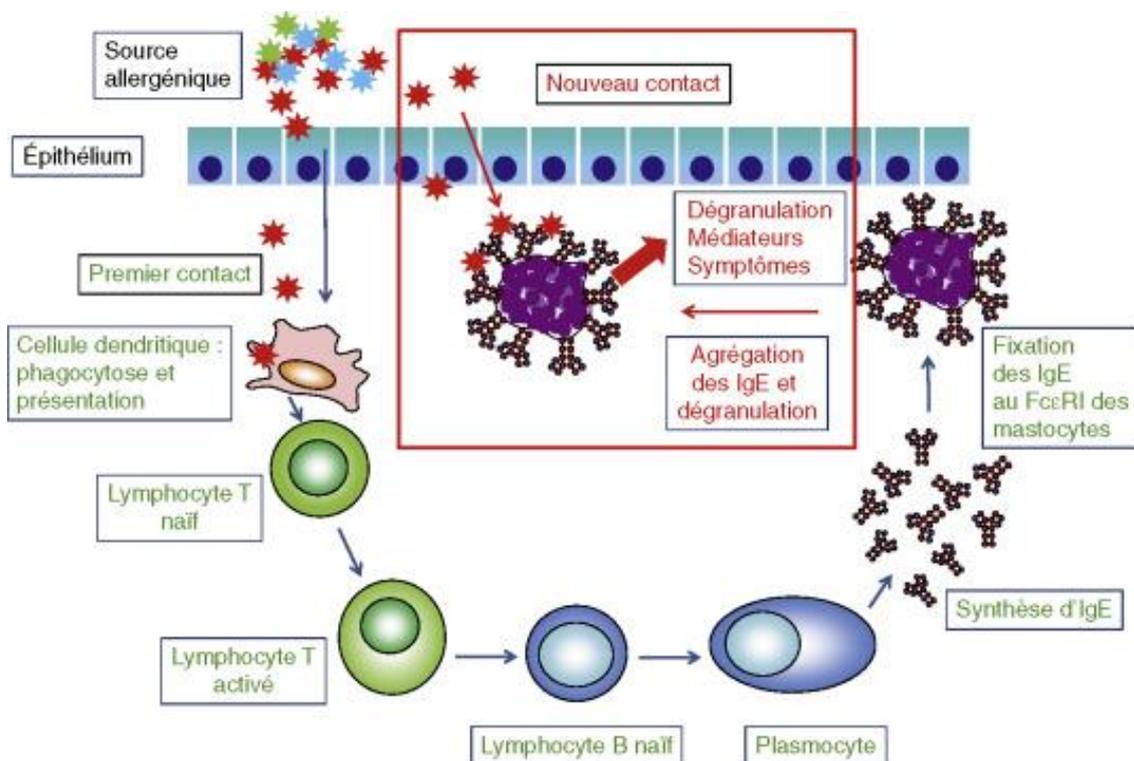


Figure 3: Mécanismes cellulaires de l'HS Immédiate. (9)

Après ces notions de base, nous allons détailler les deux phases de cette HS.

#### I.1.4.1. Phase de sensibilisation

Cette phase représente le « contact préparant », étape indispensable à toute manifestation atopique. Elle constitue le 1er contact avec l'Ag et a souvent lieu dans la petite enfance.

Lorsque certains individus, prédisposés génétiquement, sont confrontés à des allergènes, la réponse dominante des Ly T est de type Th2. Les DC ayant internalisé l'allergène migrent vers les ganglions lymphatiques locorégionaux en achevant leur maturation. L'allergène est ensuite présenté au Ly T CD4. Ceci a pour conséquence l'activation des Ly Th2 et Tfh qui sécrètent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13. Ces cytokines activent la différenciation des Ly B en plasmocytes producteurs d'Ac IgE de l'allergène. (Figure 4) Cette production excessive d'IgE est également liée à un déficit relatif en IL-10, et en TGFβ et en IFNγ.

Ainsi, les sujets atopiques produisent des IgE en quantité plus importante en réponse à des Ags n'entraînant pas de réponse IgE chez la majorité des individus. Ce profil particulier de production de cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) est par ailleurs responsable d'une augmentation du nombre de mastocytes, de basophiles et d'éosinophiles dans les tissus ou le sang.

Les Ac IgE, produits lors de la phase de sensibilisation, sont présents dans le sang circulant et dans les tissus, libres ou fixées à la surface des mastocytes et des PN basophiles. Ils sont fixés à la surface de ces cellules en se liant par leur fragment constant Fc à la sous-unité α de leur récepteur de forte affinité (RFcε1), laissant la région variable Fab libre pour la reconnaissance de l'allergène correspondant. (Figure 4)

Par conséquent, chez un individu atopique, leur taux circulant d'IgE est faible et leurs mastocytes sont recouverts d'IgEs de l'allergène auquel il est sensible. (8–10)

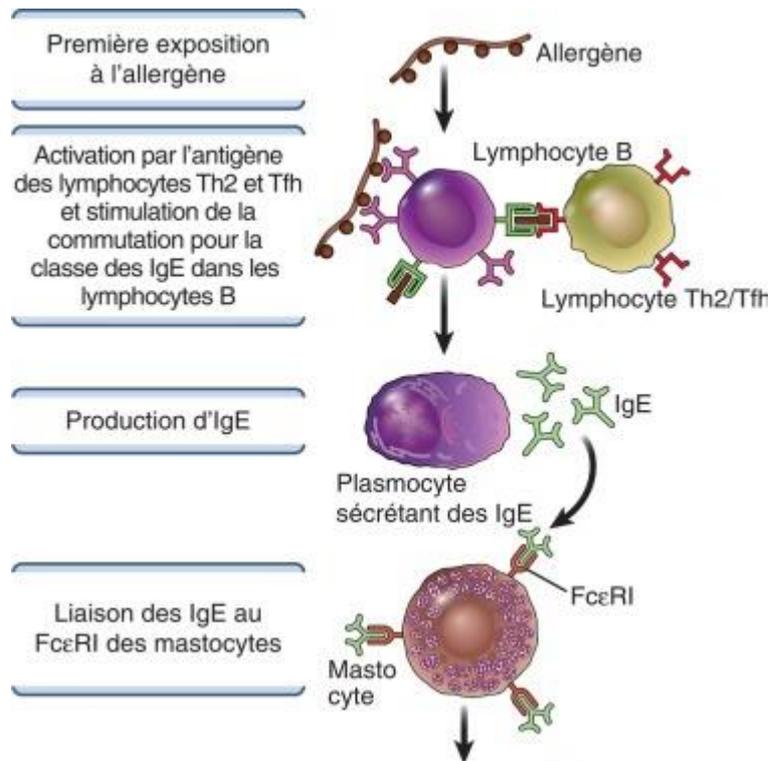


Figure 4: Etapes de la phase de sensibilisation dans l'HS immédiate (10)

Les IgE persistent quelques jours sous forme libre dans le sang circulant mais plusieurs mois à la surface des cellules. La production d'IgE vis-à-vis d'une protéine donnée est polyclonale. La phase de sensibilisation peut durer de quelques semaines à quelques années.

#### I.1.4.2. Phase effectrice

Cette 2ème phase représente le « contact déclenchant ». Elle constitue le 2nd contact avec l'Ag qui est maintenant l'allergène et plus précisément le trophallergène dans l'AA. Les mastocytes y jouent un rôle majeur, même si dans certains cas, les basophiles peuvent y participer.

Après la sensibilisation, une rencontre ultérieure des IgE avec l'allergène active les mastocytes. (Figure 5) Ces cellules sont activées lorsque l'allergène se lie à au moins deux Ac IgE sur le mastocyte. Ce phénomène s'appelle le « pontage ». Cette activation nécessite donc que l'allergène soit multivalent.

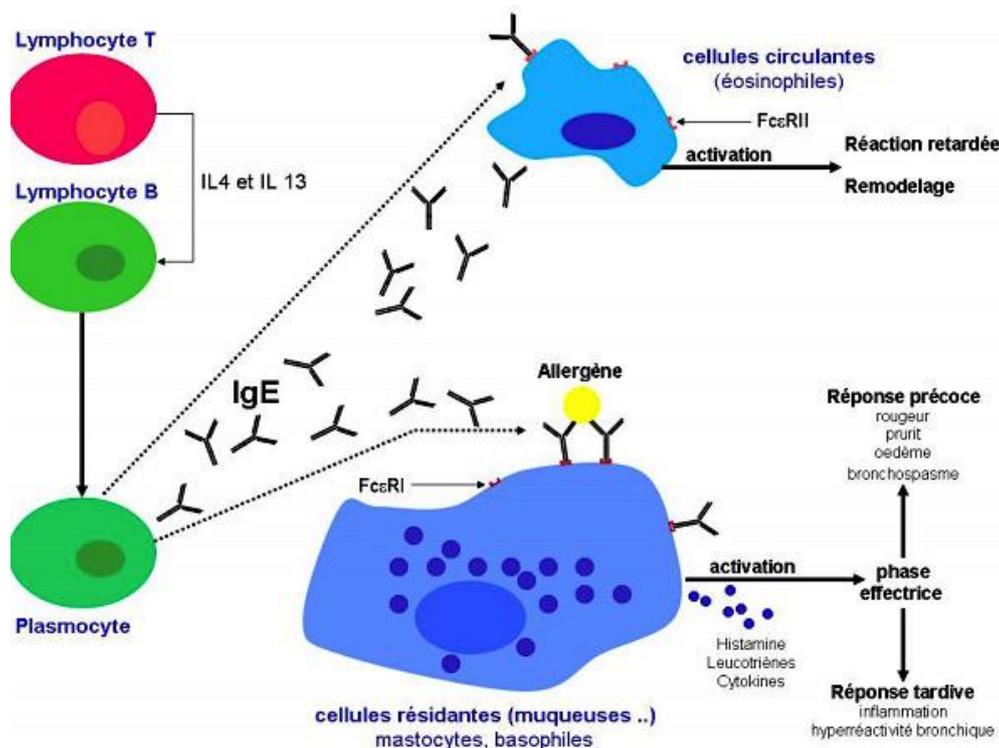


Figure 5: Phase effectrice de l'HS immédiate. (7)

Lorsque cet événement a lieu, les IgE et les molécules FcεRI qui portent les IgE s'interconnectent. Le FcεRI dispose de motifs ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activating motif) couplés aux tyrosine-kinase lyn et svk. Ainsi, un pontage déclenche des signaux biochimiques transmis à la cellule par la voie de la protéine kinase C. (Figure 6)

Ces signaux sont rapidement amplifiés. En réponse à ces derniers, d'une part, il se produit dans le mastocyte une exocytose du contenu des granules (dégranulation). Ces granules libérés contiennent des substances vasoactives, dont l'histamine et la tryptase qui sont responsables de l'apparition en quelques minutes des symptômes de l'allergie. (Figure 7) D'autre part, on observe une élévation de la concentration de calcium intracellulaire qui active la phospholipase A2 cytosolique. (Figure 6) Ceci entraîne la libération de la lysophosphatidylcholine et de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Ainsi, environ six heures après la dégranulation dans le mastocyte, sont synthétisés et sécrétés les métabolites de l'acide arachidonique. Puis, douze à 24 heures plus tard, une dernière vague de médiateurs, dont principalement des cytokines et des facteurs de croissance, sont synthétisés et sécrétés. (Figure 6 et 7)

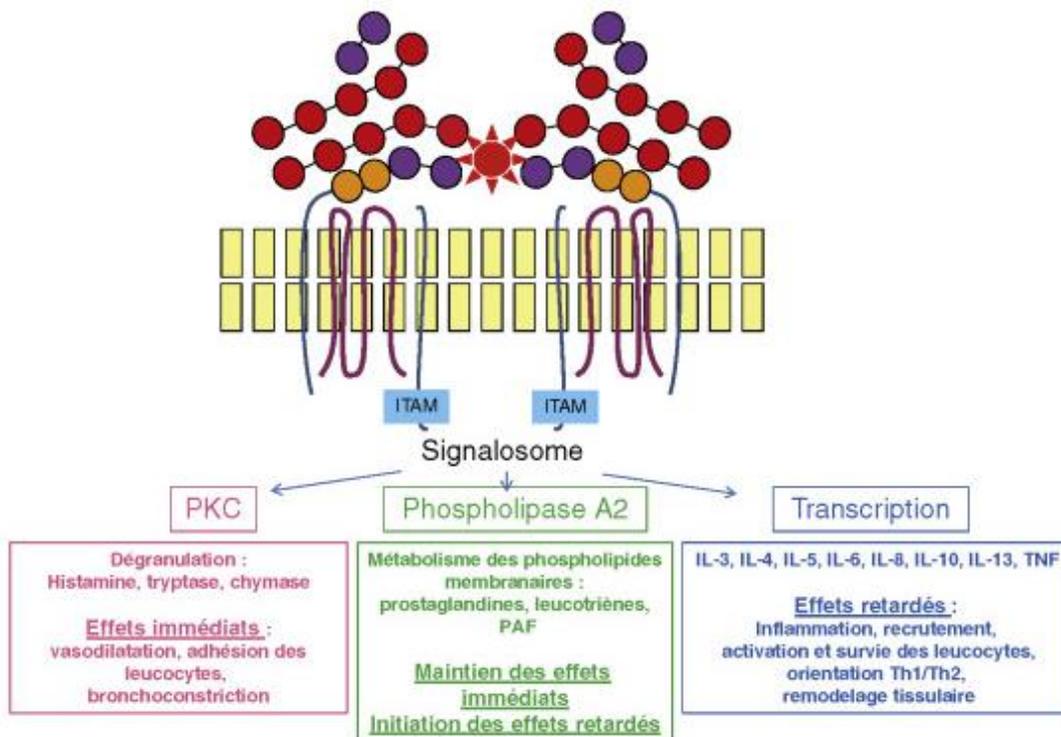


Figure 6: Production et action des médiateurs des mastocytes. (9)

Ces médiateurs sont responsables de manifestations cliniques typiques de l'HS immédiate. L'histamine augmente la perméabilité vasculaire, entraîne une vasodilatation et stimule la contraction transitoire des muscles lisses. Les principaux produits néoformés provenant du métabolisme de l'acide arachidonique sont les PG et les LTs, responsables d'une dilatation vasculaire et d'une stimulation prolongée des muscles lisses. Enfin, les cytokines (TNF et IL-4) provoquent une inflammation locale. Il s'ensuit la phase tardive de la réaction avec un recrutement de leucocytes dont principalement les éosinophiles, les neutrophiles et les Ly Th2. Les chimiokines produites par les mastocytes et les cellules épithéliales participent également au recrutement des leucocytes. Les éosinophiles, activés par l'IL-5, et les neutrophiles libèrent des protéases (tryptase, la NO-synthase, la  $\beta$ -hexosaminidase), qui endommagent les tissus, tandis que les Ly Th2 peuvent exacerber la réaction en produisant davantage de cytokines. (Figure 6)

La stimulation chronique des effecteurs de l'HS immédiate aboutit au développement d'une réponse inflammatoire allergique chronique, à l'origine de remodelages tissulaires. Le défaut de résolution est fréquent et conduit à l'apparition de lésions anatomiques irréversibles, auto-entretenues.(8–10)

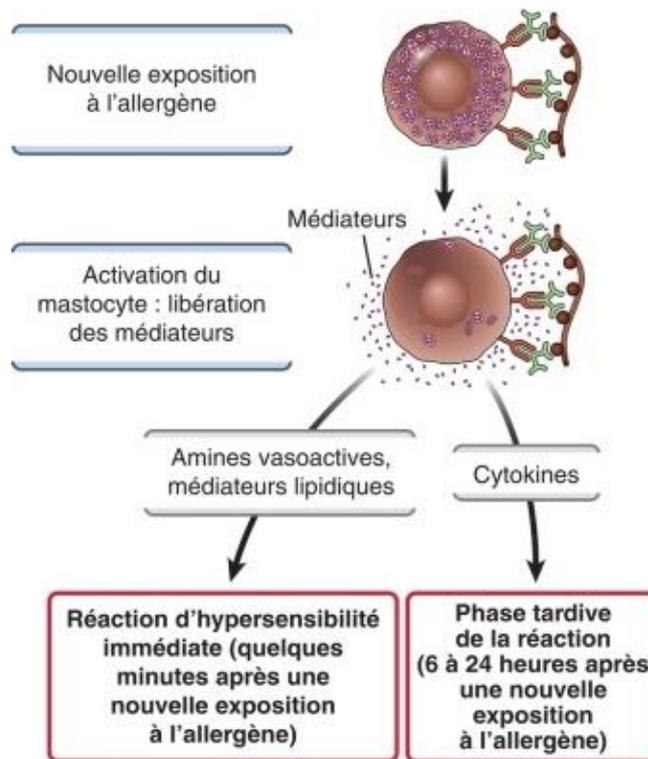


Figure 7: Bilan des séquences d'événement de la phase effectrice de l'HS immédiate (10)

## I.2. Généralités sur l'AA

### I.2.1. Définitions

L'allergie, n'étant pas synonyme de « sensibilisation », est une cause majeure de morbidité. Aujourd'hui, près d'un français sur trois souffre d'allergie. (2)

Pour commencer, nous allons faire un rappel de ce que signifie la « sensibilisation », puis nous définirons l'allergie et plus précisément, l'AA.

La sensibilisation est l'état biologique d'un individu ayant des tests allergologiques positifs par l'acquisition d'effecteurs de l'immunité adaptative spécifiques d'allergènes comme des Ig ou des Ly T. L'individu sensibilisé ne développe pas de symptômes cliniques après l'exposition à cet allergène. En effet, on peut être sensibilisé sans être allergique, mais un sujet allergique est obligatoirement sensibilisé vis-à-vis d'un allergène.

L'allergie est l'expression clinique de la sensibilisation. C'est une réaction d'HS de mécanisme immunologique qui entraîne des manifestations cliniques. Cette réponse anormale du système immunitaire (spécifique, humorale et cellulaire) en cas d'exposition à des allergènes n'entraîne pas de troubles chez la plupart des individus. L'HS allergique est la conséquence clinique de la stimulation des récepteurs de l'immunité adaptative (TCR, BCR et Ig).

L'AA est définie par l'ensemble des réactions immunitaires anormales consécutives à l'exposition à une protéine alimentaire de nature animale ou végétale. Elle est principalement IgE dépendante et se traduit le plus souvent par une réaction d'HS immédiate.

Elle constitue un réel problème de santé publique en touchant 1 à 10% de la population générale dans les pays industrialisés et en ayant une incidence plus élevée chez les enfants. Certaines allergies alimentaires peuvent guérir avec le temps. Par exemple, 90% des patients allergiques aux protéines de lait de vache (PLV) guérissent avant l'âge de 10 ans.

Dans le cas de l'AA, une exposition à un allergène peut être :

- Digestive en cas d'ingestion d'aliments contenant un ou plusieurs allergènes : La muqueuse intestinale contient le GALT (gut associated lymphoid tissue) qui s'oppose à la pénétration des agents pathogènes et favorise la tolérance aux allergènes alimentaires. Par ailleurs, l'augmentation de la perméabilité intestinale, accrue notamment par la prise d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), d'aspirine, d'alcool ou encore les infections virales, peut favoriser le passage des allergènes.
- Muqueuse par la cavité buccale.
- Respiratoire par l'inhalation d'allergènes volatils (vapeurs de cuisson).
- Cutanée par le biais d'une peau lésée (épluchage).

En conclusion, le déséquilibre entre les mécanismes de tolérance vis-à-vis des allergènes alimentaires et la réaction allergique provoque l'AA.

Depuis 1983, D.A. Moneret Vautrin et C. André ont introduit une distinction entre les vraies et les fausses allergies alimentaires (ou pseudo-allergies alimentaires). En effet, des symptômes identiques (urticaire aiguë, vomissements, douleurs abdominales, gêne respiratoire, asthme, choc, etc.) peuvent aussi bien relever d'une allergie immédiate IgE-dépendante, documentée par une exploration allergologique positive, que d'une fausse allergie, suggérée principalement par l'enquête alimentaire catégorielle. Les fausses allergies alimentaires seraient dix fois plus fréquentes que les vraies allergies alimentaires. (Figure 8). (6,8–10)

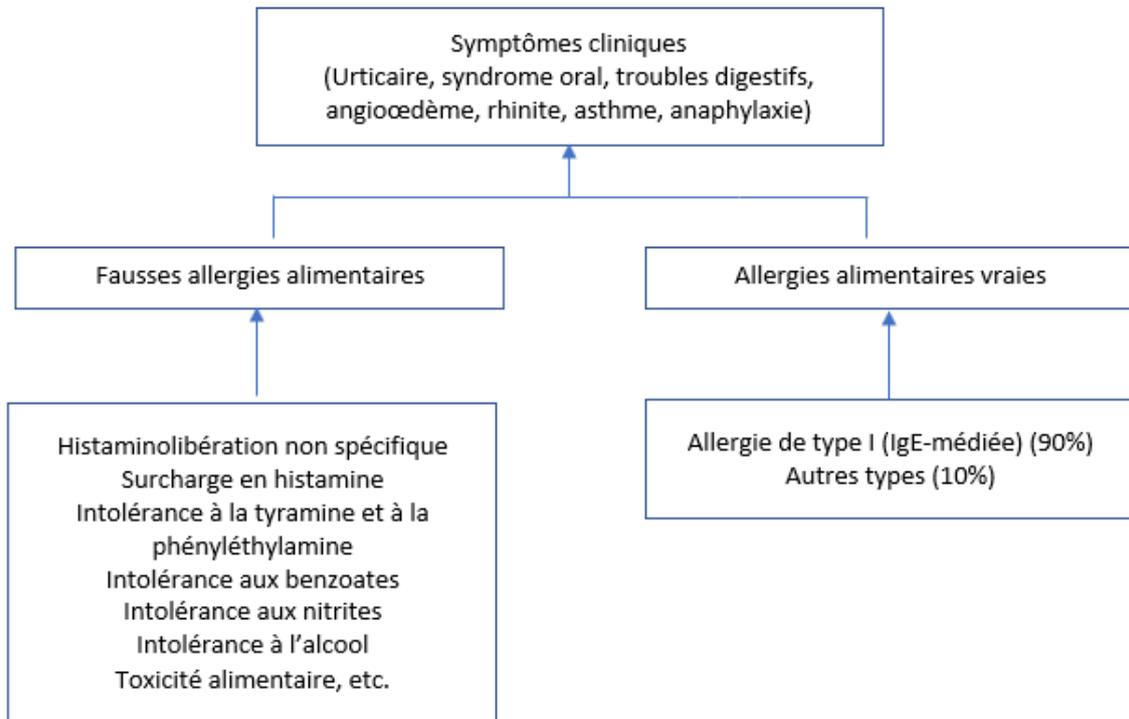


Figure 8: Classement des « vraies » et des « fausses » allergies alimentaires (6)

## I.2.2. Facteurs influençant les allergies alimentaires

L'AA est la conséquence d'une association entre des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux ou liés au mode de vie et des facteurs liés à l'allergène.

Les principaux facteurs influençant les allergies alimentaires sont les facteurs génétiques. D'une part, plusieurs gènes de susceptibilité, comme les molécules HLA, IL-4, chaîne  $\beta$  pour le récepteur de haute affinité pour les IgE ( $Fc\epsilon RI \beta$ ), récepteur  $\beta$ -adrénergique, TNF, et CD14 ont été associés aux maladies allergiques. D'autre part, même si l'expression clinique peut différer d'un individu à l'autre, des études familiales prouvent une héritabilité de l'allergie. (16)

L'épigénétique est un facteur susceptible d'influencer une allergie. La transcription des gènes étant modulable par l'environnement, ceci pourrait expliquer l'augmentation des allergies sur les dernières décennies.

L'ethnie s'avère jouer également un rôle. Au cours des vingt dernières années, aux Etats – Unis, il a été observé une augmentation plus importante des allergies alimentaires dans la population afro-américaine. (8)

Des facteurs environnementaux (géographie, niveau social, précarité, habitudes alimentaires, mode de vie, type et degré de pollution environnementale) semblent influencer l'exposition aux allergènes potentiels et interagir avec l'orientation des réponses immunes (effet adjuvant).

En effet, les individus prédisposés se sensibilisent contre des allergènes présents dans leur environnement.

Ainsi, d'une part, la répartition géographique des espèces végétales (Cupressacées en région méditerranéenne ou Bétulacées en climat continental) se répercute dans l'étiologie des pollinoses. D'autre part, le mode de vie urbain favoriserait l'exposition à certains allergènes de façon précoce. Les anciennes constructions habitables influencent une sensibilité aux blattes et aux moisissures, alors que les habitations modernes prédisposent à une sensibilité aux acariens. Par ailleurs, moins d'allergies alimentaires ont été notées en zones rurales.

Le mode de vie occidental, par la théorie hygiéniste, impacte les bactéries de l'environnement. Les mesures d'hygiène, prises pour limiter les infections chez les nouveau-nés, participent à l'augmentation des allergies en entraînant une stimulation immunitaire insuffisante. La conséquence est une différenciation lymphocytaire moindre vers une voie Th1 et/ou T régulateur (Treg) alors que ces voies exercent un contrôle naturel sur la voie Th2 de l'allergie.

Le microbiote (MBT) humain, dépendant de notre environnement, a un impact sur les maladies allergiques. Ainsi, les facteurs capables de modifier notre environnement favorise la physiopathologie des allergies en modulant les réponses immunes régulées par notre MBT. L'exposition aux polluants, la prise d'antibiotiques en période néonatale, ou les facteurs périnataux (césarienne) perturbent la composition ou la diversité du MBT.

Des facteurs adjuvants jouent un rôle dans le déclenchement de symptômes allergiques ou peuvent majorer la réaction allergique. Ces cofacteurs sont la prise d'AINS, d'aspirine, d'IEC, de Sartans, d'alcool, de tabac, la chaleur, les efforts physiques, les infections, la période pré-menstruelle, le stress, une fatigue intense, des modifications des habitudes de vie...

D'autres facteurs prédisposent aux allergies alimentaires comme un rang de naissance bas ; un eczéma atopique sévère ; ou encore un statut en vitamine D déficitaire chez la mère et/ou l'enfant.

Les technologies agroalimentaires et la consommation de plats industriels influencent l'AA.

D'une part, les protéines alimentaires sont utilisées comme additifs et auxiliaires de fabrication de façon croissante.

D'autre part, l'allergénicité d'un aliment est liée au chauffage, au stockage, aux procédés physico-chimiques de traitement des protéines. Par exemple, certains trophallergènes sont détruits par la chaleur, c'est-à-dire thermolabiles, alors que d'autres sont

thermostables. Des aliments seront alors plus allergisants en étant consommés crus ou cuits, ou en étant conservés pendant une longue durée.

La mondialisation des échanges, l'internationalisation des repas et des habitudes alimentaires, l'engouement pour le « bio » et la multiplication des allergènes végétaux sont responsables d'une augmentation de la fréquence des allergies alimentaires. (6,8,9)

### **I.2.3. Les allergènes alimentaires**

Les allergènes alimentaires sont les trophallergènes. Ce sont des glycoprotéines de masse moléculaire de 10 à 70 kilodaltons (kD) pour être immunogènes et absorbées au niveau digestif. Dans certains cas, comme par exemple, dans les allergies aux viandes, l'allergène peut être un sucre (alpha-Gal). Une ou plusieurs protéines allergéniques peut être contenues dans les aliments riches en histamine et histamino-libérateur.

Chez l'enfant, les principaux allergènes sont l'œuf, les laits de vache, chèvre et brebis, les arachides et les fruits à coques.

Chez l'adulte, les fruits à coque, arachide, poissons, crustacées et mollusques sont les principales étiologies.

De nouveaux allergènes émergent, comme les noix exotiques (noix de cajou, macadamia, pécan), des fruits exotiques (baie de goji, alkékénge), le quinoa, des herbes aromatiques, le sésame, le sarrasin, le miel et les autres produits de la ruche. (6,8)

### **I.2.4. Aliments et médicaments histamino-libérateurs**

Certains aliments et médicaments (Tableau 1) ne sont pas responsables d'HS allergiques mais d'histamino-libération non spécifique. Ce sont des aliments eux-mêmes trop riches en histamine ou consommés trop fréquemment ou en trop grande quantité. L'ingestion de ces aliments sont responsables des symptômes de l'allergie apparaissant en fonction de la dose consommée. Ils surviennent par action non IgE-dépendante sur les mastocytes qui libèrent des médiateurs chimiques préformés comme l'histamine. Cette fausse allergie diffère de la vraie par le fait que les symptômes de l'allergie apparaissent même après une exposition minime et ne sont pas dose-dépendantes. (8)

Tableau 1: Principaux aliments et médicaments histamino-libérateurs (8)

Aliments		Médicaments	
Charcuterie	Saucisson sec, jambon, foie de porc, abats, etc.	Anti-inflammatoires	AINS
Fromages fermentés	Emmenthal, roquefort, gouda, etc.	Antalgiques	Codéine, morphine
Poisson	Quantité variable selon la fraîcheur !	Anesthésiques	Curares
Légumes	Tomates, épinards, choucroute, lentilles, fèves, etc.	Antibiotiques	Pénicillines, quinolones, vancomycine
Fruits	Bananes, fraises, agrumes	Produits de contraste iodé	
Alcool	Bière, vins, cidre (sulfites)		
Autres	Chocolat, thé, café		

### I.2.5. Classification des réactions alimentaires adverses

Les réactions alimentaires sont classées en fonction de leur mécanisme immunologique. Nous allons les détailler dans cette partie.

Les allergies alimentaires peuvent être IgE médiées. Plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, surtout chez les moins de 5 ans, il s'agit de l'anaphylaxie alimentaire et du Sd de Lessof.

L'anaphylaxie alimentaire, principalement causée par les aliments chez l'enfant, voit son incidence en augmentation depuis plus de 10 ans. La mortalité par anaphylaxie est plus importante chez les adolescents que chez les jeunes enfants. Cependant, celle-ci reste rare.

Le Sd de Lessof se caractérise par un prurit et un œdème de la sphère orale. Ces symptômes surviennent après la consommation de fruits ou de légumes crus qui sont tolérés lorsqu'ils sont cuits. Cela provient de réactions croisées entre les allergènes polliniques et alimentaires comme par exemple, les pollens de bouleaux et les tomates, les pêches, et les pommes... Il s'agit le plus souvent de formes peu sévères.(17)

Les allergies alimentaires mixtes, elles, mettent en jeu des IgE et des Ly T. Il s'agit de l'œsophagite à éosinophiles, due à une infiltration à éosinophiles de l'œsophage. Ce type d'allergie a son incidence croissante. Elle est plus fréquente chez le sujet atopique et l'homme. (17)

Les allergènes alimentaires ont un rôle potentiel dans le processus inflammatoire.

Les allergies alimentaires non IgE-médiées impliqueraient des Ly avec une augmentation de la perméabilité intestinale. Elles sont souvent associées (1 cas /10) à des allergies alimentaires IgE médiées. L'une des principales pathologies de cette classe d'allergie est le Sd entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA). Cette pathologie est une entité peu connue, souvent sous-diagnostiquée, retrouvée plus souvent chez l'enfant que l'adulte. (17,18)

Les aliments le plus souvent incriminés dans le SEIPA sont le lait de vache, le soja, la pomme de terre, le poulet, les champignons, le riz, les céréales. Chez l'adulte, les fruits de mer en sont la principale cause.

D'autres réactions sont de type non immunologique comme les intolérances aux amines biogènes, les intolérances enzymatiques, les intolérances de mécanisme inconnu, ou encore les névroses alimentaires ou la toxicité induite par des aliments.

L'intolérance aux amines biogènes est une « fausse AA ». Elle est due à la libération d'histamine par certains aliments, entraînant une augmentation de la concentration d'histamine par fermentation. Elle apparaît dans le cas d'un excès de consommation d'aliments naturellement riches en histamine ou amines biogènes ou dans le cadre d'une alimentation déséquilibrée.

Cette intolérance est due à une mauvaise dégradation de l'histamine par la diamine oxydase intestinale qui peut avoir lieu en cas de surconsommation d'épices, d'alcool, de pathologies infectieuses, inflammatoires, ou tumorales du tube digestif. Elle peut également être due par une altération de la perméabilité et de la flore intestinale suite à la prise d'AINS ou à cause d'une alimentation déséquilibrée. (17)

## II. MANIFESTATIONS CLINIQUES, DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

### II.1. Manifestations cliniques

Il est important pour le Pharmacien d'officine, acteur de soin de premier recours, de savoir reconnaître les manifestations cliniques d'une réaction allergique alimentaire lors de son interrogatoire au comptoir. Ce professionnel de santé peut ainsi conseiller le patient, accompagner et éduquer les patients diagnostiqués dans leur prise en charge, et orienter les patients non diagnostiqués vers un allergologue lorsque leurs symptômes nécessitent une consultation et un Dgc approfondi.

Les manifestations cliniques de l'HS allergique alimentaire sont très diverses. Elle peut se manifester de manière généralisée comme dans le choc anaphylactique. Elle peut aussi se manifester par différents symptômes qui sont digestifs, cutanés, respiratoires, neurologiques, ou encore par une cassure de la courbe pondérale. Ces signes peuvent s'exprimer isolément ou simultanément, de façon immédiate ou retardé à la suite de l'exposition de l'allergène.

L'AA débute généralement dans les deux heures après l'exposition à l'allergène, mais peut se manifester six à douze heures plus tard dans certains cas. Il est donc difficile d'identifier l'aliment incriminé et de définir sa responsabilité dans la symptomatologie.

Les tableaux cliniques changent avec l'âge et évoluent dans le sens de l'aggravation. (Figure 9). En effet, on constate que chez l'adulte, l'HS alimentaire se manifeste généralement par l'anaphylaxie alors que la dermatite atopique prédomine dans la petite enfance. (19–23)

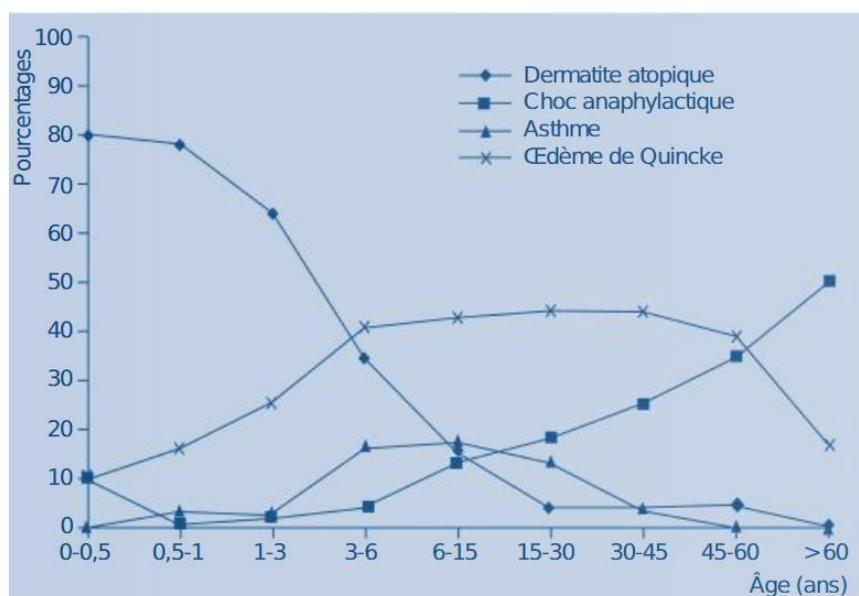


Figure 9: Tableaux cliniques rencontrés au cours de l'AA en fonction de l'âge à propos de 703 patients (21)

### **II.1.1. Symptômes digestifs**

Aucun des symptômes digestifs ne sont spécifiques de l'allergie. Ils sont secondaires soit à un contact direct de l'allergène avec la muqueuse (exposition per os de l'allergène), soit à une exposition digestive par voie systémique.

Classiquement, les symptômes digestifs, tels que la nausée, les vomissements, la diarrhée aiguë, les douleurs abdominales violentes, la présence de sang dans les selles, apparaissent en quelques minutes ou quelques heures après l'exposition à un allergène alimentaire. Ce sont les symptômes immédiats.

Les symptômes de l'allergie digestive retardée sont des diarrhées chroniques, des ballonnements, des météorismes, des dysphagies ou une perte de poids. Plus rarement, une constipation opiniâtre peut révéler une AA liée aux PLV. Cette manifestation peut se compliquer de fissures anales. (21)

### **II.1.2. Œsophagite à éosinophiles**

L'œsophagite à éosinophiles est une AA mixte qui a sa fréquence en forte augmentation. (17) En effet, dans cette maladie, il existe un contexte de sensibilisation IgE-dépendante mais également non IgE-dépendante. Elle touche surtout l'enfant et le jeune adulte masculin. Elle est liée une fois sur deux à un contexte atopique et/ou à la présence d'antécédents allergiques alimentaires personnels ou familiaux.

Elle se manifeste par un tableau clinique proche des reflux gastro-œsophagiens (RGO) ; ce qui en rend le Dgc difficile. En effet, elle comporte des symptômes chroniques de dysfonction œsophagienne comme une dysphagie, un pyrosis, une douleur rétro-sternale, des impactions (sensations de blocages) alimentaires, et un infiltrat à prédominance éosinophilique de l'épithélium œsophagien. Au niveau macroscopique, on observe dans cette maladie, des dépôts blanchâtres au niveau de l'œsophage avec des stries linéaires caractéristiques. (24)

Chez l'enfant, on observe un refus d'alimentation et des vomissements ayant comme principale conséquence, un retard de croissance.(25)

Par ailleurs, un pyrosis résistant à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons peut être évocateur de la maladie. (24)

### **II.1.3. Le syndrome entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA)**

Le SEIPA est une HS alimentaire non IgE médiées, touchant le nourrisson. Cette maladie peut s'exprimer de façon précoce, c'est-à-dire chez le nourrisson de moins de 9 mois, ou de façon plus tardive. Dans la plupart des cas, seulement la clinique et des antécédents familiaux d'atopie permettent le Dgc qui est difficile à établir.

Le SEIPA constitue une atteinte sévère de la muqueuse digestive. Les formes aiguës typiques surviennent rapidement (une à trois heures) après l'ingestion alimentaire. Elles se manifestent par des vomissements itératifs en jet, par une diarrhée et par conséquent une déshydratation, une léthargie ou pâleur, un choc hypovolémique. Le lait de vache et le soja sont le plus souvent mis en cause, mais ces manifestations peuvent traduire autant des sensibilisations multiples (volaille, céréales). (21)

Les formes chroniques se manifestent par des vomissements intermittents tardifs, une diarrhée chronique souvent sanglantes ou encore une altération de la croissance. Cette forme dont le Dgc s'effectue en rétrospectif, précède la forme aiguë. (8,18)

### **II.1.4. Symptômes cutanéomuqueux**

#### **II.1.4.1. Urticaire et angio-œdème**

Au niveau cutané, l'AA peut s'exprimer spécialement par une urticaire (Figure 10) ou un angio-œdème.



Figure 10: Lésions d'urticaire superficielle.(26)

L'urticaire est consécutive à une libération d'histamine dans le derme qui entraîne une vasodilatation à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire. Cette maladie correspond à une dermatose inflammatoire. Elle se manifeste par la survenue d'un œdème dermique (l'urticaire superficielle) ou dermo-hypodermique (l'urticaire profonde ou angio-œdème). On distingue les urticaires aiguës et chroniques (27)

Dans le cas d'urticaire aiguë d'origine alimentaire, les lésions apparaissent dans un délai très court à la suite de l'ingestion de l'allergène.

L'urticaire chronique, caractérisée par des poussées évoluant depuis plus de six semaines, n'a jamais d'origine allergique. Il peut avoir un mécanisme auto-immun, être la conséquence d'une maladie mastocytaire, ou être une pseudo-AA à cause d'une consommation excessive d'aliments histamino-libérateurs, riche en histamine ou tyramine. (27)

L'urticaire superficielle se définit par la présence de lésions sous forme de papules érythémateuses, prurigineuses, à l'aspect migratoire et fugace disparaissant en moins de vingt-quatre heures. (27–29)

L'urticaire profonde correspond à l'angio-œdème ou œdème de Quincke. (Figure 11) Elle survient au niveau de la peau et des muqueuses, et peut être isolée ou associée à une urticaire superficielle. Cet œdème hypodermique se décrit par un gonflement blanc, ferme, localisé, associé à de la douleur, de la chaleur, et une sensation de tension. Il met environ quarante-huit heures pour disparaître. Cette urticaire peut toucher le visage (paupières et lèvres), les extrémités des membres ou les régions génitales. L'atteinte de la sphère oropharyngée est une urgence médicale. En effet, l'angio-œdème laryngé provoque une dyspnée, une sensation de gêne laryngée et une sensation d'étouffement. Il se caractérise notamment par une modification de la voix et une hypersialorrhée. (28)



Figure 11: Angio-œdème touchant le visage.(8)

Il est important de ne pas méconnaître la distinction entre l'angio-œdème histaminique et l'angio-œdème bradykinique. Dans de rares cas, l'angio-œdème peut être lié à l'accumulation dans les tissus de bradykinines, soit par synthèse excessive, soit par réduction de leur catabolisme. Il est souvent consécutif à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un sartan ou un oestroprogestatif. Cet angioœdème s'installe progressivement et dure en général deux à cinq jours. Il se présente souvent associées à des angio-oedèmes des organes du larynx (œdème de Quincke), génitaux, ou du tractus digestif ; mais il n'est jamais associé à une urticaire superficielle. Du fait de sa résistance aux antihistaminiques et aux corticoïdes et de la mise en jeu rapide du pronostic vital, cet angio-œdème constitue une urgence médicale. (30)

#### **II.1.4.2. Eczéma atopique**

L'eczéma fait partie des symptômes cutanés retardés dus à des Ly T spécifiques d'un allergène.

L'eczéma se définit par un érythème prurigineux sur lequel se développe des vésicules suintantes dans la forme aiguë, évoluant en hyperkératose jusqu'à la fissure dans la forme chronique. Des lésions de grattage dues au prurit peuvent également être observées. (31)

L'eczéma atopique ou dermatite atopique est caractérisée par une prédisposition génétique à la synthèse accrue et anormalement élevée d'IgE. La peau ne joue plus son rôle de barrière et permet une pénétration transcutanée d'allergènes. Elle n'est pas obligatoirement allergique, mais représente l'expression la plus précoce de l'AA. (32) Cette dermatose inflammatoire prurigineuse récidivante est la plus fréquente des maladies chroniques de la petite enfance dès le 2-3<sup>ème</sup> mois de la vie. En effet, l'eczéma atopique se manifeste dans 80% des cas chez le nourrisson de moins de 1 an et dans 95% des cas chez l'enfant de moins de 5 ans.(33)

Ce type d'eczéma se manifeste en respectant les zones péri-orificielles. Les sites touchés se modifient en fonction de l'âge. (Figure 12) Chez le nourrisson, les lésions d'eczéma prédominent au niveau des convexités du visage (joues, front, menton, cuir chevelu) et des membres (cuisses). Chez le jeune enfant, la zone péri-orale et les lèvres ne sont plus épargnés. (Figure 13) La peau des mains est fréquemment eczémateuse, sèche et crevassée. La topographie des lésions se situe au niveau des sillons rétro-auriculaires, et aux plis de flexion des membres tels que le cou, le coude, les genoux, les fesses et les chevilles. (23)

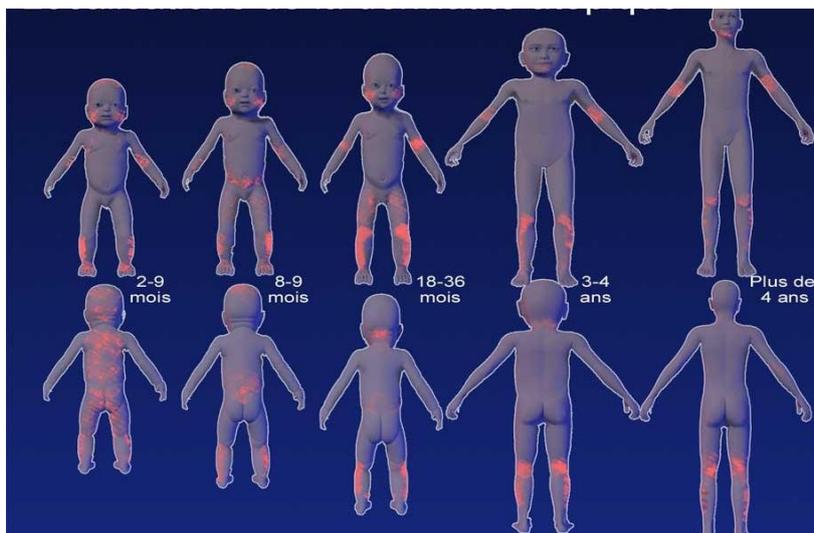


Figure 12: Topographie des lésions de dermatite atopique en fonction de l'âge.(34)



Figure 13: Dermatitis atopique sévère du nourrisson avec atteinte du visage, du tronc et des membres supérieurs.(35)

La dermatite atopique étant très prurigineuse, peut engendrer des troubles du sommeil chez le nourrisson. Celui-ci essaiera de se gratter en se frottant les joues, les membres et le tronc contre les vêtements et les draps. (19,21)

Cette pathologie évolue par poussée en quatre phases (érythème, vésicules, suintement et desquamation). La dermatite atopique peut en principe disparaître avec l'âge. Chez les enfants de plus de 15 ans, seulement 4% d'entre eux sont touchés. (20,33) Cependant, elle peut également persister, devenir chronique, et se traduire par des lésions épaisses, à l'aspect de placards lichénifiés (sec et durs) avec une xérose. (Figure 13) Dans certains cas, la dermatite atopique peut prendre une forme plus sévère erythrodermique ou entraîner une impétiginisation. (31)

Pendant l'adolescence, certains enfants souffrant d'eczéma atopique peuvent entrer en rémission. Cette possible recrudescence peut durer toute la vie ou n'être que partielle avec quelques rechutes. (36)



Figure 14: Dermatite atopique modérée avec lésions lichénifiées sur le cou.(35)

Il existe un score clinique, mis au point par la Société Européenne de Dermatologie, qui permet d'estimer la gravité et l'évolution de la dermatite atopique. Il s'agit du SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis). (Annexe 1) (36,37) Ce score est basé sur l'étendue des lésions, l'intensité de l'eczéma, et l'importance du retentissement fonctionnel (prurit et troubles du sommeil). En fonction du score, il y a plusieurs degrés de gravité de la dermatite atopique classés en trois types : (Tableau 2)

Tableau 2: Degrés de gravité de la dermatite atopique déterminée en fonction du SCORAD et expression clinique.(36)

Forme de dermatite atopique	SCORAD	Clinique
Légère	< 20	Peu de poussées inflammatoires
Modérée	[20 – 40]	Inflammation et prurit intenses
Sévère	> 40	Etendue, inflammatoire, avec poussées fréquentes

Cette pathologie a notamment comme Dgc différentiel une autre forme d'eczéma : la dermatite de contact.

Cet eczéma de contact est souvent associé à la dermatite atopique, avec des lésions d'aspect identiques. C'est un eczéma allergique (ou de contact) pour lequel l'interrogatoire est primordial pour déterminer à l'aide de tests allergologiques l'allergène en cause. En effet, l'origine de cet eczéma s'effectue par contact. La localisation initiale correspond donc à la zone de contact avec l'allergène, puis elle peut ensuite un peu déborder. Les lésions surviennent environ une semaine après une première exposition ou en vingt-quatre – quarante-huit heures lors d'une nouvelle exposition. (37)

## **II.1.5. Symptômes respiratoires**

### **II.1.5.1. L'asthme**

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, responsable d'une obstruction diffuse mais variable des voies aériennes (réversible spontanément ou après inhalation de  $\beta$ 2-mimétiques). Cette pathologie est caractérisée par des épisodes de sifflements, une dyspnée, une sensation d'oppression thoracique, et une toux.

L'asthme fait partie de la triade atopique avec la dermatite atopique et la rhino-conjonctivite. Il existerait un lien entre des sensibilisations multiples, aux aliments et aux pneumallergènes au cours des trois premières années de vie, et le développement d'un asthme vers l'âge de sept – quatorze ans. En effet, une AA avec eczéma atopique chez un jeune enfant serait précurseur du développement d'un asthme. Ainsi, l'AA est un facteur de risque d'asthme aigu grave qui peut avoir une issue fatale. (38)

La prévalence de la réaction asthmatique par AA est variable. Sa fréquence se situe vers 2% tous âges confondus. Il est fréquent chez l'adolescent et le jeune adulte alors qu'il est rare chez l'enfant, avec une prévalence de 10%. (38,39)

Les symptômes respiratoires peuvent aller de la simple crise d'asthme au choc anaphylactique. (39) Ces manifestations peuvent survenir à la suite de l'inhalation de particules allergéniques aéroportées (vapeurs de cuisson), par « procuration » (en manipulant l'aliment allergisant ou en embrassant quelqu'un qui a consommé l'aliment allergisant), ou par ingestion (passage de l'allergène de la muqueuse digestive vers les bronches sensibilisées).

L'asthme aigu grave est une crise survenant très rapidement après exposition à l'allergène et ne répondant pas au traitement ou dont l'intensité est inhabituelle. Il peut évoluer vers l'insuffisance respiratoire aiguë et menacer le pronostic vital. En effet, dans l'asthme aigu grave, on retrouve des signes de détresse respiratoire d'hypoxémie (cyanose, asthénie, confusion), et d'hypercapnie (sueurs, hypertension artérielle, céphalées, vasodilatation cutanée, troubles neurologiques) pouvant aboutir à un coma. (20,21,33)

### **II.1.5.2. La rhinite**

Il existe un lien entre l'asthme et la rhinite allergique qui est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes supérieures. Elle se manifeste par un prurit, une anosmie, une rhinorrhée, des éternuements, et une obstruction nasale.

Le plus souvent, on la trouve associée à une conjonctivite, un larmoiement, une rougeur, des démangeaisons ou une photosensibilité oculaire.

La rhinite allergique peut se révéler à la suite de l'exposition à des allergènes végétaux ayant des réactivités croisées avec les pollens.

Cette pathologie bénigne, peut entraîner l'apparition d'asthme ou avoir un retentissement sur la qualité de vie. (33,40,41)

### **II.1.6. Symptômes neurologiques**

Des symptômes neurologiques tel qu'une asthénie avec endormissement rapide, aboutissant à une léthargie et une hypotonie généralisée sont observés chez le nourrisson de moins d'un an. Cette forme de malaise rend le nourrisson mou comme une poupée de chiffon, ne réagissant pas aux stimuli mécaniques.

Les allergènes incriminés sont l'œuf, le lait et le poisson. (21,42)

### **II.1.7. L'anaphylaxie, un symptôme systémique**

La forme la plus grave de l'allergie immédiate est l'anaphylaxie. Elle correspond à une libération massive de médiateurs pro-inflammatoires (histamine) contenus dans les mastocytes ou les basophiles à la suite d'un facteur déclenchant allergénique. Ces médiateurs vont entraîner une bronchoconstriction, une vasodilatation généralisée, et une extravasation.

Cette HS allergique généralisée est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital en quelques minutes du fait d'une défaillance multi-viscérale. L'anaphylaxie représente 30% des symptômes d'HS systémique après l'âge de trente ans, alors qu'elle est rare chez le jeune enfant. (43)

Cette pathologie a une étiologie alimentaire dans 40 à 60% des cas. L'arachide est le plus souvent en cause, mais tous les aliments peuvent être en cause tel que les crustacés, le lait, les œufs, le sésame, la banane, le kiwi,...(43)

En ce qui concerne la clinique, il s'agit de l'association de l'ensemble des symptômes de l'allergie : de l'urticaire à l'atteinte cardiorespiratoire avec une présentation clinique aiguë. En général, la symptomatologie disparaît en vingt-quatre heures.

Parfois, des signes prodromiques précèdent l'anaphylaxie sévère tel que l'anxiété, l'agitation, la confusion, un flush cutané, un prurit palmo-plantaire, des picotements, une sensation de mort imminente.

Les symptômes évocateurs de l'anaphylaxie sont regroupés en quatre grades dans la classification de Ring et Messmer. (Tableau 3) Cette classification permet d'estimer la gravité de la réaction allergique et de suivre son évolution. Le grade I correspond à une atteinte cutanée localisée ou généralisée; les grades II et III à une atteinte multiviscérale respectivement modérée et sévère; le grade IV à un arrêt cardiorespiratoire.

On parle d'anaphylaxie sévère s'il y a une atteinte cardiovasculaire, respiratoire, neurologique ou si au moins deux organes sont atteints simultanément. Plus les symptômes cliniques se manifestent tôt à la suite du contact avec le facteur déclenchant, plus la sévérité de l'anaphylaxie est importante. (44–47)

Tableau 3: Classification adaptée de Ring et Messner de l'anaphylaxie (8)

Grade	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : urticaire, angio-œdème
II	Atteinte multiviscérale modérée (au moins deux organes) : signes cutanéomuqueux, oppression respiratoire, sans hypotension (< 30 mmHg), tachycardie
III	Atteinte multiviscérale sévère : collapsus, bradycardie, bronchospasme sévère, trouble du rythme, œdème laryngé, signes digestifs sévères
IV	Arrêt circulatoire ou respiratoire. Le décès peut survenir par désamorçage de la pompe cardiaque, bronchospasme diffus ou œdème pulmonaire

Depuis 2006, quel que soit le mécanisme (IgE dépendant ou non) seul le terme réaction anaphylactique doit être utilisé avec la distinction « allergique » ou « non allergique ». La notion de « réaction anaphylactoïde » n'est donc plus d'actualité car elle caractérise une HS immédiate avec histamino-libération non spécifique, alors qu'il est impossible d'affirmer sur la seule clinique le caractère allergique ou non allergique de la réaction. (48) De même, le terme de « choc anaphylactique », défini par la présence de troubles hémodynamiques avec hypotension, devra être évité. En effet, cela conduit trop souvent à considérer que l'anaphylaxie n'est sévère que si elle est associée à une hypotension.

Certaines anaphylaxies nécessitent la présence d'un cofacteur (effort physique, prise d'AINS ou d'alcool...) pour se manifester. Dans ces circonstances, le sujet sensibilisé à l'allergène peut rester asymptomatique en présence de cet allergène si le cofacteur est absent.

Les délais d'apparition des symptômes sont différents du fait qu'ils dépendent des mécanismes immunologiques mis en jeu, de l'allergène et de la voie de pénétration de ce dernier. Dans l'anaphylaxie avec cofacteur ou l'anaphylaxie à certains aliments (abats, blé, etc.), l'intervalle entre l'exposition et le début des symptômes d'anaphylaxie est souvent de plusieurs heures. (6,8,49)

### **II.1.8. Cas particulier de l'anaphylaxie induite par l'effort**

L'effort seul ou l'ingestion de l'aliment seul n'entraînent aucun symptôme clinique. Cette anaphylaxie alimentaire apparaît seulement s'il y a une ingestion d'aliments associée à un effort, le plus souvent prolongé, à type d'endurance. Elle se manifeste rarement chez les enfants de moins de seize ans. (64)

Les principaux aliments en cause sont le pain, les pâtes alimentaires, le sarrasin, la pomme, l'oignon, le raisin, le céleri, la tomate, la noisette, la cacahuète, le lait de vache, les fruits de mer de type coquillages et crevettes.

Les symptômes débutent, au bout de 15 minutes d'effort, par un prurit palmo-plantaire. Il est alors nécessaire d'arrêter l'effort, sinon le tableau clinique se complète : symptômes respiratoires (éternuements, rhinite, toux, dyspnée), cutanés (flush, prurit généralisé), digestifs (douleurs abdominales), hypotension, anaphylaxie.

Pour prévenir l'apparition de l'anaphylaxie induite par effort, il faut respecter un écart de 3 heures entre le repas et l'exercice physique et éviter les efforts pendant les fortes chaleurs. (6,43,50)

### **II.1.9. Syndrome de Lessof**

Le Sd oral ou Sd de Lessof est une AA IgE médiée, le plus souvent peu sévère. Il touche plus fréquemment l'adulte que l'enfant.

Ce Sd se manifeste par un prurit buccal et pharyngé, un picotement des lèvres, du voile du palais, et un œdème de la sphère orale (gonflement labial) d'apparition rapide. Il peut apparaître en quelques minutes après la consommation de fruits et légumes crus (tolérés cuits) et être dû à une réaction croisée entre allergènes polliniques et alimentaires. Il s'agit souvent de la famille des rosacées, bétulacées et ombellifères.

On préfère ainsi réserver ce terme aux Sd associant une allergie pollinique et alimentaires, même si des aliments d'origine animale peuvent déclencher ce Sd de Lessof. (6,24,25,33,51)

### **II.1.10. Cas des intolérances aux amines biogènes ou « fausses allergies alimentaires »**

Le plus souvent, les « fausses allergies alimentaires » se manifestent par une réaction banale dose-dépendante, non systématique à l'ingestion de l'aliment. Les principaux symptômes sont un flush, une urticaire, un inconfort abdominal, des diarrhées et céphalées.(17)

### **II.1.11. Syndrome des allergies induites par le baiser**

Les allergies par procuration sont provoquées par une substance transmise par une autre personne. Elles touchent tous les âges. Le Sd d'allergie induite par le baiser représente une forme originale d'allergie par procuration. Ce Sd incrimine tous les aliments, spécialement les fruits courants (kiwi, pomme) ; les fruits à coque, le lait de vache, l'œuf, les fruits de mer, le poisson, etc... Sa fréquence, mal connue, serait entre 1 et 10% dans des populations d'individus suspectées ou réellement atteints d'AA.

Dans la majorité des cas, les symptômes sont légers à modérés, locaux ou régionaux. Cependant, il ne faut pas négliger le risque de symptômes graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tel qu'un angio-œdème, un bronchospasme, une détresse respiratoire aiguë ou une anaphylaxie. Ainsi, il est nécessaire d'informer les patients et leurs familles de la dangerosité de ce Sd. Il est également important de rechercher ce Sd chez les patients touchés par une AA sévère à seuil réactogène faible. (52,53)

## **II.2. Diagnostic**

L'AA se manifeste par des symptômes variés, évocateurs, ou inhabituels. Le Pharmacien, par l'écoute, permet de déceler cette pathologie. Lors de la venue au comptoir d'un patient ayant une symptomatologie en faveur d'une AA, le Pharmacien d'officine joue un rôle primordial. Il permet d'établir l'anamnèse et oriente le patient vers d'autres professionnels de santé comme un allergologue. Il peut expliquer les tests médicaux nécessaires au Dgc clinique et biologique permettant d'identifier l'allergène en cause.

Reposant sur une méthodologie rigoureuse aidée par un arbre décisionnel (Figure 15), le Dgc d'AA est difficile à poser.

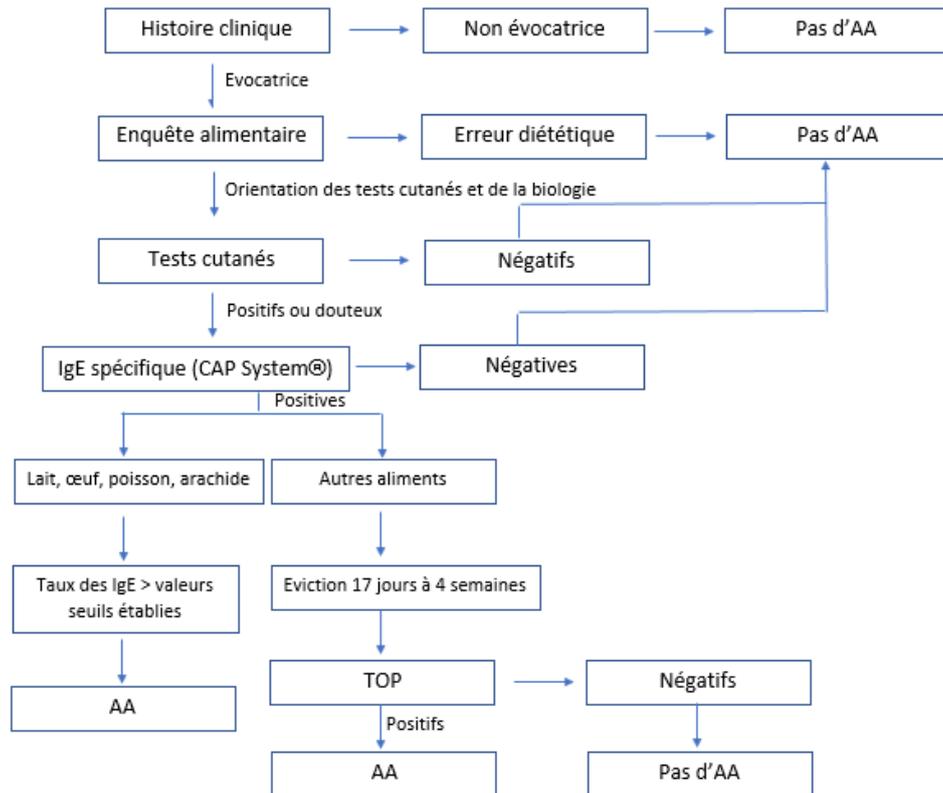


Figure 15: Arbre décisionnel dans le Dgc de l'AA.(6)

Le bilan allergologique vise à réunir des arguments cliniques et biologiques dans l'objectif d'établir une suite logique d'événements. Il commence par un interrogatoire méticuleux et une enquête alimentaire, permettant de choisir les tests cutanés d'allergie à réaliser. Dans le cas d'une allergie IgE-dépendante, on utilisera un prick-test, alors qu'un patch-test sera effectué dans le cas d'une allergie non IgE-dépendante. Par ailleurs, d'autres tests biologiques basés sur le dosage des IgE sériques spécifiques, le test de provocation orale (TPO) et l'éviction alimentaire peuvent être mis en œuvre pour déterminer l'allergène incriminé. Ces différents tests ne comportent pas d'âge minimum requis. Ils peuvent donc être utilisés dès les premières semaines de vie afin de dépister les enfants à haut risque de développer quelques années plus tard une pathologie allergique. (54,55)

## II.2.1. Anamnèse

### II.2.1.1. Interrogatoire médical

L'interrogatoire est une étape incontournable qui permet de rassembler des informations précises sur l'histoire clinique du patient. Aucun test ne peut le remplacer, c'est pourquoi il est primordial qu'il soit effectué avec sérieux. Il est souvent mené, en une vingtaine de minutes, à l'aide d'un questionnaire standardisé proposé par l'Association Française pour la Prévention des Allergies (AFPRAL). (54) (Annexe 2)

Cette enquête va s'articuler autour de différents critères dont le but est de déterminer la compatibilité entre la symptomatologie du patient et le contexte avec le Dgc d'une HS. D'une part, elle recherche des allergènes potentiels. D'autre part, elle permet d'interpréter le résultat des tests complémentaires dans le contexte de la description de l'accident initial. On s'intéresse donc aux conditions de survenue de la réaction allergique.

La notion d'antécédents familiaux et/ou personnels d'atopie est un facteur important à prendre en compte. Ils comprennent la dermatite atopique, l'asthme et la rhino-conjonctivite allergique. Des études de 2018 et de 2020, montrent que les enfants ayant des parents de 1er degré atteints de pathologies atopiques seraient plus susceptibles de développer une AA. Cependant, l'absence d'antécédents n'élimine pas le Dgc d'allergie. (16,56)

Par ailleurs, les facteurs environnementaux et les allergies croisées (pollinoses) peuvent également fournir des informations à notre enquête. Par exemple, environ 70% des patients allergiques au pollen présentent une AA aux végétaux. Ce sont essentiellement des Rosacées (pomme, poire, pêche, prune, fraise, noisette, arachide, amande...) en lien avec une réactivité croisée avec Bet v1.(57)

De plus, les circonstances d'apparition des symptômes permettent d'établir une liaison entre un aliment et un symptôme. Ainsi, en fonction des habitudes alimentaires, on étudie le délai d'apparition, la fréquence des épisodes, et la sévérité des symptômes suivant l'ingestion de l'aliment suspecté dans les mêmes situations.

Une HS immédiate non allergique est évoquée devant des symptômes peu reproductibles, non systématiques, et dépendant de la dose de la substance consommée. Elles sont courantes avec les aliments riches en histamines (fromage, crustacés, fraises...).

Une HS allergique est soupçonnée lorsque les symptômes évoquant une HS, se répètent systématiquement avec le même allergène, sans notion d'effet-dose majeur. Cette HS peut être immédiate si le délai d'apparition des symptômes est court, de l'ordre de quelques minutes. Cependant, elle peut également être retardée, si les délais entre l'exposition et le début de la symptomatologie est longue, de l'ordre de plusieurs heures. (6,8,54)

D'autres cofacteurs, comme la notion d'exercice physique dans les deux heures suivant un repas ou la prise d'alcool sont à prendre en considération dans notre interrogatoire car ils peuvent être des facteurs aggravants impliqués dans les anaphylaxies. (58)

Dans le cas où cet interrogatoire conclut sur une suspicion d'AA, une enquête alimentaire devra être réalisée afin de compléter les informations fournies par l'interrogatoire. Ensuite, des tests allergologiques seront réalisés pour déterminer l'allergène incriminé. (54)

### **II.2.1.2. Enquête alimentaire**

L'enquête alimentaire permet d'évaluer l'apport alimentaire d'un individu. Elle est basée sur la construction d'un journal alimentaire sur une durée d'une à deux semaines consécutives. En pratique, elle s'effectue sur 4 jours consécutifs incluant au moins un jour de weekend pour favoriser la compliance du patient. Pour l'élaboration de celui-ci, le patient doit lister tous les jours l'ensemble de ses consommations (aliments et boissons) avec leur quantité (en unité ménagère : bol, cuillère...), leur mode de préparation (cru, cuit, avec des condiments...) et l'horaire à laquelle elles sont consommées. Il doit aussi conserver les étiquettes alimentaires correspondantes aux préparations industrielles consommées. Enfin, il doit décrire les réactions inhabituelles survenant à la suite de prises alimentaires ainsi que leur délai d'apparition.(59)

Elle a pour objectif de repérer :

- Une relation chronologique entre la survenue de signes cliniques et l'ingestion d'aliments.
- De fausses allergies alimentaires liées à la consommation excessive d'aliments riches en histamine.
- La consommation d'allergènes masqués et d'additifs via la lecture et le décodage des étiquettes.
- Les déséquilibres nutritionnels.

Cependant, cette méthode a des inconvénients. D'une part, elle est contraignante et nécessite donc un patient motivé sachant lire et écrire. D'autre part, elle peut être soumise à des biais, comme la modification des consommations alimentaires durant l'enregistrement alimentaire. (6,21,39)

## II.2.2. Tests allergologiques

Les manifestations cliniques et l'interrogatoire font suspecter un mécanisme physiopathologique et au moins un allergène. Il devient donc possible d'envisager des tests allergologiques tels que des tests cutanés (explorations cliniques) et/ ou des dosages des IgEs (explorations biologiques). Ces explorations représentent uniquement des éléments d'une démarche diagnostique. Sachant que les faux négatifs sont fréquents avec les trophallergènes, alors des résultats négatifs n'assurent pas l'exclusion d'une allergie.

Dans certains cas, pour invalider une allergie, des tests de provocation orale et/ ou labiale pourront être effectués.

Afin de réaliser ces tests, des extraits allergéniques représentatifs de la source et un véhicule tel qu'une solution aqueuse isotonique/ vaseline seront nécessaires. Nos outils de Dgc, les extraits allergéniques, sont produits et standardisés par l'industrie des allergènes et sont enregistrés auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM). Ils mettent en jeu un mécanisme compliqué car la source peut changer de composition d'une année à l'autre comme les pollens, ou être détruite au cours de la production à cause de sa labilité. (8)

### II.2.2.1. Tests cutanés

Les tests cutanés, élément de base du Dgc allergologique, sont composés de patch-test et de prick-test. Ils sont utilisés afin de reproduire localement la réaction allergique vis-à-vis d'un ou plusieurs allergènes, quel qu'en soit le mécanisme immunologique et sans provoquer de réaction sévère chez le patient. Pour cela, on introduit sous l'épiderme du patient des allergènes alimentaires pour révéler une interaction avec les mastocytes dermiques. Cependant, comme il existe un risque faible de réaction systémique, les cas d'exploration d'une anaphylaxie sont effectués à proximité d'un chariot d'urgence par des spécialistes formés aux gestes de réanimation. (60,61)

Ces tests sont nécessaires pour identifier précocement les sujets atopiques susceptibles de développer ultérieurement une pathologie allergique et mettre en place un traitement spécifique. Ils ont une très bonne valeur prédictive, qui peut atteindre 99% lorsqu'ils sont associés à l'anamnèse. (62)

L'interprétation de ces tests se réalise en plusieurs fois en fonction de la situation initiale. Un test peut avoir un résultat positif signalant une sensibilisation mais pas obligatoirement une allergie. On parle de sensibilisation lorsqu'un patient obtient un test cutané positif vis-à-vis d'un allergène sans développer de symptomatologie allergique. En effet, le Dgc d'allergie est posé lorsque les signes cliniques coïncident avec les résultats des tests complémentaires. (8,63,64)

Tous ces tests cutanés nécessitent quelques précautions d'emploi. Le patient allergique doit effectuer ces mesures après l'avis du médecin : (65,66)

- Arrêter au moins quarante-huit heures avant le test, la prise de médicaments tels que les corticoïdes et les anti-histaminiques, et éviter aussi la prise de traitement immunosuppresseur, antidépresseurs tricycliques, antitussifs à base de codéine, neuroleptiques, antipaludéens de synthèse, car ils risquent de fausser les tests. (Tableau 4)
- Les  $\beta$ -bloquant doivent être interrompus vingt-quatre heures avant le test, car ils pourraient affecter la prise en charge d'une éventuelle réaction secondaire.
- S'abstenir de frotter la zone testée durant le test.

Tableau 4: Médicaments pouvant influencer les tests cutanés.(67)

Médicament	Intervalle recommandé sans médicament
Antihistaminique de courte durée	10 jours
Antihistaminique de longue durée (astémizole (Hismanal®))	6 semaines
Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques de type phénothiazines	2 semaines
Corticostéroïdes systémiques – 30 mg/j pendant moins que 1 semaine – 10 mg/j à long terme – dosage supérieur	pas d'effet  pas d'effet 1 semaine
Corticostéroïdes topiques cutanés	2 à 3 semaines

### II.2.2.1.1. Patch-test

#### II.2.2.1.1.1. Principe

Les patchs-tests ou tests épicutanés et les atopy patch tests (APT) sont utilisés en seconde intention lorsque les prick-tests et le dosage des IgEs sont négatifs. Ils recherchent une HS retardée pouvant survenir au cours de signes gastro-intestinaux ou une dermatite atopique. Les APT constituent de nouveaux tests développés avec les aéroallergènes et les trophallergènes, facteurs d'exacerbation ou de persistance d'une dermatite atopique. (68–71)

Ces tests cherchent certaines allergies alimentaires liées à une activité lymphocytaire. L'allergène traverse la barrière cutanée, et est identifié par les Ly T mémoires spécifiques en cas d'allergie. Ils recherchent donc des allergies non IgE-médiées.

On les utilise notamment pour les allergies aux PLV, qui ne sont pas détectées par les prick-tests.

### II.2.2.1.1.2. Technique

Dans le but de reproduire un eczéma expérimental, les tests épicutanés sont réalisés sous occlusion par des cupules de grande taille contenant l'allergène. Elles utilisent des supports spécifiques (chambre IQ ou Finn Chambers) et des concentrations d'allergènes précises diluées dans de la vaseline ou de l'eau en fonction de la solubilité du produit testé. Ces cupules sont appliquées sur la peau en haut du dos et sont fixées par un sparadrap hypoallergénique. Ces patchs adhésifs restent en place vingt-quatre à quarante-huit heures. (Figure 16) Pour l'interprétation des résultats, un témoin négatif comme la vaseline est nécessaire. (21)

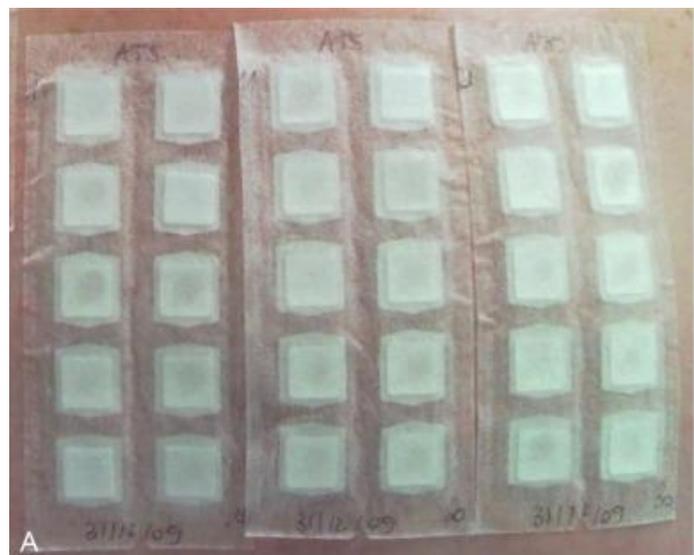


Figure 16: Batteries de patch-tests déposées sur la peau du dos.(8)

Une batterie de tests standard européenne regroupe les principaux allergènes incriminés dans la dermatite atopique. Par ailleurs, il existe également des batteries spécifiques à certaines professions exposées, qui sont régulièrement mis à jour pour répondre au mieux à l'évolution des allergies. En l'absence d'extrait commercial disponible, les aliments naturels sont utilisés.

Les Patch-tests ont quelques précautions d'emploi qui leurs sont spécifiques : (72)

- Le mois précédant les tests, éviter l'exposition au soleil de la partie du corps qui va recevoir les tests, les bancs solaires, et l'application de crème contenant de la cortisone.
- En cas de piquûre d'hyménoptère quatre à six semaines avant les tests, il est déconseillé d'effectuer le bilan allergologique en raison de fausse interprétation possible.
- Les anti-histaminiques nécessitent un délai d'arrêt variable en fonction de la molécule de cinq jours en général sauf pour le Kétotifène qui nécessite un arrêt un mois avant.
- Application des tests sur une peau saine.
- A partir de l'âge de trois mois.
- Ne doivent pas rester en place plus de 48 heures par risque d'irritation.
- Ne pas mouiller.

Les patchs-tests sont contre-indiqués avec : (8)

- Les toxidermies graves, nécessitant des centres spécialisés.

Il a été observé quelques effets indésirables (EI) tels qu'une persistance des démangeaisons, une pigmentation résiduelle de la peau, ou une poussée d'eczéma. (64)

### **II.2.2.1.1.3. Lecture et interprétation**

Les patch-tests sont laissés en place quarante-huit heures. Ils sont lus à la lampe WOOD une première fois au bout de quarante-huit heures par rapport à un témoin, puis entre le troisième et cinquième jour en fonction de la symptomatologie. Pour cela, on effectue un marquage sur le dos à l'aide d'un stylo fluorescent, à l'emplacement de chaque cupule.

Il est important de noter que les APT ont comme inconvénient d'avoir leur positivité qui peut décroître entre quarante-huit et soixante-douze heures.

Les critères internationaux de lecture des patch-tests et APT révisés par l'European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), permettent de distinguer les réactions négatives, douteuses ou positives. On estime un test positif pour au moins un stade « 1+ ». Ainsi, selon ces critères, seules les réactions infiltrées ou ayant une papule sont désignées comme positives. Par ailleurs, le meilleur critère de positivité est la présence d'une induration et d'au moins sept papules.(Tableau 5) (73)

Tableau 5: Outil d'interprétation des patch-tests (74)

Stade	Observations cliniques	Interprétation
0 ou -	Absence de réaction	Négatif
?	Erythème homogène sans infiltration	Douteux
IR	Erythème discret limité à la surface du patch à aspect fripé, sans infiltration	Irritation
1+	Erythème, papule < 50% de la surface du test, œdème	Faible sensibilisation allergénique
2+	Erythème, papule > 50%, œdème, vésicules	Forte sensibilisation allergénique
3+	Erythème, vésicules, bulles	Très forte sensibilisation allergénique

Cependant, leur interprétation est difficile. (Figure 17 et Figure 18) Ce test positif peut s'interpréter de différentes façons. Il signifie qu'il existe des Ly T spécifiques de l'allergène testé, ou bien que la peau du patient est sensible, ou que l'allergène utilisé est connu pour être irritant et entraîne une réaction non spécifique.

Le nourrisson et l'enfant ont une peau plus fine qui permet une meilleure pénétration des allergènes, par rapport à celle de l'adulte. Par conséquent, les réactions chez ces catégories de patients sont plus importantes que chez l'adulte. (69,72,75,76)



Figure 17: Patch-Tests positifs à quarante-huit heures à "++".(8)



Figure 18: Erythème et vésicules. (8)

A l'heure actuelle, les APT ne sont plus recommandés dans le bilan allergologique des allergies alimentaires au niveau européen et international, (77) malgré un intérêt rapporté dans l'œsophagite à éosinophile pour orienter sur le régime d'éviction.

Les principaux inconvénients rencontrés avec ces tests sont : (74,78)

- Un manque de standardisation.
- Une faible reproductivité.
- Une sensibilité et spécificité variable selon les études.
- Une interprétation difficile nécessitant un allergologue.
- Chronophage, peu rentable.

## II.2.2.1.2. Prick-test

### II.2.2.1.2.1. Principe

Les prick-tests aux aliments sont les tests cutanés les plus fréquemment réalisés en Dgc allergologiques. Ils sont pratiqués en cas d'HS immédiate IgE médiées ou mixtes. Ils sont effectués sur une peau saine, par un allergologue, à partir d'extraits commerciaux (purs ou dilués), ou d'aliments natifs. Il vaut mieux utiliser les aliments frais que les allergènes commerciaux car ils ont une meilleure sensibilité. Les allergènes à tester dépendent de l'anamnèse, de l'âge et de l'environnement du patient. En effet, chez le nourrisson, on utilise uniquement 6 aliments, alors que chez l'enfant et l'adulte, vingt-sept aliments sont utilisés en test de routine. Chez le nourrisson, on cherche une HS aux PLV, à l'arachide, au soja, au poisson, au blanc d'œuf, et à la farine de blé. Chez l'enfant et le grand adulte, en plus des allergènes testés chez le nourrisson, on trouve dans nos batteries de tests des Ags de noisette, de crevette, de banane, de kiwi, de sésame, d'ail, de céleri, de levure de bière... Par ailleurs, dans le but d'écartier l'hypothèse d'une allergie croisée, les prick-tests sont utilisés par rapport à des aéro-allergènes. (21,62,79)

On utilise un témoin positif tels que le chlorhydrate d'histamine à 10 mg/mL et/ou le phosphate de codéine à 9%, et un témoin négatif tel que le sérum physiologique. On doit s'assurer au préalable de la réalisation des tests que la peau réagit aux témoins positifs et ne réagit pas au solvant. (60). Si la peau du patient ne réagit pas au témoin positif, il faut l'interroger sur son traitement médicamenteux. On rappelle que la prise d'anti-histaminique diminue la sensibilité mastocytaire de chaque individu et entraîne des faux négatifs. (6,8,80,81)

Les Prick-tests peuvent être pratiqués dès les premiers jours de vie d'un nouveau-né. Les contre-indications de ces tests sont : (33,64)

- Un eczéma ou une dermatose diverse étendue.
- Une absence de réactivité cutanée.
- Un dermatographisme.

#### II.2.2.1.2.2. Technique

Pour commencer, la technique nécessite une lancette (« Stallerpoint », « Prick lancette» ...) à usage unique. (Figure 19) Ensuite, pour identifier l'allergène utilisé, des repères sont écrits sur la peau du patient et les gouttes de solution allergénique sont espacées de 2-3 cm.

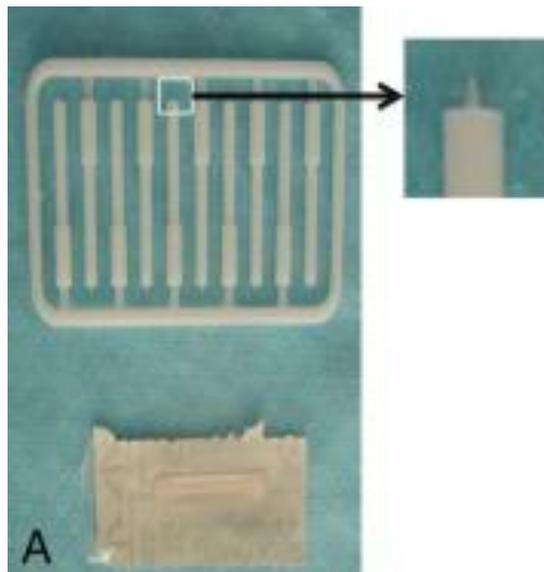


Figure 19: Lancettes utilisées dans les prick-tests.(8)

Le Prick-test consiste à piquer le derme, à travers une goutte de solution allergénique, ou mieux à travers un peu d'aliments frais, préalablement déposée sur la face antérieure de l'avant-bras ou le dos s'il s'agit d'un nourrisson. (66)

Pour les fruits et les légumes, on effectue un prick plus prick, c'est-à-dire que l'on effectue une piqûre de la pulpe du végétal avec une lancette puis une piqûre de la peau.

Par ailleurs, des scratch-tests peuvent aussi être utilisés. Ces tests consistent à appliquer l'aliment frais après avoir décaper la peau à l'alcool.

Cette technique repose sur la mise en contact direct des mastocytes dermiques et d'un ou plusieurs allergène(s). Les mastocytes sont activés s'il existe des IgEs de l'Ag à leur surface. Par ailleurs, ils peuvent aussi être activés si l'Ag est un histamino-libérateur ou s'il existe un dermographisme. (60)

Pour pallier une éventuelle réaction généralisée, le patient doit être surveillé pendant au moins 30 minutes après le début des tests. (6,8,82)

### II.2.2.1.2.3. Lecture et interprétation

En ce qui concerne l'interprétation des tests, il faut attendre environ 15 minutes et prendre en compte le témoin positif et négatif. (Figure 20) A la suite de l'activation des mastocytes porteurs d'IgEs, ces derniers dégranulent puis libèrent des médiateurs responsables de la triade de Lewis : œdème, érythème et prurit.(68)

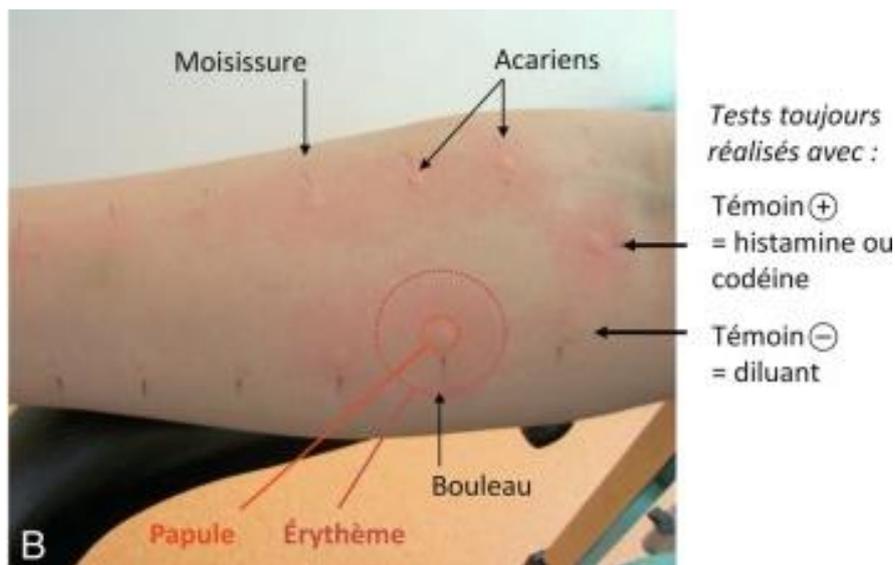


Figure 20: Lecture du prick-test à quinze minutes.(8)

Le test est positif lorsqu'une papule d'urticaire d'au moins 3 mm apparaît en 15 à 20 minutes au site d'inoculation ou si elle est au moins égale à 50% du témoin positif. La taille de la papule varie selon l'extrait alimentaire et n'est pas corrélée au degré de gravité d'une HS alimentaire. La positivité de ces tests prouve une sensibilisation allergénique mais, ne permettent pas à eux seuls de poser le Dgc d'allergie. A contrario, un test négatif ne permet

pas non plus d'exclure une AA. Cependant, certains auteurs ont constaté qu'il existe des valeurs seuils des prick-tests aux aliments au-dessus desquels les tests oraux de provocation sont forcément positifs. Par exemple, ces valeurs seuils chez l'adulte sont une induration de 7 mm pour l'œuf, ou 8 mm pour le lait et les arachides. (6,73,83,84)

En conclusion, les pricks tests représentent un outil idéal pour le Dgc de routine. Ils utilisent une technique simple, peu douloureuse, spécifique et rapide. Ces tests ne font pas saigner, et les traces de la réaction disparaissent en quelques heures.

Dans l'objectif d'améliorer le dépistage d'une HS alimentaire, d'autres tests comme le dosage des IgEs ou l'APT peuvent être associés. Par exemple, dans la dermatite atopique, les prick-tests et le dosage des IgE sériques spécifiques sont utiles pour détecter des facteurs d'aggravation. Cependant, un APT, plus adapté à la physiopathologie de cette maladie, contrôlera la pertinence de l'implication de ces facteurs. (72,85,86)

### **II.2.2.2. Tests de provocation**

Les tests de provocation sont les seuls tests capables de différencier une allergie d'une simple sensibilisation alimentaire. Ils constituent un outil indispensable dans le Dgc allergologique pour confirmer ou infirmer une AA. On peut utiliser un test de provocation labial ou oral en fonction de la voie d'exposition à l'allergène. Ces tests consistent en la reproduction de la symptomatologie d'une réaction allergique. En raison des risques mortels encourus, ils sont effectués lorsque les autres éléments du Dgc aboutissent à une conclusion incohérente ou incomplète vis-à-vis de l'allergène incriminé. On peut également les utiliser pour suivre l'évolution dans le temps de l'AA, telle qu'une tolérance immunologique. (21,22,58,87)

Par ailleurs, la Société Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique recommande que ces tests soient réalisés sous surveillance médicale continue en milieu hospitalier, par des professionnels médicaux pouvant prendre en charge les réactions anaphylactiques. Ainsi, ces tests exigent la pose d'une voie veineuse périphérique, la mise à disposition des traitements de l'anaphylaxie (Oxygène, Adrénaline), la proximité à un service de réanimation, et la surveillance des patients d'une à quatre heures après leurs réalisations en fonction de la symptomatologie du patient et l'allergène testé. (8,39,63,64,88-90)

Afin de ne pas fausser l'interprétation, quelques précautions sont à prendre avant la réalisation de ces tests. Il est nécessaire que les patients suspendent avec des délais variables selon les molécules : leurs antihistaminiques, leurs corticoïdes per os ou leurs bronchodilatateurs de courte durée d'action. (60,87,91)

### II.2.2.2.1. Test de provocation labiale

Le test de provocation labial est un test utilisé en ambulatoire, où l'on met en contact l'aliment incriminé ou un extrait alimentaire commercial avec les lèvres pendant quinze minutes. On dépose l'aliment suspect sur la lèvre inférieure du patient qui doit garder sa bouche semi-ouverte durant le test. L'objectif de ce test est d'entraîner une réaction locale IgE-dépendante en utilisant les caractéristiques anatomiques de la muqueuse labiale (richesse en mastocytes, faible kératinisation, vascularisation importante). (76)

Les critères de positivité se déclinent en 5 grades :

- Grade1 : dépliement de la lèvre inférieure.
- Grade2 : érythème de la lèvre.
- Grade3 : urticaire du menton et de la joue.
- Grade 4 : extension de l'œdème à la joue, larmolement, rhinite.
- Grade 5 : signes systémiques : prurit sur la zone d'eczéma, toux.

On estime le test labial positif à partir du grade 3. Si ce test aboutit à un résultat positif, il sera possible d'éviter la réalisation d'un TPO. Dans le cas contraire, un TPO, ayant une meilleure sensibilité, est indispensable.(6,21,76)

### II.2.2.2.2. Test de provocation orale

Le TPO est le gold standard pour identifier les allergies alimentaires. Il est réalisé par un allergologue lorsque les réponses du test de provocation labial sont trop faibles. En ce qui concerne l'œuf, l'arachide, le lait, et le poisson, une des conditions pour réaliser ce test est que les IgEs soient inférieures aux valeurs seuils.

Le protocole de ce test a comme objectif de valider le Dgc en imitant une exposition naturelle à l'allergène sécurisée. (83) Son principe repose sur l'ingestion de l'aliment incriminé. Pour cela, à intervalle régulier, l'allergologue augmente progressivement les doses d'allergène jusqu'au taux représentatif présent dans un repas, en fractionnant l'aliment incriminé et en observant le déclenchement de réactions cutanées, digestives, respiratoires ou générales. (92) L'intervalle de prise est d'environ vingt minutes et la durée du test s'étend sur trois heures. (73) Afin de reproduire au mieux le repas allergisant, il faut tenir compte de l'aliment choisi, de son état de cuisson (effet matrice), et de la manière dont il a été cuisiné. Par ailleurs, il faut définir la dose de départ, l'intervalle entre les doses, la dose totale et les critères de positivité. Pour simplifier l'interprétation d'un test de provocation, celui-ci devra entraîner des symptômes objectifs. Ainsi, ce test établit la dose cumulée réactogène et la symptomatologie provoquée par l'aliment, c'est-à-dire la sévérité de l'allergie.

Il existe des protocoles standardisés. Cependant, l'allergologue doit se questionner sur la correspondance du test choisi et des signes cliniques du patient. En effet, un patient peut présenter des manifestations cliniques à un allergène à domicile en ayant un test de provocation négatif. Ceci peut se produire en raison d'un risque important de biais comme la manière dont a été cuisiné l'aliment allergisant.

Ce test peut être réalisé en ouvert, c'est-à-dire que le patient et le médecin connaissent les aliments administrés. Ce type est utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans. Il peut aussi être pratiqué en simple insu, c'est-à-dire que dans ce cas-là, uniquement le médecin connaît les aliments administrés. On utilise ce type pour dissimuler l'aliment au patient afin de réduire son stress. Il peut également être effectué en double aveugle signifiant que ni le patient ni le personnel médical ne connaissent les aliments testés. (6,8,21,58,91,93)

Le test de provocation par voie orale en double aveugle contre placebo est la méthode de référence. Cependant, sa réalisation est difficile à orchestrer et est limitée au milieu hospitalier spécialisé. En dehors de son utilisation pour des travaux de recherche en allergologie et immunologie, il est utilisé si le patient (21,58,94)

- décrit des symptômes aspécifiques,
- a un contexte psychologique difficile,
- a un Sd d'allergies multiples ,
- a une croyance familiale ancrée pour plusieurs aliments.

Le TPO a pour contre-indications : (8)

- Patient âgé de moins de 6 mois.
- Antécédents d'anaphylaxie récente à un aliment en harmonie avec les tests allergologiques.
- Absence de consentement éclairé.
- Maladie chronique en poussée.
- Etat infectieux.
- Instabilité d'un asthme.
- Traitement par  $\beta$ -bloquants ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

### **II.2.2.3. Régime d'éviction d'épreuve**

Les tests cutanés et les tests biologiques permettent de déterminer une HS alimentaire immédiate. Le régime d'éviction alimentaire est un test de confirmation Dgc avant d'être utilisé en thérapeutique. Il constitue une technique de dépistage sécurisée et performante. On l'utilise en alternative au TPO contraignant dans sa mise en place et dans son coût.

Le principe de ce test est de mettre en place un régime alimentaire excluant la consommation de l'allergène suspecté sur maximum un mois et d'observer s'il se produit une amélioration clinique chez le patient. Ce test peut être envisagé dans les allergies alimentaires

aux PLV ou dans les HS retardées. Cependant, il ne peut pas être utilisé dans les allergies multiples.

Il est positif si on observe une disparition des signes cliniques ou s'ils réapparaissent en cas de réintroduction de l'aliment incriminé. Si aucune amélioration de la symptomatologie n'est visible au bout d'un mois, il n'y a pas d'indication à poursuivre ce régime qui peut s'avérer dangereux par les troubles du comportement alimentaire et les carences nutritionnelles qu'il entraîne. (20,21,58,95)

#### **II.2.2.4. Tests biologiques**

L'anamnèse et les tests cutanés sont les tests de première intention. Lorsqu'ils offrent des informations incomplètes pour poser le Dgc ou qu'ils sont contre-indiqués, on utilise les tests biologiques. A travers ces tests, on essaye de trouver une liaison entre les taux sériques des paramètres dosés et la possibilité d'une allergie ou d'une polysensibilisation. Les tests d'HS immédiate regroupent la recherche d'IgE sériques (totales et spécifiques), le test d'activation des basophiles et le dosage de la tryptase sérique dans le sérum des patients. Le test d'activation lymphocytaire est la principale technique utilisée dans le dépistage d'une HS retardée. (21,94)

D'autres paramètres observés au cours d'une allergie, tels que les IgG, les IgA ou une hyperéosinophilie, n'ont pas encore prouvé leur intérêt de dosage. En effet, on constate souvent la présence d'une hyperéosinophilie sur la NFS (Numération de la Formule Sanguine) en cas d'allergie. Celle-ci est définie par la présence de PN éosinophiles  $> 0.5G/L$ . Cependant, sa recherche n'a pas d'intérêt à cause de sa très faible spécificité. En effet, elle peut être aussi bien présente lors de parasitoses que d'hémopathie lymphoïdes. (6,22,83,96,97)

Plusieurs méthodes telles que les techniques immuno-enzymatiques (ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) dépistent les allergies alimentaires par la présence d'un Ac et fournissent des résultats semi-quantitatifs concernant les IgEs pour des mélanges d'allergènes contenu dans le sérum d'un patient. Ces techniques de dosage ont leur principe qui repose sur une réaction catalysée par une enzyme utilisée comme marqueur de l'Ac ou de l'Ag. Elle permet la quantification de la réaction immunologique en présence d'un substrat approprié (chromogène ou fluorigène) en produisant une réaction colorée mesurée par spectroscopie.

Les résultats de ces tests sont exprimés en kilo-unités par litres (kU/L) avec un seuil de positivité supérieur à 0.1 kU/L. La valeur prédictive n'est pas supérieure aux tests cutanés.

La présence d'IgE spécifique n'indique pas la présence d'une AA. Le dosage spécifique d'IgE renseigne sur la quantité d'IgE et sur le profil allergénique. Ce dosage offre des informations en fonction du type d'allergène reconnu par les IgE et sa famille moléculaire. En ce qui concerne l'allergie à l'arachide, un taux d'IgEs à l'allergène Ara h2 supérieur à 0.26kU/L a une valeur prédictive positive de 96%. Ceci signifie qu'au-dessus de ce seuil, il y a de forts risques d'HS allergique. Cependant, on ne peut pas conclure sur une AA. Ce taux peut indiquer une sensibilisation croisée ou une cicatrice biologique d'une HS. Par exemple, les allergènes

Cor a1 et Cor a2 sont des allergènes recombinants que l'on retrouve dans une allergie à la noisette ou aux pollens de bétulacées. Leur présence ne signifie donc pas obligatoirement une allergie à la noisette. Il peut s'agir d'une sensibilisation croisée avec les pollens de bétulacées. (6,8,22,96)

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire et les allergènes recombinants, la biologie médicale offre un large panel de tests plus précis et spécifiques. Ces nouveaux tests permettent à l'allergologue d'affiner son Dgc. (96)

#### **II.2.2.4.1. Dosage des IgE sériques totales**

Le dosage des IgE sériques totales est un dosage pondéral standardisé effectué par des techniques immuno-enzymatiques sur le sérum ou le liquide biologique prélevé du patient.

Avec 70 à 80% des sujets allergiques présentant un taux d'IgE élevé (> 150 UI/mL), la positivité de ce dosage devrait être en faveur d'une atopie. Cependant, cet examen n'a pas d'indication pertinente dans le Dgc de l'AA. Il permet uniquement de dépister un terrain atopique chez l'enfant de moins de trois ans. Il n'oriente pas précisément vers une étiologie et est sans intérêt pronostique ou thérapeutique. Par ailleurs, ce dosage n'est pas spécifique de l'AA. Il est indiqué dans le Dgc de mycoses bronchopulmonaires, dans la détermination de la posologie du traitement par omalizumab, ou dans certains déficits immunitaires. On peut aussi trouver un taux d'IgE totales élevée lors de parasitoses, de myélomes à IgE, de rhinosinusites, de vascularites ou encore de tabagisme passif.

Par conséquent, il est préférable d'utiliser le dosage des IgE spécifiques. De plus, dans le cas d'une co-prescription avec les IgE spécifiques, le dosage des IgE sériques totales n'est pas remboursé. (6,8,24,33,76,82,83,98)

#### **II.2.2.4.2. Dosage des IgE sériques spécifiques**

Le dosage des IgE sériques spécifiques est une des méthodes de référence à laquelle on a recours à la suite de l'anamnèse ou des tests cutanés. Elle s'effectue par une technique immuno-enzymatique comme le EAST (Enzyme Allergo Sorbent Test), un test ciblé ou test unitaire donnant un résultat numérique exprimé en kUI/L. Ce test peut être également être réalisé en simultané par un test multi-allergénique. (6,60,99)

Le principe de ce dosage est le suivant : Les allergènes à tester dépendent des résultats de l'anamnèse. Les allergènes et les extraits purifiés ou recombinants sont fixés sur un support ou en solution. Lors de la mise en contact du sérum du patient avec ces substances, si celui-là contient des IgEs, ces IgEs sont captées puis révélées par fluorescence. Ce test permet ainsi de mettre en évidence l'existence d'IgE dirigées spécifiquement contre un allergène donné. (96,100)

Ce dosage permet d'apporter une aide Dgc dans l'AA IgE-médiée en statuant sur l'existence d'une sensibilisation. Cependant, effectué isolément, il ne permet pas de poser le Dgc d'allergie.

Les indications du dosage des IgEs sont : (6,8,58)

- Confirmation d'une HS alimentaire immédiate IgE dépendante.
- Surveillance annuelle de l'évolution d'une sensibilisation alimentaire IgE dépendante.
- Surveillance d'une induction de tolérance orale.
- Utilisation en 1<sup>ère</sup> intention si les tests cutanés ne sont pas réalisables (traitement contre-indiqué avec les tests cutanés, dermatite atopique sévère étendu) ou ininterprétable (dermographisme important).

La recherche des IgEs sériques a plusieurs avantages. Elle possède une bonne sensibilité et spécificité dépendant de l'allergène et de la technique utilisée. Ces techniques sont réalisées *in vitro*, donc sans aucun risque pour le patient. Par ailleurs, certains résultats significatifs de combinaisons de tests permettent d'éviter la réalisation d'un test oral de provocation. Avec certains aliments (arachide, œuf, lait de vache, blé, poisson, soja), il existe pour le dosage des IgEs, des valeurs seuils au-dessus desquelles les tests de provocation ont environ 95% de chance d'être positifs. Ceci signifie que ces tests ont une valeur prédictive d'allergie de 95% et que leurs résultats sont très bien corrélés avec les tests de provocation orale. Par ailleurs, en ce qui concerne l'arachide, les dosages d'IgEs positifs (>0.35kU/L) associés à des prick-tests significatifs (diamètre d'induration >3mm) sont suffisants pour montrer une AA. Il en est de même, dans le cas d'une combinaison de patch tests et de dosage d'IgEs positifs. (6,39,62,101)

Toutefois, ce dosage des IgE spécifique a des limites : (8)

- Il ne prédit pas la sévérité de la symptomatologie.
- Tous les aliments n'ont pas de valeur seuil.
- Des tests négatifs (doses inférieures à la valeur seuil) n'excluent pas une AA.
- La positivité du dosage d'IgEs des panallergènes est peu pertinente du fait de la grande fréquence de ces familles moléculaires. Par ailleurs, lors de réactions croisées, le Dgc moléculaire est utilisé en cas de positivité de ces tests.

#### **II.2.2.4.2.1. Zoom sur les tests multiallergéniques**

Le dosage des IgEs peut également être effectué par des tests multi-allergéniques utilisant un mélange de plusieurs allergènes fixés sur un même support (bandelette, plaque). Ces tests sérologiques utilisent le principe des techniques immuno-enzymatiques. Ils indiquent la présence simultanément des allergènes par une réponse qualitative mais ne permettent pas d'obtenir plus de précision sur un allergène incriminé. Un résultat positif offre une orientation

diagnostique vers une sensibilisation du patient à un ou plusieurs allergènes présents dans le mélange testé. D'où leur caractérisation de « dosages non quantitatifs des IgEs multiples séparés sur un même support ». (84,100)

Parmi les tests multiallergéniques sur le marché, on trouve :

Trophatop® pour les trophallergènes dépistant différents mélanges d'aliments. Le mélange « enfant » utilise surtout des allergènes d'origine animale (lait de vache, bœuf, blanc d'œuf, poisson, crevette...) et celui pour « adulte » utilise essentiellement des allergènes d'origine végétale (arachide, blé, soja, kiwi, noisette, graines de sésame...).

Stallertroph® pour les trophallergènes utilisant sept allergènes alimentaires (lait de vache, blanc d'œuf, morue, arachide, blé, soja, céleri) et offrant une meilleure sensibilité que le Trophatop®. (102)

Mast-CLA 30 un test mixte pour les trophallergènes et les pneumallergènes basé sur la chimioluminescence. (103)

Les avantages de ces tests sont :(6,21,96)

- Ils ont une bonne sensibilité, notamment le Trophatop avec 93% et 89% de spécificité.
- Une interprétation facile des résultats.
- Ils peuvent être utilisés sans interruption d'un traitement anti-allergique.
- Ils peuvent être utilisés chez le nourrisson et l'enfant comme chez l'adulte.
- Ils peuvent être conduits par des médecins généralistes.

Les limites de ces tests sont que tous les allergènes ne sont pas examinés.

- Leurs indications sont limitées.
- Faible rentabilité.

#### **II.2.2.4.3. Dosages biologiques complémentaires**

En fonction de l'anamnèse et des autres tests allergologiques réalisés, d'autres tests immuno-biologiques *in vitro* peuvent être utilisés.

Par exemple, lorsque aucune cause n'est trouvée chez un patient souffrant d'anaphylaxies répétées, il faut explorer la possibilité d'une mastocytose et effectuer des dosages de la tryptase sérique. (8,104)

#### **II.2.2.4.3.1. Dosage de la tryptase sérique**

La tryptase, une protéine enzymatique tétramérique peut être présente dans le sérum à la suite de la dégranulation mastocytaire se produisant en cas de réaction anaphylactique.

Cette enzyme peut être dosée par une technique immuno-enzymatique comme l'immunoCAP® Tryptase. Son taux basal est de 13,5 µg/L chez un individu sain. (105)

Pour déterminer une anaphylaxie, on dose la tryptasémie aiguë et la tryptasémie basale. La tryptasémie aiguë est obtenue par un prélèvement effectué entre 30 minutes et 2 heures suivant le début des signes cliniques. Elle représente l'exocytose mastocytaire et permet de diagnostiquer une réaction allergique. La tryptasémie basale est dosée sur un second prélèvement réalisé 24 à 48 heures plus tard. Elle représente le taux de ces enzymes sécrétées de manière continue et permet de diagnostiquer une mastocytose. Par ailleurs, la tryptasémie basale permet de déterminer la valeur normale de la tryptasémie aiguë. Celle-ci fait suspecter une dégranulation mastocytaire lorsque sa valeur multiplie par 1,3 la tryptasémie basale. (106)

Actuellement, du fait notamment de la meilleure sensibilité et spécificité de la tryptase par rapport à l'histamine, le dosage de la tryptasémie aiguë sérique est l'examen recommandé en cas de suspicion de choc anaphylactique. (8,96,107,108)

#### **II.2.2.4.3.2. Dosage de l'histamine sérique ou plasmatique**

L'histamine est le principal médiateur chimique de la phase précoce de l'HS immédiate. On peut la doser lors de la réalisation d'un test de provocation à un allergène alimentaire ou en cas de choc anaphylactique, par techniques immuno-enzymatiques.

Cependant, ce dosage est de moins en moins utilisé vis-à-vis de celui de la tryptase sérique. D'une part, cette molécule a une demi-vie brève nécessitant la réalisation de son dosage dans les minutes suivant la réaction allergique. D'autre part, la phase pré analytique est complexe et exige des conditions de prélèvement très rigoureuses. (96,107)

#### **II.2.2.4.3.3. Dosage de la protéine cationique de l'éosinophile (ECP)**

La protéine cationique de l'éosinophile ou eosinophil cationic protein (ECP) est une protéine cellulaire libérée lors de l'activation des PN éosinophiles. Les éosinophiles sont les principaux acteurs de la phase retardée de l'HS immédiate. Leur activation peut être étudiée par le dosage de l'ECP.

Le dosage de cette molécule est exceptionnel mais peut être réalisé dans le suivi d'une réaction inflammatoire. (8,96)

#### **II.2.2.4.3.4. Test d'activation des basophiles**

Le test d'activation des basophiles est un test objectif et non invasif, qui comporte une des meilleures sensibilités et spécificités vis-à-vis des autres tests allergologiques. (109,110)

Il permet de confirmer une allergie et de suivre les protocoles de désensibilisation en reproduisant *in vitro* la réaction d'HS qui a eu lieu *in vivo*. Pour cela, il étudie la réactivité des basophiles présents dans le sang en appréciant leur dégranulation par cytométrie en flux.

Les PN basophiles ont des récepteurs membranaires pour les IgE. Ils possèdent de l'histamine et des marqueurs membranaires : principalement le CD63 ; le CD203C étant exprimé en faible quantité en cas de non-stimulation. Ces derniers sont stockés dans les granulations cytoplasmiques. Lorsque le basophile n'est pas activé, ces molécules ne sont pas accessibles aux Ac.

Le principe de ce test est le suivant : Ces PN sont incubés *in vitro* avec l'allergène suspecté. En cas de sensibilisation, les basophiles vont être activées. Par conséquent, l'histamine va être libérée et les marqueurs d'activation (CD63 et CD203C) vont être exprimés à la surface des basophiles. Ainsi, cette activation pourra être mesurée par cytométrie en flux à l'aide d'Ac monoclonaux anti-CD63 ou anti-CD203C fluorescents. (8,96,111–114)

#### **II.2.2.4.3.5. Autres tests**

D'autres tests peuvent être demandés par le clinicien en fonction de la situation. Par exemple, une symptomatologie digestive dominante peut nécessiter une exploration de la muqueuse digestive. Dans le cas d'une œsophagite à éosinophiles, il peut être réalisé une endoscopie haute avec biopsies étagées. Par ailleurs, des Sd de malabsorption intestinale peuvent nécessiter une biopsie du grêle ou intestinale ou un test de perméabilité intestinale. Ces tests ne seront pas détaillés dans cette thèse. (8,60,76)

#### **II.2.2.5. Diagnostic allergologique moléculaire**

L'utilisation du Dgc moléculaire ou CRD (Component Resolved Diagnosis) représente un progrès majeur dans le Dgc de l'AA. Cet outil est simple, performant et permet d'identifier précisément le statut allergique du patient (allergène spécifique et allergènes croisés). (115) Le dosage des allergènes moléculaires peut être effectué en complément du dosage des IgEs.

Son principe repose sur l'utilisation de protéines allergéniques produites par technologie ADNr ou par purification de source naturelle. On les utilise pour déterminer si un patient est sensibilisé à ces allergènes recombinants.

Grâce aux progrès en biotechnologie, des kits de dépistage d'IgE sériques envers des allergènes recombinants alimentaires ont été développés. Cette méthode est intéressante en

présence de panallergènes, source de réactions croisées (PR10, LTP, profilines, parvalbumine...). Phadiatop a mis sur le marché ImmunoCAP® ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip). Ce test de micro-array dépiste simultanément une centaine d'allergènes (protéines naturelles purifiées et/ou recombinantes) en utilisant un prélèvement capillaire car il nécessite peu de sérum. (20 µL). Par exemple, ce test permet la recherche en même temps de rGlym4, Betv1 like et la protéine PR-10. Cette technique est basée sur l'utilisation des nanotechnologies et des biopuces. En un seul test, elle permet d'immobiliser une large variété de protéine sur une surface miniaturisée. Elle emploie la structure moléculaire (tridimensionnelle), les épitopes des IgE et la détection de la fluorescence émise permet la lecture du test. (116)

Cette approche comporte quelques limites comme :

- La limitation quantitative de références d'IgEs disponibles.
- Lors d'une induction de tolérance, la limitation quantitative d'allergènes déposés peut entraîner une compétition entre IgG et IgE même si l'affinité des IgE ( $10^{-10}$  à  $10^{-11}$ M) pour les Ags est plus grande que celle des IgG ( $10^{-6}$  à  $10^{-7}$ M). (117)
- L'absence de tests cutanés avec les allergènes individualisés.
- Les difficultés techniques de développement liées à la complexité intrinsèque des allergènes (structure tridimensionnelle, taille, solubilité, charge).
- Le coût.

Par ailleurs, les avantages des protéines recombinantes sont nombreux. La standardisation des essais, par sa teneur quantifiable et stable, permet d'obtenir une meilleure sensibilité par rapport à l'extrait naturel. Elles disposent également d'une stabilité immunochimique. Par ailleurs, le Dgc moléculaire offre une meilleure compréhension des polysensibilisations, identifie les marqueurs de gravité et renseigne sur l'évolution de la pathologie. Il permet également de mener des études épidémiologiques visant notamment à éclairer le lien entre l'environnement et les gènes. (96,117–120)

### II.3. Prise en charge

Certaines allergies alimentaires, comme celles chez l'enfant, aux PLV – œuf – soja - blé, évoluent spontanément en guérison. D'autres aliments comme les arachides entraînent des allergies persistantes nécessitant une éviction alimentaire à vie. Ceci constitue un traitement préventif mais pas curatif. La prise en charge de l'HS allergique s'appuie également sur un traitement pharmacologique symptomatique, considéré comme le traitement de la crise, et sur l'immunothérapie (IT) allergénique, le seul traitement curatif. En effet, la crise aiguë est caractérisée par des symptômes cliniques évocateurs visibles (dermatite atopique, troubles digestifs, crise d'asthme...), et des symptômes inflammatoires masqués. A long terme, ces symptômes inflammatoires vont entraîner une altération tissulaire, augmenter la fréquence des

crises et induire des symptômes cliniques plus intenses. Il est donc nécessaire que la prise en charge soit adaptée à l'allergène et au type d'allergie. Ainsi, dans cette pathologie, il s'agit d'une prise en charge globale personnalisée au patient, afin de contrôler la pathologie et diminuer son aggravation, et améliorer la qualité de vie. (8,121,122)

Le Pharmacien, spécialiste du médicament, joue un rôle essentiel dans la prise en charge pharmacothérapeutique. Il veillera à la bonne compréhension du traitement par le patient, ainsi qu'à son observance.

### **II.3.1. Guérison naturelle**

L'évolution de l'allergie est variable en fonction de la source allergénique et l'âge du sujet allergique. La guérison naturelle est possible pour l'enfant notamment lorsque l'allergie concerne des aliments tels que le lait, le blé ou l'œuf. Cependant, elle nécessite plusieurs années, avec moins de 60% des enfants ayant six à sept ans. (123,124) En revanche, l'AA reste malgré tout dans le temps chez l'adulte ou chez le sujet sensibilisé à la protéine Ara h2 (arachide), à l'ovomucoïde (œuf) ou à la caséine (lait).

Cette guérison naturelle se rapproche du mécanisme de la tolérance naturelle. Elle dépend d'un changement de réponse de différents Ly T CD4, faisant disparaître la réaction des T effecteurs à l'Ag. Ceci explique pourquoi cette guérison naturelle est longue, fluctuante, aléatoire et incertaine à acquérir. (6,8,125)

### **II.3.2. Biomarqueurs**

En allergologie, les perspectives thérapeutiques reposent notamment sur l'identification de biomarqueurs simples qui peuvent être une molécule (médiateur, cytokine...) ou un type de cellule, accessibles biologiquement. Leur recherche s'effectue par le biais de leur concentration ou leur présence anormale dans un liquide biologique. On peut les utiliser comme témoin d'une maladie. Ils peuvent aussi indiquer un phénotype favorisant une maladie ou répondant à des traitements ciblés. Ainsi, ils peuvent servir à la confirmation d'un Dgc allergique ou à la prédiction de la réponse à un traitement. (126,127)

Par ailleurs, un biomarqueur représente potentiellement une cible thérapeutique. Le biomarqueur est impliqué dans les voies physiopathologiques et permet une prise en charge personnalisée. On peut donc établir une stratégie thérapeutique efficace et sécurisée en fonction du biomarqueur présent dans les liquides biologiques. En résumé, les biomarqueurs offrent la possibilité de réaliser une médecine personnalisée avec des soins cliniques précis.(126)

### II.3.3. Eviction alimentaire

La prise en charge d'une AA a pour gold standard l'éviction de l'allergène identifié par les tests allergologiques. Cette éviction est une prescription médicale définissant sa durée, les apports médicamenteux substitutifs (fer, calcium...) pour éviter les carences, ainsi que les éléments cliniques à surveiller. (22)

Ce traitement nécessite une maîtrise de l'environnement alimentaire. Pour cela, il faut éliminer de l'alimentation l'allergène incriminé afin de réduire les contacts avec l'Ag par voie digestive entraînant les symptômes allergiques. Cette éviction doit être globale en excluant également les autres voies responsables de la mise en contact avec les allergènes alimentaires (cutanée, respiratoire). (22,128)

Le régime d'éviction peut être de deux types : stricte ou lâche. Le choix du type de régime se fait à partir de la tolérance à l'allergène et de l'aliment en cause. Il est logique de privilégier un régime strict si le seuil réactogène est très faible. Dans ce cas, le patient doit faire attention à exclure totalement de son alimentation l'allergène en cause, présent dans les aliments visibles mais aussi sous forme caché dans les plats industriels ou plats préparés par une autre personne. Le patient doit donc être attentif à la lecture des étiquettes des produits. A la différence d'une exclusion stricte, un régime d'éviction lâche permet la consommation des aliments signalés sous forme d'étiquetage de précaution (« traces », « peut contenir », « présence possible »). (6,129,130)

Pour être mis en place correctement, ce régime alimentaire spécifique nécessite l'intervention d'une diététicienne pour s'assurer du respect de l'équilibre nutritionnel et suggérer des alternatives aux aliments exclus de l'alimentation.

Cette première prise en charge est peu coûteuse et efficace, en améliorant immédiatement l'urticaire et l'asthme, et en deux mois une dermatite atopique. Ce traitement n'est pas curatif mais préventif en visant à éviter les accidents allergiques. Néanmoins, cette éviction ne doit pas être mise en place en l'absence d'allergie prouvée. (22,130)

Les inconvénients de ce traitement sont notamment une altération de la qualité de vie par les contraintes alimentaires imposées par l'éviction, et une source de carences sévères. Par ailleurs, on note aussi une persistance de la sensibilisation qui augmente vis-à-vis de l'allergène, en induisant des symptômes plus sévères avec une dose réactive plus faible lors des tests de provocation. Ainsi, ce traitement n'exclut pas une réitération des réactions d'HS allergique lors d'une ingestion ultérieure de l'aliment contenant l'allergène. (123,131)

### **II.3.4. Pharmacothérapie ou traitement pharmacologique symptomatique**

L'allergie est une maladie inflammatoire chronique. Elle se caractérise par des périodes asymptomatiques dites de répit et des périodes symptomatiques de crises aiguës. Par conséquent, la pharmacothérapie repose sur un traitement de fond et un traitement de crise dont le but est de bloquer l'histamine et les LT qui sont les cibles des médiateurs de l'inflammation. Un traitement de fond est instauré pour jouer un rôle préventif. Son objectif est de réduire le nombre de périodes de crises aiguës, afin d'améliorer la qualité de vie du patient et d'éviter une évolution défavorable de la pathologie.

La prise en charge symptomatique d'une allergie associe les corticoïdes, les Ac anti-IgE, les anti-histaminiques, les bronchodilatateurs. On utilise l'adrénaline devant une anaphylaxie sévère. (8)

#### **II.3.4.1. Corticoïdes**

Les corticoïdes ne sont pas indiqués dans la prise en charge de l'anaphylaxie. Cependant, ils jouent un rôle important par leur efficacité anti-inflammatoire en cas d'HS allergique. Ils induisent la lipocortine qui inhibe la phospholipase A2 et par conséquent inhibent notamment la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoires (PG, TBX, LT). Ils inhibent également certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 et IL-8) entraînant une diminution du recrutement des granulocytes et des macrophages sur la zone inflammatoire. Ils possèdent aussi une efficacité vasoconstrictrice, immunosuppressive et antimitotique. (21)

On les utilise localement, sous forme de dermocorticoïdes, lorsqu'une dermatite atopique persiste malgré un régime d'éviction bien conduit. Il existe 4 classes de dermocorticoïdes distingués par leur degré d'activité. (Tableau 6) Ceux de classe I sont les plus puissants car ils ont une absorption rapide et bonne ; ils sont utilisés pour les tissus cutanés les plus épais. A l'inverse, les classes IV sont les plus faibles et sont utilisés pour les peaux les plus fragiles. En ce qui concerne leur forme galénique, on les trouve sous forme de pommade, de crème ou sous forme de lotion. La forme pommade est à privilégier dans les lésions lichénifiées ou sur peau très sèche. La crème est préférée plutôt dans les plis et les lésions suintantes. La lotion a un intérêt au niveau du cuir chevelu ou dans les zones pileuses. (128)

Tableau 6: Les classes de dermocorticoïdes.

Classe	Zones	DCI
<b>Classe I : très forts</b>	Coudes Genoux Paumes Plantes des pieds	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clobétasol propionate</b></li> <li>• <b>Bétaméthasone dipropionate avec propylèneglycol</b></li> </ul>
<b>Classe II : fort</b>	Plis, zones pileuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bétaméthasone valérate</b></li> <li>• <b>Bétaméthasone dipropionate</b></li> <li>• <b>Diflucortolone valérate</b></li> <li>• <b>Hydrocortisone acéponate</b></li> </ul>
<b>Classe III : modéré</b>	Plis, zones pileuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Désonide</b></li> </ul>
<b>Classe IV : faible</b>	Visage, paupières	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hydrocortisone</b></li> </ul>

→ Bétaméthasone diproponate : Classe II = DIPROSONE® / Classe I = DIPROLENE® : Dans le DIPROLENE®, il y a un excipient, le propylèneglycol, qui permet au corticoïde de se solubiliser plus facilement et plus rapidement et ainsi d'avoir une action plus importante. (132)

Leur usage nécessite d'évaluer au préalable le rapport bénéfice/risque propre à chaque situation. Le choix de la classe doit prendre en compte la zone, la sévérité et l'étendue de la lésion en plus de l'âge du patient. Il est primordial de bien respecter les différentes classes selon les différents sites du corps, car le risque majeur des corticoïdes est l'apparition d'une atteinte cutanée de type dermite rosacéiforme, mais également d'atrophie cutanée rencontrée le plus souvent sur les peaux fines. Il faut savoir que plusieurs classes peuvent être utilisées chez un même patient en fonction des différentes zones à traiter. Par ailleurs, il faut être prudent vis-à-vis de la macération et le temps d'exposition au produit car le médicament s'accumule sous la peau provoquant un effet réservoir et majorant le risque d'EI (atrophie cutané, vergetures, retard à la cicatrisation, ...). Ainsi, en ce qui concerne les règles d'utilisation, l'application en traitement d'attaque, se fait une fois par jour, de préférence le soir, sur une courte période. Ensuite, en traitement proactif ou traitement d'entretien, ils peuvent être utilisés deux fois par semaine. L'interruption du traitement ne doit pas être brutale, il faut une diminution progressive à faire seulement après disparition totale de l'inflammation en espaçant les applications ou en changeant de classe. (23,80,128)

Les glucocorticoïdes existent aussi sous forme inhalés ou sous forme de solution nasales. On les retrouve dans le traitement de fond de l'asthme persistant ou en association aux antihistaminiques H1 oraux dans le traitement des formes modérées à sévères de rhinite allergique. Les avantages de ces formes locales sont d'atteindre une concentration élevée au niveau local tout en ayant un minimum d'EI, et d'avoir une excellente tolérance. (62,128,133,134)

Dans le cas d'une réaction allergique sévère, l'usage des corticoïdes (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone) par voie orale ou injectable est à privilégier. Du fait de nombreux EI (troubles osseux, Sd de Cushing, retard de croissance, insuffisance surrénalienne, troubles neuropsychiques, troubles de l'équilibre hydro-électrolytique...), on les utilise sur la plus courte durée possible (moins d'une semaine) et à la dose de 1 à 2 mg/kg à prendre le matin au cours du repas. On peut les utiliser avec les anti-histaminiques dans le but de traiter un œdème ou un prurit. (62,135)

### **II.3.4.2. Anti-histaminiques**

Les anti-histaminiques représentent une classe thérapeutique majeure en allergologie mais ne font pas partie du traitement de l'urgence (choc anaphylactique, œdème laryngé). Ce sont des médicaments agissant par antagonisme compétitif, réversible et spécifique sur les récepteurs à l'histamine H1. Ils s'opposent donc à l'augmentation de la perméabilité capillaire produite par l'histamine, ainsi qu'à son action vasodilatatrice, responsables de la formation d'œdèmes. Ils agissent aussi sur le prurit, la rhinorrhée, les éternuements et les larmoiements. (21)

Administrés par voie orale, il existe deux générations d'anti-histaminiques. Les principaux EI sont les effets anticholinergiques (tachycardie, bouche sèche, rétention urinaire, trouble de l'accommodation) dus à une action sur les récepteurs muscariniques, et la somnolence due au passage de la molécule à travers la barrière hémato-encéphalique. A l'heure actuelle, on préfère utiliser les anti-histaminiques 2<sup>ème</sup> génération offrant une meilleure tolérance et observance par la possibilité d'une prise unique par jour. (134) La somnolence est moins présente chez les anti-H1 de 2<sup>ème</sup> génération qui sont la Desloratadine, la Loratadine, la Cétirizine, la Lévocétirizine, l'Ebastine, la Fexofénadine, la Bilastine, la Rupatidine, la Méquitazine et la Mizolastine.

Administrés sous forme de collyre ou de solution nasale, les anti-H1 locaux offrent un délai d'action plus rapide par rapport à la voie systémique. (128)

Les anti-H1 par voie orale ont une indication de 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement des épisodes aigus tel que les allergies respiratoires (rhinite allergique), cutanés (urticaire, dermatite atopique) et alimentaires (Sd d'allergie orale) pour traiter les manifestations cutanéomuqueuses. Cependant, il est parfois nécessaire d'associer les anti-H1 aux corticoïdes pour mieux contrôler les symptômes de l'allergie. (135,136)

### II.3.4.3. Bronchodilatateurs

L'asthme allergique est le plus grave à court terme car la réaction bronchique peut être importante voire mortelle. La bronchoconstriction est une contraction anormale des muscles de la paroi des bronches. Les agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques sont présents sur les muscles lisses bronchiques. Ils vont stimuler ces récepteurs afin de provoquer une bronchodilatation. Ainsi, pour lever immédiatement le Sd expiratoire obstructif (crise d'asthme ou asthme aigu grave), on utilise des  $\beta_2$ -stimulants d'action courte. Leurs avantages sont qu'ils ont une action directe sur l'appareil bronchique, une action rapide en moins de 3 minutes, et une faible incidence des EI. Dans cette classe thérapeutique, on utilise principalement le Salbutamol et la Terbutaline que l'on utilise par voie inhalée à la demande à la posologie de 2 à 3 bouffées toutes les 3 minutes jusqu'à amélioration, sans dépasser 15 bouffées par jour. On peut aussi les utiliser par voie injectable en cas de situations extrêmes comme l'impossibilité d'utilisation des voies aériennes ou en cas d'absence d'amélioration des symptômes après l'administration de 9 bouffées. (137,138)

### II.3.4.4. Anti-IgE

Lorsque les allergies alimentaires sont médiées par les Ig de type E, on peut utiliser des biothérapies permettant de diminuer la quantité d'IgE circulantes, jouant un rôle clé dans le déclenchement de la chaîne de réactions allergiques. D'une part, les Ac anti-IgE se fixent aux IgE circulantes, les neutralisent, et bloquent la fixation des IgE à leurs récepteurs de haute affinité présents sur les mastocytes et les basophiles (Fc $\epsilon$ RI). D'autres part, ils inhibent la production d'IgE par les Ly B.

L'Omalizumab est un Ac IgG1 monoclonal humanisé anti-IgE soumis à prescription annuelle initiale hospitalière et, au renouvellement réservé aux spécialistes en pneumologie et pédiatrie. Cet Ac monoclonal est utilisé dans l'urticaire chronique et dans l'asthme allergique persistant sévère. Il pourrait être utilisé dans d'autres indications comme l'AA, la dermatite atopique, les allergies oculaires et la rhinite allergique. (139,140) Dans l'AA, l'efficacité de cet Ac monoclonal a été prouvée. Il peut être utilisé seul ou en association avec l'IT allergénique dans le but d'obtenir une désensibilisation plus rapidement et d'améliorer ce processus. (136,140)

Le traitement des patients atopiques par cette biothérapie a provoqué un phénomène de rétrocontrôle, avec une diminution des Fc $\epsilon$ RI à la surface des basophiles, prévenant ainsi la réponse inflammatoire médiée par les IgE. En raison de sa demi-vie assez longue (environ vingt-quatre jours), cet Ac est administré toutes les deux ou quatre semaines, par voie sous cutanée. La posologie est établie en fonction de la concentration sérique des IgE totales et du poids du patient. (141)

Par ailleurs, d'autres molécules traitant les symptômes allergiques sont à l'étude. Le Ligelizumab est également un Ac monoclonal. Il possède une affinité 50 fois plus grande pour les IgE et offrirait une déplétion d'IgE plus prolongée et plus grande que l'Omalizumab. (142,143)

Les progrès effectués dans la compréhension de la physiopathologie offrent la possibilité de mettre en place des traitements ciblés sur les cytokines de la voie TH2, ainsi que leurs récepteurs. De nouvelles biothérapies ciblent ainsi l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13, et l'IL-17A-R. (140)

Par exemple, le Dupilumab est un Ac monoclonal qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, cytokines majeures de la dermatite atopique. Cette biothérapie est utilisée pour traiter la dermatite atopique ou en traitement de fond de l'asthme sévère. (6,144)

En ce qui concerne les anti-IL-5, il existe le Mépolizumab. Cette thérapie biologique cible la voie des éosinophiles. Elle est utilisée dans le traitement de fond de l'asthme éosinophile sévère ou dans la granulomatose éosinophile avec polyangéite. Par ailleurs, elle est encore à l'étude pour traiter les patients atteints d'œsophagite à éosinophile. En effet, les résultats des études menées de 2006 à 2020 sont controversés. D'une part, les études préliminaires menées par Stein et al, Straumann et al, et Pineton de Chambrun et al, ont montré le bénéfice de cette biothérapie avec une diminution significative de l'éosinophilie de l'œsophage et du sang périphérique mais sans une amélioration clinique marquée. (145–147) D'autre part, la monographie du NUCALA® (Mépolizumab) indique que cette biothérapie ne peut être utilisée pour faire céder un bronchospasme aigu ou l'état de mal asthmatique. Donc, ce médicament ne peut pas être utilisé pour traiter une réaction allergique. (148) De plus, une étude de 2020 menée par Lamireau et al, conclue sur l'absence d'efficacité démontrée de l'usage des biothérapies dans l'œsophagite à éosinophile. (149)

### **II.3.4.5. Adrénaline / Epinéphrine**

L'adrénaline est une hormone provenant de la dégradation de la noradrénaline. Elle agit sur le système sympathique et induit un effet inotrope et chronotrope positif, et une tachycardie. Elle induit aussi une vasoconstriction périphérique et augmente le retour veineux, en se fixant sur les récepteurs  $\alpha$  adrénergiques. Elle exerce une action bronchodilatatrice, et est responsable de glycogénolyse, par sa fixation sur les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques. Enfin, l'adrénaline inhibe la libération des médiateurs de l'allergie et de l'inflammation dans l'anaphylaxie.

L'anaphylaxie est sévère lorsque au moins deux organes sont atteints ou en cas d'atteinte respiratoire ou cardiovasculaire même isolée. Donc, l'adrénaline (épinéphrine) est utilisée dès le grade II, en situation d'urgence, en première intention, sans délai sous forme d'injection intramusculaire (IM) en favorisant l'utilisation de stylos auto-injecteur comme ANAPEN® ou EPIPEN®. En effet, la voie IM est la voie recommandée car la piqûre s'effectue simplement au niveau de la face antéro-latérale de la cuisse à travers les vêtements ou à même la peau. De plus, on obtient une meilleure pharmacocinétique qu'avec la voie sous cutanée. Par ailleurs, elle est à privilégier par rapport à la voie intravasculaire qui entraîne des troubles du rythme. La voie intraveineuse est utilisée avec une surveillance de l'ECG et un défibrillateur, en cas d'échec d'IM répétées. La dose recommandée en IM est de 0,01 mg/kg, à renouveler si besoin toutes les cinq à dix minutes, sans dépasser 0,5 mg. Pour l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg, la posologie est de 0,3 mg en IM et pour l'enfant de plus de 15 kg, elle est de 0,15 mg. En dessous de 15 kg, la posologie est à l'appréciation du médecin.

L'adrénaline est réservée aux HS allergiques IgE médiées. Les principaux EI sont des tremblements, céphalées, nausées, asthénie et pâleur. Il n'existe pas de contre-indications majeures de l'utilisation de l'adrénaline. Cependant, elle nécessite une éducation du patient et de son entourage afin de l'employer correctement. Le Pharmacien d'officine doit expliquer au patient l'usage de ces stylos, notamment l'étape de préparation et de déclenchement du dispositif. Il doit aussi s'assurer de l'acquisition des compétences adéquates. Ainsi, il est déconseillé de substituer les stylos d'adrénaline en raison des modalités d'utilisation différentes. Ce dispositif doit être conservé à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25°C. La dénaturation de la solution se manifeste par une coloration rose imposant sa mise à la poubelle Cyclamed. (150)

En cas d'anaphylaxie, le patient ou un proche doit appeler les secours en indiquant qu'il s'agit d'une anaphylaxie afin d'obtenir une assistance médicale immédiate. La prise en charge en milieu hospitalier est indispensable car un remplissage vasculaire est nécessaire en raison de l'hypovolémie induite par l'anaphylaxie. En attendant le Samu, après avoir injecté l'épinéphrine en IM, le patient doit rester sous surveillance d'une autre personne. S'il est inconscient, il doit être allongé sur le côté en position latérale de sécurité et s'il est conscient, il doit être allongé sur le dos avec les membres inférieurs surélevés.

L'ordonnance de sortie d'hôpital du patient comportera une prescription pour soixante-douze heures d'antihistaminiques et de corticoïdes, un stylo d'adrénaline et un rendez-vous médical chez un allergologue. (48,135,151)

#### **II.3.4.6. Stabilisateurs des mastocytes**

Les stabilisateurs de membrane tel que le cromoglycate de sodium ou le Lodoxamide agissent sur la membrane mastocytaire en bloquant le fonctionnement de leurs canaux calciques. Ceux-ci vont donc inhiber la dégranulation mastocytaire et la libération des médiateurs préformés, et ainsi bloquer les réactions allergiques.

Ces médicaments vont agir sur les muqueuses. Le cromoglycate de sodium est une cromone qui empêche la dégranulation mastocytaire au niveau de la muqueuse intestinale. Le Lodoxamide est utilisé en cas d'affections allergiques oculaires. (152)

L'INTERCRON® est un médicament à base de cromoglycate de sodium présenté sous forme de solution buvable en ampoule. Ce médicament a fait l'objet d'un déremboursement en raison d'un SMR insuffisante depuis décembre 2011. Or ce médicament est utilisé dans les manifestations digestives et extra-digestives de l'AA lorsque l'allergène ne peut pas être évité ou lorsque les troubles persistent malgré l'éviction alimentaire. La posologie est de trois à six ampoules par jour sans dépasser 40mg/kg/jour. On conseille de débiter par une ampoule par jour, puis d'augmenter les doses afin d'éviter une exacerbation des symptômes. (153,154)

Ces stabilisateurs existent aussi sous forme de collyres (OPTICRON®) ou de sprays nasaux (CROMORHINOL®) à utiliser pendant toute la durée d'exposition à l'allergène en cas de conjonctivite ou de rhinite allergique.

## **II.4. Prise en charge simplifiée en fonction du type immunologique des pathologies**

### **II.4.1. AA IgE médiées**

La prise en charge d'une AA de type IgE médiées est établie en fonction de la sévérité du tableau clinique classée en grades en fonction de la classification de Ring et Messmer.

Le grade I est représenté par des symptômes bénins. Ce stade nécessite des antihistaminiques et des corticoïdes par voie orale sur une durée de deux à cinq jours.

Dès le grade II, au moment de l'accident, l'administration IM d'adrénaline est nécessaire à la posologie de 0.01 mg/kg à renouveler si besoin sans dépasser 0,5mg. Par ailleurs, la prise en charge repose également sur l'utilisation de corticoïdes per os associés à la prise de  $\beta$ 2-mimétiques d'action rapide à la posologie de deux à trois bouffées toutes les trois minutes sans dépasser quinze bouffées par jour au moment de l'accident. (6,17)

### **II.4.2. AA mixtes**

L'œsophagite à éosinophiles est une AA mixte. Le traitement repose sur un régime d'éviction si l'allergène est retrouvé et/ ou s'il s'agit de PLV, de blé, d'œuf, de soja, ou d'arachide. Ce régime d'éviction est souvent associé à une cuisson des aliments. En thérapeutique, on utilise des corticoïdes par voie orale. Par ailleurs, il peut également être pratiqué une dilatation œsophagienne. (17)

### **II.4.3. AA non IgE médiée : SEIPA**

Dans la forme aiguë du SEIPA, on effectue un remplissage vasculaire et on administre des corticoïdes en intravasculaire. Ensuite, on met en place un régime d'éviction du ou des aliments en cause.

Afin de tester la tolérance, on effectue un TPO tous les douze à dix-huit mois. Par ailleurs, le dosage des IgEs et/ ou le prick-tests sont indispensables car les allergies non IgE médiées peuvent devenir des allergies IgE médiées.(17,93)

#### **II.4.4. Intolérances aux amines biogènes**

Le traitement repose sur un régime pauvre en histamine et aliments histamino-libérateurs (conserves de poisson, charcuterie, fromage fermentés, vins blancs, ...) associé à un régime alimentaire équilibré. De plus, dans certains cas, on peut proposer des antihistaminiques. (17)

#### **II.5. Trousse d'urgence**

Tout sujet allergique doit transporter systématiquement sur lui ou à proximité une trousse d'urgence. Celle-ci a son contenu défini en fonction de la sévérité des manifestations allergiques initiales. On y trouve principalement de l'adrénaline sous la forme de stylo auto-injecteurs à la quantité recommandée de deux. La présence d'un second stylo est nécessaire pour pallier le risque de la présence d'un stylo inutilisable, reconnaissable par la couleur de la solution du stylo qui a tournée au rose. Ensuite, on doit y trouver des anti-histaminiques, des corticoïdes, des bronchodilatateurs, et une notice d'utilisation de ces médicaments. En effet, il est nécessaire d'y joindre une notice afin d'avoir les modes d'emploi, les posologies et les indications des médicaments à portée de main. La composition de cette trousse doit être contrôlée régulièrement afin de vérifier la couleur de la solution d'adrénaline présente dans le stylo auto-injecteur, la date de péremption des médicaments et de remplacer si besoin. (135,155)

#### **II.6. Immunothérapie allergénique**

##### **II.6.1. Généralités**

Dans une étude (156), on observe en comparaison avec l'éviction alimentaire (60%) que le taux de guérison obtenu après une IT allergénique (89.9%) est significativement meilleur et peut même être excellent (>85%). (157)

L'IT allergénique est le seul traitement curatif de l'HS allergique de type I, permettant de modifier le statut immunitaire du patient allergique. Il s'agit d'un traitement de fond administré par voie orale (comprimés), sous-cutanée (solutés injectables), transdermique (patchs sur le dos) ou sublinguale (gouttes sublinguales). La détermination de la voie d'administration doit prendre en compte la préférence et le pays du sujet, et la disponibilité de l'extrait de l'allergène. (158) On peut utiliser un extrait allergénique standardisé, des composants allergéniques, des molécules recombinantes. Ceci peut être complété par l'association à des composés agonistes des récepteurs TLR qui ont une origine microbienne.

Actuellement, l'IT par voie orale est la forme privilégiée pour moduler la réponse immunitaire vers une tolérance. Ceci s'explique par la mise en place de la tolérance aux protéines alimentaires, au niveau de la muqueuse digestive. (128,150,159)

L'objectif de l'induction de tolérance est la résolution définitive de l'AA en reprogrammant le système immunitaire. Elle permet une protection du patient des réactions allergiques en cas de contacts accidentels et la réintégration de l'allergène dans l'alimentation du patient. Ce traitement permet également de diminuer la consommation de médicaments anti-allergiques, et d'améliorer la qualité de vie des sujets allergiques. (160)

La désensibilisation permet de réduire les symptômes allergiques. La pathologie ne disparaissant pas, la neutralisation des effecteurs impliqués dans l'allergie n'est que temporaire. Ainsi, il est nécessaire de consommer régulièrement l'aliment allergène pour maintenir cette désensibilisation par l'augmentation du seuil réactogène.

Le principe de ce traitement repose sur l'induction d'une tolérance de l'allergène par l'organisme du sujet allergique, ou du moins une désensibilisation. Les modalités de cette prise en charge sont établies en fonction du seuil de réactivité et de la gravité de l'AA.

D'une manière générale, dans un premier temps, ce protocole consiste à exposer quotidiennement le sujet allergique à une dose croissante de l'allergène afin de trouver la dose tolérée. La découverte de cette dose optimale représente l'élément clé conditionnant la réussite du traitement. Cette première phase s'effectue sur une période prolongée, dont la durée est variable en fonction des protocoles impliqués. Puis, dans un second temps, le traitement consiste en l'administration (toujours quotidienne) à concentration fixe de l'allergène; c'est la phase d'entretien. Ainsi, ce traitement modifie progressivement la réponse immunitaire de manière durable en conduisant à une tolérance périphérique.

Le maintien de la réussite de ce traitement est conditionné par l'ingestion régulière de l'allergène à la quantité traditionnelle d'un régime alimentaire normal. L'interruption de cette consommation régulière provoque le retour de l'allergie. La fréquence d'ingestion a été fixée à une consommation quotidienne des laitages, ou de la farine de blé, et à deux fois par semaine du poisson ou des œufs. Cependant, une fréquence précise n'a pas été définie. (62,156,159,161,162)

Ce protocole d'induction de tolérance nécessite à chaque ingestion, une surveillance médicale d'une demi-heure et un environnement sécurisé, à cause des complications éventuelles tel que le choc anaphylactique. (22)

Les autres potentiels EI de l'IT sont principalement des réactions cutanées comme de l'urticaire ou une dermatite atopique, de l'asthme, et des douleurs abdominales avec un trouble du transit (diarrhée ou constipation). Cependant, certains EI ont abouti à un arrêt du protocole ou à régresser dans la progression de palier. (8,156,161)

Les indications de l'IT varient d'un auteur à l'autre. De manière globale, la désensibilisation est indiquée pour les patients allergiques à des aliments de base de notre alimentation (lait, œuf) et chez lesquels l'allergie n'a pas évolué favorablement après trois ans. Elle est aussi indiquée pour les patients à haut risque allergique, présentant des réactions allergiques pour des doses minimales d'allergènes, et ne pouvant guérir naturellement, comme c'est souvent le cas avec l'arachide.

L'élément clé de la réussite de la désensibilisation est la motivation du patient. Actuellement, l'adhésion faible du patient allergique à ce traitement s'explique par sa durée très longue et ses éventuels effets secondaires. Par ailleurs, l'efficacité de cette prise en charge ne peut être appréciée à cause de la variété de protocoles et de la variabilité des allergènes employés. Dans le but d'améliorer l'immunogénicité, et le profil de tolérance, ainsi que de préciser l'efficacité de ce traitement, de nouvelles méthodes sont à l'élaboration. Elles comportent de nouveaux adjuvants, des nouvelles voies d'administration, ou l'association de différentes approches thérapeutiques. (89,163,164)

Les recherches sur le développement de molécules recombinantes (peptides et allergènes) ont pour objectif de réduire les variabilités interindividuelles et les EI notifiés lors de l'utilisation des extraits d'allergènes naturels, ainsi que de standardiser la composition et la production des allergènes. Le but est donc de perfectionner la qualité de l'allergène utilisé en développant des allergènes recombinants hypoallergéniques via des techniques de génie génétique. Les mutations dans les zones épitopiques de l'allergène permettent de limiter la survenue d'effets secondaires en supprimant l'interaction avec les IgE et en n'affectant pas les épitopes des Ly T. Afin de définir les acides aminés immuno-dominants impliqués dans la réactivité des IgE, des peptides d'une dizaine d'acides aminés sont synthétisés (avec une ou plusieurs mutations ponctuelles), fixés sur membrane et testés avec les IgE de sujets allergiques à l'allergène étudié. Ensuite, ces protéines recombinantes hypoallergéniques sont produites et peuvent servir dans les protocoles de désensibilisation. Les avantages sont l'obtention d'un effet thérapeutique plus rapide avec moins d'administrations, et une meilleure tolérance. (165,166)

Les recherches sur les voies épicutanée et intra-lymphatiques sont les plus avancées. Dans la voie épicutanée, l'allergène est directement en contact avec la peau via un patch maintenu pendant quarante-huit heures par semaine. La voie intra-lymphatique représente un contact direct de l'allergène avec les ganglions lymphatiques par une injection sous échographique. Les avantages de ces voies sont qu'elles utilisent des quantités plus faibles d'allergènes et que l'effet thérapeutique est obtenu plus rapidement avec un profil de tolérance excellent par rapport à la voie sous-cutanée. (167,168)

En conclusion, ces nouvelles techniques offrent la possibilité de rendre les protocoles d'IT allergénique plus acceptables en limitant au maximum l'allergénicité, en optimisant dès le début du traitement les doses d'allergènes, et en mettant à disposition un protocole d'immunisation simplifié d'une durée réduite.

## II.6.2. Reprogrammation du système immunitaire

La peau constitue un site d'administration de l'allergène à privilégier dans l'IT spécifique allergénique grâce à sa richesse en DC myéloïdes et en cellules de Langerhans dans l'épiderme. Les DC sont des cellules fondamentales dans l'activation des cellules lymphocytaires T et leur polarisation en Th1, Th2 ou Treg. Les cellules de Langerhans et les cellules myéloïdes induisent plus facilement une réponse tolérogène en fonction de leur degré de maturation et des cytokines produites. Les DC dermiques (d'immunophénotypage CD1c ou CD14) et les cellules plasmacytoïdes induisent une réponse inflammatoire. (9)

D'une manière générale, l'allergène est capté par les CPA avec parfois la participation des TLR (toll like receptors), et met en scène les DC (plasmacytoïdes et myéloïdes). Les TLR représentent de nouvelles cibles pertinentes dans le traitement de l'allergie. Des études montrent que les agonistes de TLR constitueraient des adjuvants intéressants par leur participation dans la diminution des réponses Th2, et aideraient à l'acquisition d'une meilleure efficacité de l'IT allergénique. (136)

Par la suite, l'allergène est internalisé par différents mécanismes tel que la pinocytose, la phagocytose ou l'endocytose. Ensuite, l'allergène est modifié et associé aux molécules du CMH de classe II.

Puis, l'allergène induit la maturation des DC. Ceci entraîne des modifications fonctionnelles et phénotypiques de ces cellules. Elles expriment des marqueurs tels que des molécules du CMH de classe II, le CD83 ou le récepteur de chimiokines CCR7. Elles subissent aussi un changement dans leurs compétences de fabrication de cytokines en produisant des cytokines pro-inflammatoires (IL-12 et INF $\gamma$ ) et tolérogènes (IL-10 et TGF $\beta$ ). Parallèlement, l'expression du récepteur de chimiokines CCR6 diminue. Cette diminution combinée à une augmentation du récepteur de chimiokines CCR7 et à la maturation des DC entraînent une migration vers les organes lymphoïdes secondaires de ces cellules. Ainsi, les DC rencontrent les Ly T naïfs et peuvent les activer. (169)

Donc l'IT allergénique est responsable du recrutement et de l'activation de DC entraînant une réorientation dans la réponse lymphocytaire.(9)

Le mécanisme immunologique de l'HS de type I est médiée par les IgE et dépend d'une hyperpolarisation de type Th2. La réorientation de la réponse immunitaire joue un rôle dans l'induction d'une tolérance. Ainsi, on observe la production de la sous-population de Ly Th1 à la place du développement des Ly Th2, prédominant chez le sujet allergique. (115). Ceci s'explique par la préférence de différenciation des Ly Th0 (les Ly T naïfs) vers une polarisation Th1, via la cytokine IL-12 produite par les DC. Les Ly Th1 sont responsables de la production de cytokines inflammatoires (INF- $\gamma$  et TNF $\alpha$ ) conduisant à la production d'Ac de type IgG par les cellules lymphocytaires B, en défaveur des IgE. Ces IgG bloquent la fixation des allergènes sur les IgE, préviennent la dégranulation mastocytaire, et diminuent les réactions allergiques. (170) Par ailleurs, la diminution de la production d'IgE est également liée à la réduction de production d'IL-4 et IL-13 due à l'inhibition de la polarisation Th2. Ceci aboutit aussi à une diminution des mastocytes, des basophiles des éosinophiles et ainsi, des manifestations cliniques.

Un autre mécanisme, mettant en jeu les Ly Treg, participe également à cette immunotolérance allergénique. Ces cellules augmentent au niveau des muqueuses et des tissus. Les Ly Treg sont induits par les DC et constituent la sous-population lymphocytaire dominante spécifique d'allergènes chez les sujets sains. Parmi ces cellules induites, on trouve les facteurs solubles qui sont les Tr1 et les Th3. Les Tr1 sont capables de produire de l'IL-10 et leur production augmente dans les six premiers mois de traitement, suggérant essentiellement leur participation dans la phase initiale de l'IT allergénique. Les Th3 produisent du TGF $\beta$ . Le rôle de ces cellules régulatrices est littéralement de réguler la réponse du système immunitaire. Ceci s'effectue d'une part, en inhibant la réponse des Ly Th1 mais aussi des Ly Th2. D'autre part, les facteurs solubles aident - via leur production de cytokines protolégènes IL-10 - à inhiber la polarisation Th2, à diminuer les cellules effectrices de l'allergie (mastocytes, basophiles, éosinophiles), et à favoriser la commutation de classe des Ig vers les isotypes IgG4 (à la place des IgE). De plus, les cellules T régulatrices vont entraîner une commutation des Ac vers les IgA par le biais des cytokines TGF $\beta$ . Les IgA sont responsables d'une réponse muqueuse protectrice. Ainsi, les cellules lymphocytaires et les cytokines impliqués suppriment la réponse allergique et protègent les sujets hypersensibles lors d'expositions allergéniques. Cependant, aucune corrélation n'a été établie entre le taux d'IgG4 et la protection induite par l'IT allergénique. (6,9,171)

### III. PREVENTION ET CONSEILS DU PHARMACIEN

---

Le Pharmacien d'officine, professionnel de santé, joue un rôle important en santé publique en ce qui concerne la prévention primaire. En conseillant et éduquant les parents des enfants, il prévient le développement de nouveaux cas d'allergies alimentaires.

#### III.1. Régime alimentaire de la mère pendant la grossesse

De nombreuses femmes enceintes se questionnent de l'impact que pourrait avoir leur alimentation et leur environnement durant leur grossesse, sur les risques d'allergies pour leur enfant.

Actuellement, il a été démontré que l'éviction des allergènes par la femme enceinte n'était pas un élément de prévention du risque de développement des allergies du nouveau-né. Par conséquent, la femme enceinte ne doit suivre aucun régime particulier risquant de lui induire des carences. Par ailleurs, il a été observé qu'une consommation de lait et de beurre serait un élément protecteur. Cependant, la consommation d'arachide doit être évitée car il s'agit d'un des allergènes les plus dangereux dont l'éviction n'entraîne aucun désordre d'ordre nutritionnel. (172,173)

L'environnement, impliqué dans l'épigénétique, influence la susceptibilité allergique par l'expression des gènes. Par conséquent, on peut donner des conseils d'hygiène de vie à la femme enceinte. Le tabagisme durant la grossesse augmente la prévalence du risque de développer une AA chez l'enfant. Il est donc important d'inciter la femme enceinte à arrêter de fumer. Par ailleurs, les perturbateurs endocriniens sont susceptibles d'influencer la signalisation hormonale. Certains ont des effets sur le système immunitaire comme le triclosan et les parabènes qui sont présents notamment dans des dentifrices et dans d'autres produits d'hygiène. En effet, il a été remarqué une relation dose-dépendante entre l'exposition à ces perturbateurs endocriniens et agents antimicrobiens, et l'augmentation du risque d'AA. (174) Par conséquent, on doit recommander une lecture attentive des étiquettes des produits d'hygiène utilisés par la femme enceinte.

## **III.2. Place de l'allaitement**

### **III.2.1. Données épidémiologiques**

L'allaitement maternel (AM) est une question de santé publique actuelle. Cette pratique ayant démontré de nombreux bénéfices pour la santé de l'enfant et de la mère, aussi bien sur le court terme que sur le long terme. Actuellement, malgré une progression, le taux d'allaitement (65% des parturientes) et sa durée (médiane de 10 semaines) en France sont l'un des plus bas d'Europe. Dans les pays nordiques, l'AM varie entre 90 à 95%. La poursuite de cet AM en France a un pourcentage encore plus faible à l'âge de 6 mois, avec seulement 22,9% des bébés encore allaités à cet âge, contre 65% en Suède. (175,176)

L'AM relève de la décision et de responsabilité de la mère du nouveau-né. L'information sur l'AM et ses bénéfices est une des responsabilités des professionnels de santé. Le Pharmacien, acteur de santé de proximité, doit promouvoir l'AM. Il doit avoir la capacité de donner une information claire et objective sur cette pratique, ses bénéfices et ses modalités pratiques.

### **III.2.2. Composition du lait maternel**

Le lait maternel (LM) est un aliment naturel et unique sur le plan nutritionnel. Il est le seul aliment nécessaire et le plus approprié pour répondre aux besoins du nourrisson jusqu'à ses 6 mois, âge de la diversification alimentaire (DA). Cet aliment assure un développement optimal du nouveau-né. Ainsi, l'enfant allaité de manière exclusive jusqu'à ses 6 mois, constitue une référence en matière de développement et de croissance.

D'une manière générale, l'alimentation et l'état nutritionnel de la mère n'affectent pas la qualité et la composition du LM à l'exception de la teneur en acides gras poly-insaturés, en vitamines A et B, en sélénium et en iode.

La composition du LM évolue dans sa composition et dans le temps selon le terme, le stade de la lactation, le moment de la tétée et l'âge de l'enfant. Nous allons détailler cette évolution dans cette partie.

Le LM s'adapte aux besoins du nourrisson. Sa composition varie dans le temps. Dans un premier temps, la sécrétion des trois premiers jours est appelée le colostrum. Cette substance épaisse de couleur orangée à marron claire, a une densité énergétique plus faible (450 à 480 contre 650 à 700 kcal/L) et est moins riches en lactose et en lipides, par rapport au lait mature. Elle est riche en protéines, en vitamines, en sels minéraux, en cellules immunocompétentes et en oligosaccharides. Elle est riche en protéines solubles fonctionnelles (lactoferrines, facteurs de croissance, cytokines) et notamment en Ig (IgA, IgG, IgM, IgE). Ainsi, le nouveau-né est protégé pendant la période néonatale précoce où il est plus vulnérable aux infections.

Ensuite, vers le cinquième jour, le colostrum est remplacé par le lait de transition. Cette substance blanche plus fluide et plus riche en graisses, est sécrétée jusqu'au quinzième jour où elle est remplacée par le lait mature.

Le lait mature se compose d'une teneur faible en protéines (8 – 12 g/L) démontrant une totale adéquation aux besoins du nourrisson par le profil des acides aminés de cette substance et une excellente biodisponibilité. Ce lait se caractérise par sa teneur en Ig (IgA à 0,5 – 1 g/L), en lactoferrine, en lipase, en lysozyme, en  $\beta$ -défensine 1 et en  $\alpha$ -lactalbumine. En comparaison au lait de vache, il contient 6 fois moins de caséines et 3 fois moins de protéines. Sa vidange est plus rapide car sa coagulation est plus fine dans l'estomac du nourrisson s'expliquant par les micelles de caséine de petite taille et les 60% de protéines solubles. Qualitativement, la  $\beta$ -lactoglobuline, absente du LM, est la protéine la plus importante dans le lait de vache. Par ailleurs, avec une teneur de 40 mg/dL contre 30 mg/dL, la fraction d'azote non protéique est plus importante dans le LM que dans le lait de vache. Cette fraction d'azote non protéique contient des polyamines, des acides aminés, de l'urée, et des nucléotides. Ces nucléotides auraient un rôle dans l'immunité et dans le métabolisme intermédiaire.

Les lipides (35 g/L) du LM, ont une forte digestibilité et absorption, s'expliquant par la présence d'une lipase activée par les acides biliaires et à la présence de monoglycérides. Cette lipase permet de compenser l'insuffisance des lipases pancréatiques chez le nouveau-né. Il est aussi composé d'une forte teneur en acides gras essentiels, en acide arachidonique et en acide docosahexaénoïque. Ces homologues supérieurs de la série linoléique et  $\alpha$ -linoléique ont un rôle essentiel dans les fonctions rétiniennes et cérébrales. En comparaison avec le lait de vache (Tableau 7), la teneur en lipides est proche de celle du lait de vache. Cependant, le lait de vache est moins digestible que le LM (respectivement 60% contre 80% dans les premiers jours) et il est moins riche en cholestérol (respectivement 50 à 100 mg/L contre 200 à 300 mg/L). Or, le cholestérol permet le développement cérébral et pourrait réduire le risque d'hypercholestérolémie à l'âge adulte par sa répression de l'HMG-CoA réductase en période néonatale.

Les glucides (75 g/L) du LM sont constitués de lactose et d'oligosaccharides. Les oligosaccharides sont assimilés à des prébiotiques. Ils jouent un rôle important dans la protection du nourrisson vis-à-vis des infections en permettant la mise en place de son écosystème bactérien colique. Nous traiterons dans une autre partie le microbiote et les bienfaits des prébiotiques. Comparativement, le lait de vache a un taux de 45 à 50 g/L de glucides et se compose uniquement de lactose. (Tableau 7)

En ce qui concerne les sels minéraux, le LM en a une faible teneur (2,5 g/L). Ceci permet de limiter la déperdition hydrique chez le nourrisson qui a un rein immature incapable de concentrer les urines. Par ailleurs, le LM comporte des ligands permettant une meilleure absorption d'oligoéléments (fer, zinc). En comparaison, le lait de vache comporte 9 g/L de sels minéraux. (Tableau 7) La forte teneur en sels minéraux ajoutée à la fraction azotée non protéique est responsable d'une forte charge osmolaire rénale (308 mOsm/L) conduisant à une plus forte déperdition hydrique.

En comparaison au lait de vache (Tableau 7), on trouve également des facteurs non nutritionnels dans le LM. Par exemple, le LM comporte des facteurs de croissance ayant une action trophique sur les muqueuses intestinale et gastrique, des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ...) et anti-inflammatoires (IL-10, TGF $\beta$ ), des cellules immunocompétentes (Ly T, Ly B, PN, macrophages), des vitamines (vitamine A, D, E, C, K1, B1, B2, B5, B6, B8 B9, B12, PP), et des hormones (corticostéroïdes, thyroxine). Il contient également des prébiotiques tels que le 2'Fucosyllactose (2'FL) qui est un oligosaccharide.

La composition du LM varie selon le terme. Chez l'enfant né prématuré, le LM a une concentration plus élevée en protéines et en acides gras polyinsaturés.

Ce produit biologique a sa composition qui varie en fonction du moment de la tétée. Afin d'acquiescer la satiété, les concentrations en lipides et en protéines (notamment les micelles de caséine) augmentent au cours de la tétée du nourrisson. (177)

Tableau 7: Comparaison de la composition du LM et du lait de vache.(178)

Constituants	Lait maternel	Lait de vache
<b>Calories</b> (kcal/dL)	60 - 70	65 - 75
<b>Protéines</b> (g/dL)	0,8 - 1,2	3,0 - 3,7
Caséine (%)	40	80
Protéines solubles (%)	60	20
Azote non protéique (mg/dL)	40	30
<b>Lipides</b> (g/dL)	3 - 4	3,5 - 4
Acide linoléique (mg/dL)	350	90
Acide $\alpha$ -linoléique (mg/dL)	37	Traces
n-6/n-3	9,5	90
<b>Glucides</b> (totaux : g/dL)	7,5	4,5 - 5
Lactose (%)	85	100
Oligosaccharides (%)	15	–
<b>Minéraux</b> (totaux : mg/dL)	210	900
Sodium (mg/dL)	10 - 20	48
Chlore (mg/dL)	45	110
Calcium (mg/dL)	33	125
Phosphore (mg/dL)	15	90
Rapport calcium/phosphore	2	1,3
Magnésium (mg/dL)	3,5	12
Fer ( $\mu$ g/dL)	40 - 100	20 - 60
<b>Vitamines</b> (/dL)		
A (UI)	203	45
D (UI)	2 - 3	2 - 3
E (mg)	0,35	0,1
C (mg)	3,8	11
B <sub>1</sub> (mg)	0,18	0,44
B <sub>2</sub> (mg)	0,03	1,75
B <sub>6</sub> (mg)	0,06	0,51
B <sub>12</sub> ( $\mu$ g)	0,1	6,6
K <sub>1</sub> ( $\mu$ g)	0,2	17
Acide folique ( $\mu$ g)	5,2	37,7
Niacine (PP) ( $\mu$ g)	230	–
Acide pantothénique ( $\mu$ g)	260	–
Biotine ( $\mu$ g)	0,8	–
<b>Charge osmolaire rénale</b> (mOsm/dL)	9,3	30,8

### III.2.3. Les effets bénéfiques de l'allaitement

Le choix de l'alimentation du nourrisson par l'AM ou par un substitut du LM a des conséquences sur le développement du nourrisson, sur la santé de la mère et du nourrisson, et sur la relation mère-enfant.

Les bénéfices de l'allaitement découlent de la durée et de la fraction d'exclusivité de l'allaitement. Ils dépendent aussi des conditions économiques et de l'hygiène du pays dans lequel il est pratiqué. L'allaitement idéal est un AM exclusif sur les premiers mois de vie de l'enfant, avec des tétées à la demande et fréquentes, accompagné d'une diversification alimentaire appropriée. Selon l'OMS, l'allaitement exercé de manière idéale permettrait d'éviter plus d'un million de décès d'enfants chaque année. Ainsi, dans les pays précaires, l'AM permet de réduire la mortalité infantile en prévenant la dénutrition et en ayant un effet protecteur sur le nourrisson. Dans les pays industrialisés, chez l'enfant de moins de 6 mois, l'allaitement permet de réduire les risques d'infections bactériennes et virales, notamment les diarrhées aiguës, les entérocolites ulcéro-nécrosantes, les infections respiratoires et les otites aiguës.

Par ailleurs, l'AM procure un effet protecteur vis-à-vis de plusieurs pathologies et contribue à un bon développement cognitif. Il participe à prévenir l'asthme et l'eczéma chez les enfants à terrain atopique. Il contribue également à la réduction de maladies métaboliques telles que le diabète de types 1 et 2, le surpoids, l'obésité, l'hypercholestérolémie, l'hypertension. Il protège aussi de pathologies digestives comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou la maladie cœliaque. Il est également associé à une diminution du risque de mort subite du nourrisson.

De plus, l'AM a des répercussions sur la mère. D'une part, il favorise des interactions mère-enfant de bonne qualité et la création de liens affectifs. D'autre part, dans les premiers mois du postpartum, il permet une perte de poids plus rapides (environ 800g/ mois) et une diminution de la masse grasse. Il participe aussi à une diminution du risque de dépression postpartum, améliore l'estime de soi et le bien-être. Par ailleurs, l'AM a l'avantage de protéger la mère de certaines pathologies métaboliques tel que le diabète de type 2. Il est également associé à une diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause et de cancer de l'ovaire. (63,179)

### III.2.4. Allaitement et allergies

Bien que controversé, l'AM exclusif prolongé jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois du nourrisson est recommandé par l'OMS. Le LM procure une immunité passive au nourrisson par le biais des Ig maternelles et notamment les IgA. Au début de la vie du nourrisson, il permet de compenser le déficit physiologique en Ig. Les IgA ont deux rôles importants. D'une part, ils protègent les tissus intestinaux du nourrisson contre les infections bactériennes, parasitaires ou virales. D'autre part, les IgA améliorent la tolérance alimentaire du nourrisson et empêchent le développement d'allergies alimentaires. (32,180–183)

Le LM contient des facteurs tolérogènes (IL-10, TGF- $\beta$ ) et des allergènes alimentaires et environnementaux. Ainsi, l'allaitement permet d'exposer le nourrisson à de multiples protéines exogènes dérivés de l'alimentation de la mère. Ces allergènes sont présents à de moindres quantités par rapport à une alimentation directe. En effet, les allergènes consommés par la mère passent en quantité variable dans le LM. Ils sont présents dans le LM jusqu'à 15 jours après leur consommation. Ils permettent d'induire une tolérance orale par la présence conjointe avec les facteurs tolérogènes. Ceci permet de prévenir les allergies alimentaires. Comparativement, le nourrisson nourrit exclusivement au lait de vache ne recevra que des allergènes du lait de vache. (181,184)

De plus, l'AM participe à l'élaboration d'un MBT intestinal équilibré par la transmission de micro-organismes provenant : (185)

- du LM qui contient des prébiotiques (glycanes, composés glycoconjugués, et composés oligosaccharidiques) favorisant le développement de probiotiques tels que les *Bifidobacterium* sp et les *Lactobacillus*. Les probiotiques sont équipés d'enzymes capables de digérer les prébiotiques afin d'exploiter cette source d'énergie et permettre leur croissance quantitative dans l'intestin. Nous détaillerons ces notions dans un autre chapitre.
- de la flore cutanée de la mère par le contact direct avec la peau au cours de la tétée.

Enfin, le LM est composé de cytokines pro-inflammatoires, et de facteurs de croissances. L'EGF (Epidermal Growth Factor) est impliqué dans le développement et la maturation de la barrière intestinale. L'allaitement renforce donc la barrière intestinale et entraîne une diminution de sa perméabilité induisant une tolérance orale.

### III.2.5. Conseils du Pharmacien sur l'allaitement

Un des rôles du Pharmacien est de promouvoir l'allaitement. Il peut donner des conseils sur les bonnes pratiques de l'allaitement permettant de prévenir certaines complications douloureuses. Pour commencer nous allons rappeler le mécanisme physiologique de la lactation.

#### III.2.5.1. Physiologie de l'allaitement

Le développement des glandes mammaires s'effectue au cours des phases folliculaire et lutéale de nombreux cycles, sous la dépendance de l'exposition successive aux œstrogènes et à la progestérone. (5,186)

Au cours de la grossesse, le sein va subir des transformations lors de la mammogenèse et la lactogenèse.

La mammogénèse est le développement du parenchyme glandulaire. Elle a lieu lors du premier et deuxième trimestre de grossesse.

En fin de grossesse, les cellules glandulaires se différencient. C'est la lactogénèse qui se décompose en une phase colostrale et une phase lactée. L'objectif de cette transformation est la synthèse des éléments du LM.

La phase colostrale commence durant la grossesse et prend fin lors de la montée laiteuse vers le 2ème ou 3ème jour après l'accouchement. Pendant la grossesse, la progestérone a un effet inhibiteur sur la prolactine et empêche la production au niveau mammaire, de certains éléments protéiques du lactose. Par ailleurs, la progestérone, influençant la perméabilité des jonctions serrées, joue un rôle dans la sécrétion et la composition du colostrum (riche en eau, Ig et sels minéraux) dans les jours suivant l'accouchement. La fermeture des jonctions intercellulaires marque la fin de la phase colostrale et le début de la phase lactée.

La phase lactée commence après la délivrance ou naissance du nouveau-né. Elle se déroule par suite de la chute du taux des hormones placentaires (progestérone) qui stimule la sécrétion de prolactine. Cette hormone est responsable de la galactopoïèse. Le LM est produit dans les acini par les cellules sécrétrices de l'épithélium mammaire : les lactocytes. Il est ensuite stocké dans la lumière alvéolaire avant son éjection. Cette phase entraîne une augmentation du volume de LM produit, et une modification de sa composition. Les seins deviennent sensibles et tendus. L'aréole, sensible aux stimulations tactiles telle que la succion, déclenche la sécrétion de prolactine et d'ocytocine : les hormones de la lactation. L'ocytocine permet l'éjection du lait par les canaux galactophores en agissant sur les cellules myoépithéliales.

L'entretien de la lactation est assuré par les tétées grâce à un réflexe neuro-hormonal. Ce double réflexe part des terminaisons nerveuses du mamelon et entraîne un double pic sécrétoire de prolactine et d'ocytocine. (5,186,187)

### **III.2.5.2. Pratiques de l'allaitement**

La pratique de l'allaitement et ses avantages, est un sujet qui doit être abordé avec la mère et le père lors du dernier trimestre de grossesse. Le rôle des professionnels de santé et de l'entourage familial est essentiel.

Il est conseillé à la mère de privilégier le contact peau à peau avec son nouveau-né le plus tôt possible. Ce contact va encourager le processus d'attachement. Il va aussi contribuer au développement ultérieur du nouveau-né. Dans les premières heures de vie, le nouveau-né a une extrême vigilance. Il a aussi un réflexe de fuissement. Il est recommandé de mettre le nouveau-né au sein immédiatement après l'accouchement. Ce contact favorise l'acquisition correcte de la technique de succion au nouveau-né. Ceci joue aussi en faveur d'un allongement de la durée de l'allaitement. Cette première tétée a deux principaux avantages. Elle permet de donner au nouveau-né, du colostrum très riche en Ig. Elle favorise la montée

laiteuse. Aucun médicament ou régime ne peuvent influencer favorablement la sécrétion lactée. Il faut encourager la proximité mère-enfant 24h/24.

Par ailleurs, il est conseillé d'effectuer un allaitement souple, basé sur le comportement de l'enfant avec des horaires libres. Cet allaitement « à la demande » permet de stimuler la montée laiteuse et de limiter le risque d'engorgement. Il ne faut donc pas s'appuyer sur la courbe de poids. En général, au début, les tétées s'effectuent toutes les deux à trois heures puis elles sont espacées progressivement. Le délai entre deux tétées est de cinq heures maximums car au-delà il y a un risque d'hypoglycémie. Cet espacement est guidé par les besoins du nouveau-né.

La position d'allaitement de la mère et du nouveau-né est importante. Elle favorise une bonne lactation et permet d'éviter les crevasses. Par conséquent, elle contribue à une durée optimale de l'allaitement. La femme allaitante doit être installée confortablement lors des tétées. Elle peut être assise ou allongée. Elle doit donner les deux seins à chaque tétée. Le nouveau-né a son ventre contre elle, avec son visage face au sein en légère extension et son menton collé au sein. La bouche du bébé doit être grande ouverte et prendre l'aréole et pas seulement le mamelon.

Le Pharmacien peut également donner des conseils sur l'hygiène de vie que doit adopter la mère allaitante. Elle doit laver quotidiennement ses seins à l'eau et au savon. Elle doit protéger ses mamelons de la macération avec une compresse sèche. Elle doit boire abondamment, avoir une alimentation variée et riche en protéines et en calcium. Elle doit proscrire le tabac, l'alcool et les excitants (café et thé).

En attendant la période de la diversification alimentaire, la mère allaitante doit donner uniquement du LM, sauf en cas d'indications médicales. Elle ne doit donner aucun autre aliment, ni aucune autre boisson. Elle doit supplémenter son nouveau-né en vitamines K et D qui sont faiblement présents dans le LM. Ces apports complémentaires sont indispensables. La posologie de la vitamine K est d'une ampoule de 2 mg à la naissance, à renouveler entre le 4<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour, et à un mois. La posologie de la vitamine D est de 800 à 1000 UI/j jusqu'à 18 mois. Les nouveau-nés allaités de faible poids de naissance et les prématurés doivent bénéficier d'une supplémentation en fer vers trois mois.

Le LM doit être conservé dans des conditions précises. Il peut se conserver quatre heures à température ambiante, quarante-huit heures au réfrigérateur et quatre mois au congélateur. Le LM doit être congelé dès qu'il a été tiré. Il ne doit pas être congelé s'il a déjà été conservé au réfrigérateur. Le LM décongelé doit être consommé dans les vingt-quatre heures. Il ne doit jamais être recongelé. Il peut être transporté dans un sac isotherme pour assurer la continuité de la chaîne du froid. (188,189)

### III.2.5.3. Complications de l'allaitement

Les principales complications de l'allaitement sont l'insuffisance de lait, les crevasses, l'engorgement mammaire, la lymphangite et la candidose mammaire.

L'insuffisance de lait est souvent une perception inappropriée de la mère qui entraîne un arrêt injustifié de l'allaitement. Celle-ci est médicalement évoquée devant une stagnation pondérale. Elle est souvent due à une mauvaise pratique de l'allaitement (position et nombre de tétées faibles) et à une succion inefficace du nouveau-né. Plus rarement, elle peut aussi avoir une origine anatomique ou hormonale, responsable d'une incapacité à produire suffisamment de lait.

Pour pallier ce problème, l'entourage familial et les professionnels de santé doivent contribuer à restaurer la confiance de la mère dans ses capacités et ses compétences en apportant leur soutien psychologique et des conseils appropriés. (178,179,190)

L'engorgement mammaire apparaît le plus souvent vers le 3<sup>ème</sup> jour du post partum avec la montée laiteuse. Il s'agit d'un problème d'écoulement avec la mise en place de la lactogénèse et des canaux galactophores non fonctionnels. Cette complication peut aussi être due à des tétées qui sont sautées ou à un soutien-gorge trop serré. Cet engorgement se manifeste par des seins douloureux et tendus.

Pour traiter et prévenir cet engorgement, on préconise des compresses chaudes à appliquer sur la poitrine pour désengorger, des massages circulaires des seins avant les tétées, des pansements antiphlogistiques du type OSMOGEL®, de tirer régulièrement son lait, et de vider après chaque tétée le sein jusqu'à son assouplissement.

L'engorgement disparaît sous 48 heures mais peut évoluer en lymphangite s'il n'est pas pris en charge.(178,179,190)

La lymphangite ou mastite est une inflammation unilatérale du sein nécessitant une consultation médicale. Elle est associée à une fièvre élevée, une partie du sein rouge, chaude et douloureuse. Il est conseillé d'appliquer pendant une vingtaine de minute, de l'argile verte, sur la trainée érythémateuse, ou trois fois par jour du NIFLUGEL® (acide niflumique) après la tétée.

Négligée, la lymphangite peut évoluer en galactophorite : une infection nécessitant une antibiothérapie. En cas de lymphangite, le lait est non purulent et de couleur normale ; l'allaitement peut être poursuivi. En cas de galactophorite, le lait est mélangé à du pus ; l'allaitement au sein doit être suspendu jusqu'à guérison.

La galactophorite doit être rapidement prise en charge car elle peut se compliquer en abcès du sein nécessitant une opération chirurgicale.(178,179,190)

Une autre complication fréquente est l'apparition de crevasses sur le mamelon. Il s'agit de fissure cutanée semblable à une gerçure avec la présence d'érosions superficielles. La tétée devient douloureuse. Elles sont souvent la conséquence d'une mauvaise technique d'allaitement ou d'une mauvaise utilisation de coussinets d'allaitements.

Pour remédier à cette complication, les modalités pratiques de l'allaitement doivent être réexpliquées. Par ailleurs, un coussinet protecteur, ou un bout de sein anatomique peuvent être utilisés pendant la tétée. En cas de douleur importante, l'application sur l'aréole d'un glaçon avant la tétée, peut soulager. On peut aussi appliquer sur le mamelon et l'aréole des crèmes cicatrisantes à base de lanoline purifiée telles que le PURELAN®, ou le LANSINOH®. Le MELECTIS® peut aussi être utilisé pour ses vertus cicatrisantes et antibactériennes. (178,179,190)

La candidose mammaire ou muguet est également une complication de l'allaitement. Le mamelon est douloureux avec des croûtes. Il s'agit d'une infection fongique à *Candida* qu'il faut traiter par antifongique. L'allaitement reste possible lors du traitement car cela permet de traiter en même temps le muguet buccal du nouveau-né.

Pour traiter cette candidose, il faut nettoyer les seins au bicarbonate après chaque tétée. On applique ensuite un antifongique imidazolé, sur le mamelon, trois fois par jour, comme du DAKTARIN® (miconazole) gel buccal après les tétées, sur 10 jours. En parallèle, il est nécessaire d'effectuer une stérilisation de tous les accessoires en contact avec la bouche du bébé (bouts de sein anatomique, sucette...). En cas d'échec de ce traitement, le Pharmacien redirige la patiente vers un médecin afin d'ajouter un traitement par voie orale comme du FUNGIZONE® (amphotéricine B). (178,179,190)

### III.3. Diversification alimentaire et allergies

L'alimentation de son enfant est de plus en plus une source d'angoisse. De la naissance au 4ème – 6ème mois de l'enfant, on recommande une alimentation uniquement basée sur du LM ou 1er âge.

L'OMS définit la DA comme l'introduction des aliments solides (autre que le lait) dans l'alimentation du nourrisson, aboutissant à une alimentation familiale vers l'âge de 1 à 2 ans.

La DA de l'enfant se ferait entre son 4ème et son 6ème mois. C'est la « fenêtre d'opportunité » qui permet de limiter les risques allergiques, y compris chez les enfants qui ont un terrain atopique. En effet, hormis certains cas particuliers, l'enfant allergique doit être alimenté comme un nourrisson normal.

Cette étape importante est influencée par le milieu socioculturel et le milieu familial. Le Pharmacien peut apporter des conseils diététiques et des repères sur cette DA. Chaque enfant est différent. Il est nécessaire d'apprendre aux parents qu'il est important de respecter les rythmes des repas et les quantités alimentaires nécessaires à l'enfant, afin que les repas restent des moments de plaisir à partager en famille. (191,192)

### III.3.1. Age de la diversification : aspect physiologique

La DA devient possible à partir du 4<sup>ème</sup> mois du nouveau-né en raison de changements physiologiques permettant une métabolisation des aliments autre que du lait. Par exemple, vers cet âge-là, les fonctions rénales et digestives atteignent le degré de maturité requise ; la sécrétion d'amylase pancréatique devient significative ; et le MBT digestif s'enrichit et se développe considérablement. En effet, avant ses 4 mois, le nouveau-né a un équipement enzymatique digestif qui ne permet que de digérer les protéines, les lipides et les glucides du LM ou du lait infantile. Avant cet âge-là, il ne peut pas digérer de grandes quantités d'amidon. Par conséquent, tous ces changements physiologiques permettent une bonne digestion, et notamment des fibres alimentaires. Par ailleurs, les capacités rénales de concentration-dilution des urines sont limitées ; c'est pourquoi il faut être vigilant à l'apport sodé du régime alimentaire. (193,194)

Par ailleurs, la déglutition du nouveau-né évolue au cours de sa croissance. Elle se modifie au cours du temps par le développement organique et les apprentissages. A la naissance, les contraintes spatiales du carrefour aérodigestif (en rapport avec la déglutition liquide) sont supérieures aux contraintes de la vocalisation. En comparaison à chez l'adulte, le nouveau-né a un palais plus épais et droit. Il a aussi une mandibule plus petite. Sa langue, son os hyoïde et son larynx sont hauts. Tout ceci permet au nouveau-né d'effectuer le « sucking » qui est un mouvement de succion lui permettant d'extraire le lait et de le déglutir.

Ensuite, au cours du second trimestre de vie, il se déroule certaines modifications anatomiques évitant le phénomène de protusion. Le palais et la cavité ont leurs tailles qui augmentent. L'épiglotte se sépare du palais mou et le larynx descend. La mandibule se stabilise. Ces modifications aboutissent à une indépendance de la langue qui peut effectuer les mouvements linguaux de bas en haut. Ceci permet au nouveau-né d'effectuer le « sucking » et de passer à une alimentation pâteuse puis à l'ingestion de solides mous. Le nouveau-né devient capable de manipulation intrabuccale des aliments, tel que le malaxage, l'écrasement et le transport postérieur vers l'arrière de sa cavité buccale pour avaler. Ensuite, vers 12-18 mois, les compétences neurologiques dans la gestion buccal des aliments et l'apparition des dents donnent la possibilité au nouveau-né de consommer des aliments solides et de les mastiquer. (195)

### III.3.2. Recommandations actuelles

Les recommandations internationales du début des années 2000 suggéraient de retarder l'introduction des potentiels allergènes alimentaires, après les 12 mois du nourrisson à terrain atopique. Ces recommandations ont été établies sur l'hypothèse qu'une exposition précoce aux allergènes alimentaires pouvait augmenter le risque d'HS allergique à cause de l'immaturation et de la perméabilité de la fonction barrière de la muqueuse intestinale. Celles-ci ne sont désormais plus valables. Plusieurs études montrent que ces mesures ne sont pas efficaces dans la prévention des allergies alimentaires et causeraient même un effet inverse. (196)

Au cours de cette dernière décennie, les recherches menées dans le but de la prévention des allergies alimentaires se sont concentrées sur la période la plus propice à l'introduction des aliments autres que le LM ou le lait infantile dans le régime alimentaire de l'enfant. L'allergie est une perte ou une non-acquisition de tolérance vis-à-vis d'un allergène. Ces travaux prouvent qu'une introduction précoce des allergènes alimentaires aurait un impact positif dans la stratégie de prévention des allergies. Cette prévention précoce permettrait l'acquisition de la tolérance immunitaire. (197)

Par conséquent, le comité de nutrition de l'ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) et de l'Académie européenne d'allergologie ont établie de nouvelles recommandations. Il est actuellement recommandé d'effectuer une DA dans une fenêtre de tolérance, estimée entre le 4ème et 6ème mois du nourrisson quel que soit son terrain atopique. Cette diversification doit introduire également les aliments les plus allergisants tel que l'arachide, l'œuf, le poisson, les fruits à coque...(4,193,198,199)

### **III.3.3. Base de la diversification alimentaire**

Souvent remis en question, le début de la DA se situe actuellement entre les 4 et 6 mois du nouveau-né. Il y a deux méthodes pour commencer cette diversification. Il est possible d'utiliser directement la cuillère, ou de mélanger deux cuillères à café de légumes mixés dans le biberon et augmenter progressivement les quantités avant de passer à la cuillère. Lors du passage à la cuillère, le nouveau-né passe sûrement à quatre repas par jour.

Lors de la DA, on conserve un apport de 700 mL de lait (LM ou lait de suite) par jour. Dans le cas de nouveau-né qui se lassent du lait, il est possible de donner des laitages infantiles industriels préparés avec du lait de suite (lait 2ème âge). A partir de 6 mois, il est possible de donner des yaourts natures au lait entier en petite quantité. Cependant, il faut éviter les petits suisses ou le fromage blanc qui sont trop riches en protéines. En ce qui concerne les nouveaux aliments, il est conseillé de les introduire un par un et en quantité progressivement croissante. Le respect de ce conseil est primordial surtout avec les aliments à fort potentiel allergisant tels que l'œuf, le poisson, les fruits à coque ou l'arachide. L'OMS recommande un intervalle de 2 à 3 jours entre l'introduction de deux nouveaux aliments allergéniques. Ceci permet de vérifier leur tolérance. (191,192)

Nous allons étudier dans cette partie l'introduction alimentaire de chaque catégorie d'aliments.

#### **III.3.3.1. Introduction des légumes et des fruits**

Les légumes sont à introduire avant les fruits. Dans un premier temps, il est recommandé d'en donner au nourrisson une fois par jour bien mélangés avec le lait dans le biberon ou à la cuillère. On commence avec des légumes faciles à digérer comme les haricots verts, les épinards, les courgettes, les carottes, le potiron, le blanc de poireau.

On évite de commencer par les légumes forts en goût comme le navet, le céleri ou le chou. Ensuite, on peut introduire la pomme de terre. Afin de développer le goût chez le nouveau-né, il est nécessaire de lui présenter une variété de légumes. Les légumes secs ne sont introduits qu'à partir de l'âge de 15 mois sous forme de purée en raison de leur fermentation colique importante. Par ailleurs, dans le but de prédigérer les fibres et de diminuer la fermentation colique chez le nouveau-né, il est conseillé de bien cuire et de mixer les légumes. Il est aussi préférable de donner des préparations maison réalisées avec des légumes frais ou surgelés, cuits à la vapeur, sans sel. Dans le cas de petits pots de légumes industriels, il faut être vigilant à leur teneur en nitrates et pesticides. Il n'est pas possible de donner des conserves de légumes en raison de leur teneur en sel et de l'immaturation rénale du nouveau-né. Il faut aussi éviter les fritures.

Après l'introduction de quelques légumes, les fruits sont introduits à l'alimentation sous forme de compote sans adjonction de sucre. Ensuite, vers les 10 – 12 mois du nourrisson, il est possible de lui donner des fruits frais bien mûrs et écrasés. (191)

### **III.3.3.2. Introduction de la catégorie viande/ poisson/ œuf.**

Jusqu'à ses 6 mois, le nouveau-né a ses besoins en fer, acides gras essentiels et zinc, couverts par l'AM. Au-delà de cet âge, celui-ci n'est plus suffisant. Pour pallier les carences, il est alors nécessaire d'introduire la catégorie viandes/ poissons/ œufs (VPO). Il est possible de donner tous les morceaux de viandes maigres (volaille, lapin...) et tous les poissons maigres et gras (riches en oméga 3) en quantité adaptée selon l'âge et selon les goûts. Le Tableau 8 suggère des quantités qui ne sont qu'indicatives. Il est uniquement primordial de s'assurer que la courbe de croissance staturopondérale et que la répartition des nutriments soient correctes. Par ailleurs, la consommation de poisson est recommandée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) à la fréquence de deux portions par semaine en diversifiant les lieux d'approvisionnement et les espèces à cause de la présence possible de métaux lourds ou de contaminants chimiques. Il est aussi recommandé de consommer un poisson gras par semaine tel que la sardine, le maquereau, le saumon, la truite, le flétan... Cependant, il est déconseillé de donner à l'enfant de moins de 3 ans, des poissons bio-accumulateurs trop riches en PCB (anguille, carpe, brème...), ou trop riches en méthylmercure (espadon, requin, lamproie...). Il est aussi déconseillé de donner du poisson pané, de la charcuterie ou des abats. Seul le jambon blanc dégraissé peut être consommé occasionnellement.

Ces aliments peuvent être utilisés frais ou surgelés pour élaborer les préparations maisons. Il est important de bien faire cuire la viande et le poisson pour éviter une intoxication par *E.Coli*.

En ce qui concerne l'introduction de l'œuf dur, il est conseillé de commencer par le jaune puis par le blanc. (191)

Tableau 8: Quantité de VPO en fonction de l'âge à titre indicatif.(191)

Age	Quantité (en g/jour)	Equivalence de la quantité
6-8 mois	10	2 cuillères à café
8-12 mois	20	4 cuillères à café ou 1/3 d'œuf
A 12 mois	30	¼ de steak haché ou ½ œuf
A 3 ans	50	½ steak ou 1 tranche de jambon ou 1 œuf

### III.3.3.3. Introduction des matières grasses

L'AM ou les préparations infantiles apportent environ 50% de l'énergie sous forme de lipides. Ainsi, afin d'obtenir les apports souhaités en acides gras essentiels, les matières grasses sont incorporées aux purées de légumes à partir des 6 mois du nourrisson. En raison de leur rapport équilibré en oméga 3 et 6, il est préférable d'utiliser de l'huile de colza, de noix, ou de soja. Il est aussi possible de proposer un mélange de 4 huiles, ou du beurre.

L'apport nutritionnel conseillé de lipides est de 45 – 50%. On recommande donc de ne mettre que deux cuillères à café de matières grasses par pot de légumes. (191)

### III.3.3.4. Introduction des produits céréaliers et du gluten

L'introduction du gluten dans la diète du nourrisson est une phase primordiale impactant la survenue de l'entéropathie par sensibilisation au gluten ou maladie cœliaque. Le gluten est présent dans plusieurs types de céréales telles que le blé, l'orge, le seigle ou l'avoine. La consommation d'avoine est dorénavant permise à une quantité d'environ 25 g/j chez l'enfant.(200)

Une étude menée par Akobeng et al, indique que l'introduction du gluten en quantité modérée et de manière croissante chez l'enfant bénéficiant encore d'un AM a un effet protecteur sur le développement de la maladie cœliaque. En effet, le nourrisson allaité artificiellement a plus de risque de développer cette maladie lors de l'introduction des céréales contenant du gluten. (201)

Par ailleurs, selon la théorie du « programming », l'introduction du gluten à certaines périodes de la vie du nouveau-né pourrait influencer le développement de cette maladie. Ainsi, cette nouvelle étape dans la DA doit être progressive et de préférence lorsque l'enfant est

encore allaité. Le comité de nutrition de l'ESPGHAN averti dans une étude de 2008 et de 2016, sur la prudence de l'introduction du gluten. Celle-ci doit être évitée avant les 4 mois et après les 7 mois du nourrisson. (202,203) Cependant, chez les enfants aux antécédents familiaux de maladie coéliqua, l'introduction différée du gluten retarde l'apparition de la maladie mais ne l'évite pas.

Par conséquent, les produits céréaliers sont à introduire entre 4 et 7 mois en raison du gluten qui est présent dans certaines céréales (blé, orge, avoine, seigle). Ce sont tous les aliments à base de farine de blé : pain, pâtes, semoule, biscuits...

Les céréales infantiles sont majoritairement à base de riz. Elles ont des goûts différents (cacao, biscuit, vanille...). L'introduction de ces produits a deux intérêts. Elle permet l'introduction du gluten de manière conforme aux recommandations de l'ESPGHAN et l'augmentation de la densité énergétique des biberons. Le nourrisson peut alors satisfaire ses besoins énergétiques en consommant un faible volume de lait. Ainsi, on comprend qu'il n'y a pas d'intérêt à introduire ces céréales chez un nourrisson à la croissance staturo-pondérale normale de moins de 4 mois. (191)

Les produits céréaliers solides durs (pain, biscuits) nécessitent l'apparition des premières dents pour être consommés. Le pain peut être introduit à partir des 12 mois de l'enfant et les biscuits à partir des 18 mois. Ces aliments doivent être consommés uniquement en présence d'un adulte à cause du risque de fausses routes.(191)

### **III.3.3.5. Les produits laitiers**

Il faut être vigilant sur la consommation de lait du nourrisson en fonction de son âge. Il est nécessaire de maintenir une quantité adéquate de lait afin d'éviter une carence en fer, en acide gras essentiel ou en calcium. Les préparations infantiles sont les laits pour nourrissons et les laits de suite. Les experts conseillent leur consommation pour prévenir ces éventuelles carences (à l'exception de la vitamine D). Ainsi, les laits de croissance sont à privilégier plutôt que le lait de vache, même chez le nourrisson âgé de 12 mois. D'une part, les laits de croissance contiennent plusieurs vitamines (vitamines E, C, B9 et B12) et moins de protéines que le lait de vache. D'autre part, le lait de vache ne permet pas de couvrir les besoins en fer.(192)

Par ailleurs, les enfants de moins de 3 ans ne doivent pas consommer de laits non bovins ou de jus végétaux (avoine, soja, amande...) en substitut des préparations infantiles. Ces aliments ne permettent pas de couvrir les besoins des jeunes enfants et risquent de leur entraîner des carences nutritionnelles responsables d'un retard de développement et/ou de croissance.(204)

Les fromages, petits suisses et fromages blancs sont introduits en petite quantité dans l'alimentation du nourrisson à partir de 10-12 mois. Il est recommandé de préférer les fromages fondus, les fromages pasteurisés sans la croûte, ou les pâtes pressées cuites (comté, emmental, beaufort...). A partir de 3 ans, l'enfant peut consommer des fromages au lait cru.

Ils sont contre-indiqués avant cet âge-là en raison du risque de Sd hémolytique et urémique entraîné par les bactéries entéro-invasives qui peuvent être présentes dans ces fromages. (191)

### **III.3.3.6. Les boissons**

La seule boisson du nourrisson doit être l'eau. Cette boisson est proposée au moment des repas. Les biberons de lait pour nourrisson ou lait de suite, sont préparés avec de l'eau faiblement minéralisée. Ainsi, cet apport hydrique est majoritairement apporté dans les biberons de lait. Hormis en cas de fortes chaleurs, il ne faut pas forcer un nourrisson de moins de 12 mois à boire en dehors des repas.

Les boissons sucrées (jus de fruits, sirop, soda...) n'ont aucun intérêt nutritionnel. Leur consommation est déconseillée. (191)

### **III.3.3.7. Introduction des produits sucrés**

La consommation raisonnable de produits sucrés n'a pas d'effets délétères sur la santé. Il est donc possible d'ajouter du sucre dans les produits laitiers du nourrisson. Cependant, les produits sucrés n'ont pas d'intérêt nutritionnel et ne sont pas nécessaires à l'alimentation du nourrisson de moins d'1 an. Ils risquent d'entraîner des caries et de favoriser un déséquilibre nutritionnel en diminuant la consommation des autres aliments.

Il est déconseillé de donner du miel à un nourrisson en raison du risque de toxines botuliques. (205,206)

### **III.3.4. Impact de la diversification alimentaire**

L'âge du début de la DA était un sujet souvent controversé. Ceci était dû à une lacune de connaissances scientifiques. Il n'était pas possible, d'un point de vue nutritionnel aussi bien qu'immunitaire, de définir la période la plus propice à l'introduction d'aliments solides chez le nourrisson. Cependant, plusieurs études ont prouvé que l'âge du début de la diversification a un impact sur le développement des allergies. Il y a quelques années, dans le but de prévenir les allergies, il était recommandé de retarder l'introduction d'aliments allergènes chez les nourrissons à haut risque d'allergie. Cependant, de nombreux chercheurs ont remarqué que l'augmentation des allergies alimentaires concordait avec l'introduction tardive des aliments allergisants. C'est ainsi que l'hypothèse du lien entre une diversification retardée et le développement d'allergies a été évoquée.

La révision des connaissances sur l'acquisition de la tolérance alimentaire a permis l'actualisation des pratiques de la DA. L'introduction précoce d'aliments usuels comme le lait de vache, l'œuf ou l'arachide diminuerait le risque d'allergies à ces aliments potentiellement allergisants. De nombreuses études montrent que cette introduction précoce favoriserait l'acquisition de tolérance alimentaire.(207–210)

Des travaux menés par Perkin et al, ont cherché un lien entre une introduction précoce d'allergènes alimentaires dans la DA du nourrisson allaité et la protection contre la survenue d'allergies alimentaires. Cette étude a été menée sur 1303 nourrissons exclusivement nourris au sein. Au hasard, il leur a été introduit précocement entre 3 et 6 mois, six aliments allergènes : œuf, lait de vache, poisson, arachide, sésame, blé. Ensuite, il a été étudié si une allergie à un ou plusieurs des six allergènes se développait entre 1 et 3 ans. Les résultats de cette analyse montrent que la prévalence de toutes les allergies alimentaires était significativement plus faible dans le groupe d'introduction précoce que dans le groupe d'introduction standard (2,4% vs 7,3%,  $p=0,01$ ). La prévalence de l'allergie aux arachides était plus faible dans le groupe d'introduction précoce que dans le groupe d'introduction standard (0% vs 2,5%,  $p=0,003$ ). Il en est de même pour l'allergie aux œufs (1,4% vs 5,5%,  $p=0,009$ ). Cependant, aucun effet significatif sur la réduction des allergies au poisson, lait, blé ou sésame n'a été rapporté. Ainsi, ces travaux suggèrent une « fenêtre d'opportunité » à la DA comprenant les aliments les plus allergisants entre 3 et 6 mois. Comme ces aliments doivent être introduit à une quantité suffisante, cette étude a permis de soulever une nouvelle question sur le lien entre l'introduction précoce d'allergènes alimentaires de manière dose-dépendante et la prévention de l'AA. (211)

Dans une étude menée par Koplin et al en 2010, il est suggéré que le moment d'introduction de l'œuf a un impact sur le développement d'AA chez les enfants à haut risque allergique comme chez ceux sans facteurs de risque. S'il est introduit précocement, entre 4 et 6 mois, cela aboutissait à une diminution du risque d'AA. S'il est introduit en différé, après 10 mois, cela aboutissait à une augmentation du risque d'AA. Par ailleurs, la présentation de l'œuf (dur, brouillé, poché...) fait varier le degré de tolérance. Dans cette étude regroupant 2589 nourrissons, la première exposition à l'œuf sous forme cuit a obtenu le risque allergique le plus faible (OR : 0,2 [0,06-0,71],  $p= 0,012$ ). Ceci a pour conclusion que l'œuf cuit introduit entre 4 et 6 mois pourrait prévenir le risque allergique à l'œuf. (212)

Par ailleurs, un mécanisme de tolérance rend non immunogènes les Ags alimentaires. Ce processus met en jeu des cellules T régulatrices immunosuppressives (Treg) telles que les Ly Treg induits à partir de cellules T conventionnelles à la périphérie. Dans un article, Kim et al ont montré que la tolérance orale à l'ovalbumine se développait par ce mécanisme lors de la prise orale d'ovalbumine.(213)

En 2017, dans un contexte d'augmentation des allergies alimentaires à l'œuf, Palmer et al ont cherché à définir le rôle préventif d'une consommation régulière de protéines d'œuf de 4 à 6 mois chez les nourrissons sans eczéma mais à risque héréditaire de pathologies allergiques. Il en découle aucune différence notable entre les pourcentages de nourrissons avec une allergie aux œufs à médiation IgE entre le groupe test ayant consommé de la poudre d'œuf entier (7,0%) et le groupe contrôle ayant consommé de la poudre de riz (10.3%) (risque relatif ajusté : 0,75, IC 95%, 0,48-1,17;  $P = 0,20$ ). Ainsi, il n'a été démontré aucune preuve de

certitude du rôle préventif de cette consommation précoce face à une allergie aux œufs à médiation IgE à l'âge de 12 mois. (214)

Par ailleurs, il a été observé des changements immunologiques dans l'étude menée par Palmer et al et celle menée par Tan et al. En effet, chez les nourrissons âgés de 12 mois, les taux d'IgG4 spécifiques aux protéines d'œuf étaient plus importants dans le groupe test des œufs. (215)

Ces différentes études montrent qu'au cours de ces dernières décennies, l'âge de l'introduction de l'œuf a longtemps été débattu. Il en résulte que ces études étayaient la justification de l'introduction de l'œuf sous forme cuite à l'âge de 6 à 8 mois.(216–219)

En ce qui concerne l'allergie aux PLV, une étude prospective prouve l'existence d'un lien entre l'exposition précoce aux PLV et la prévention de l'allergie médiée par les IgE aux PLV. Ces travaux réalisés par Katz et al sur 13 019 nourrissons concluent qu'une exposition précoce aux PLV serait en faveur d'une induction de tolérance. En effet, les résultats ont présenté une réduction du développement d'allergie médiée par les IgE aux PLV (0,05% vs 1,75%,  $p < 0,001$ ) chez les nourrissons ayant pris une préparation à base de protéine de lait de vache dans les 14 premiers jours par rapport à ceux qui ont commencé à en consommer entre l'âge de 3,5 mois et 6,5 mois. (220)

Une autre étude récente, menée par Sakihara et al au Japon, conforte cette idée. Elle montre que l'ingestion quotidienne de lait de vache à partir de 1 et 2 mois, en sus de l'allaitement au sein, serait une stratégie efficace dans la prévention du développement d'allergie au lait de vache.(221)

De nouvelles directives concernant le moment d'introduction des arachides ont été déterminées. Plusieurs preuves montrent qu'une introduction précoce de l'arachide entre 4 et 11 mois, serait une stratégie de prévention du développement de l'allergie aux arachides. Cet aliment doit être introduit après enquête allergologique (prick-test cutané) afin de sécuriser ce moment.

Du Toit et al se sont intéressés à cette question. Ils ont évalué l'impact de la consommation précoce et de l'évitement de l'arachide chez les nourrissons à haut risque d'allergie. Ces travaux ont été effectués sur 640 nourrissons, âgés de 4 à 11 mois, souffrant d'allergie à l'œuf ou d'eczéma sévère, et ayant un prick-test cutané  $< 4$  mm. Ils ont établi la proportion de nourrissons allergiques à l'arachide à 60 mois par un TPO. Les résultats de cette étude ont montré qu'une introduction précoce de l'arachide entraînait une réduction relative de 86,1% de la fréquence du développement de l'allergie à l'arachide chez les enfants de 5 ans à terrain atopique. Cette étude a également montré qu'une introduction précoce d'allergène pouvait moduler les réponses immunitaires et induire une tolérance. En effet, les niveaux d'Ac IgG et IgG4 spécifiques de l'arachide ont augmenté chez les nourrissons ayant introduit précocement les arachides. Les niveaux d'Ac IgEs aux arachides ont augmenté chez les nourrissons ayant évité leur consommation.(4,222,223)

La consommation de poisson dans la petite enfance aurait un rôle protecteur. Kull et al, ont montré dans une étude prospective incluant 4089 nourrissons qu'il existerait un lien entre une consommation régulière de poisson avant l'âge de 1 an et une diminution du risque de pathologies allergologiques à l'âge de 4 ans (OR = 0,76, 95%, IC 0,61-0,94). Cette étude a été accomplie à l'aide de questionnaires parentaux effectués à différents âges de leur nourrisson et d'un prélèvement sanguin pour l'analyse des IgEs aux poissons à l'âge de 4 ans.(224,225)

### III.4. Place des pré et probiotiques

#### III.4.1. Microbiote

##### III.4.1.1. Définition et composition

Le microbiote (MBT) ou flore commensale est un ensemble de micro-organismes comprenant essentiellement des bactéries mais aussi des archées, champignons, levures, virus. Il existe différents MBT en fonction de l'organe apprécié : cutané, vaginal, intestinal, respiratoire. Le MBT intestinal représente les micro-organismes présents dans l'écosystème digestif. Il est en symbiose avec l'hôte. (226) Le MBT est considéré comme un « organe ». Il interagit avec de nombreuses fonctions de l'organisme (nutritionnel, métabolique, immunologique, ...).

Constitué de la naissance à l'âge de trois ans, puis à l'âge adulte, chaque individu possède un MBT avec une diversité d'espèces qui lui est propre. La mère transmet son MBT à son enfant in utero et pendant l'accouchement. Le MBT intestinal du nouveau-né va dépendre de l'environnement à la naissance. Ainsi, le MBT d'un nouveau-né né par voie vaginale est différent de celui né par césarienne. Celui né par voie basse a son MBT intestinal composé de bactéries de la flore vaginale, alors que celui né par césarienne est composé de bactéries de l'environnement hospitalier et de la flore cutanée maternelle. Ensuite, le MBT co-évolue avec l'hôte (environnement, alimentation, traitement médicamenteux, conditions d'hygiène...) et s'enrichit dans les deux premières années de vie avant de se stabiliser à l'âge adulte.(227–229)

Le MBT intestinal comprend environ  $10^{14}$  bactéries répartis en trois principaux phyla bactériens : Actinobacteria, Bacteroidetes, et Firmicutes. Il comprend plusieurs genres bactériens dont les principaux sont les *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, et *Lactobacillus*. Ces espèces sont réparties de façon hétérogène en fonction des régions du tractus digestif, sous l'influence du pH et de la concentration en acides biliaires : plus le pH augmente et plus la concentration en acides biliaires diminue, plus la densité bactérienne augmente. Ainsi, le MBT intestinal a sa composition qui varie tout au long du tractus digestif, de la cavité orale au colon, mais aussi de la lumière aux muqueuses

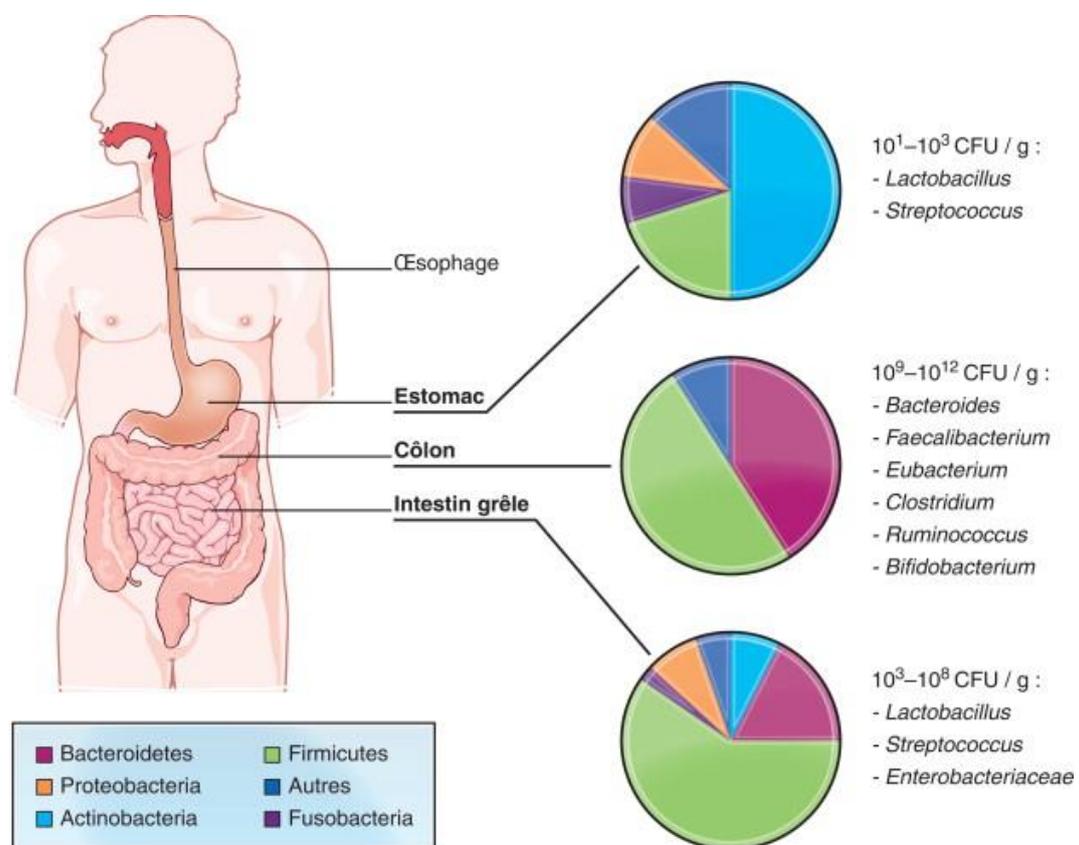
intestinales. Nous allons présenter les différentes régions du tractus digestif et leur composition bactérienne. (230,231) (Figure 24)

L'estomac a un pH acide aux alentours de 2. Les bactéries qui colonisent cette partie du tractus digestif sont des bactéries aérobies résistantes au milieu acide. On y trouve *Helicobacter pylori*, les *Lactobacillus* et les *Streptococcus*.

Du duodénum à l'iléon, le pH augmente et est aux alentours de 4 - 5. On y trouve principalement des *Lactobacillus* et des *Streptococcus*.

Puis de l'iléon au colon, on trouve *Actinomycinaea*, *Bacteroides*, *Clostridium* et *Streptococcus*.

Enfin, du côlon distal au rectum, les conditions sont favorables à une croissance de la densité bactérienne : le pH est neutre, et le milieu est en anaérobiose. Dans ce segment, on y trouve des *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* et *Eubacterium*. (228,232)



Modifié d'après Dave et al. Translational research 2012

Figure 21: Répartition bactérienne longitudinale dans le tractus digestif.(233)

Les *Bacteroides* et *Bifidobacterium* sont des bactéries fermenticides. Elles produisent des acides gras à chaînes courtes (pyruvate, l'acétate, propionate...) à la suite de la fermentation des fibres alimentaires. Par le biais de ces métabolites, ces bactéries ont plusieurs effets bénéfiques comme une action métabolique et nutritionnelle, anti-inflammatoire et un renforcement du système immunitaire et des barrières physiologiques. (234)

### III.4.1.2. Les fonctions du microbiote intestinal

Les micro-organismes du MBT intestinal contribuent à la santé et au bien-être de l'homme. (Figure 25) La flore intestinale a une fonction métabolique et nutritionnelle. Elle participe à la biosynthèse de vitamines (vitamine K, folate, biotine, riboflavine...). Elle joue un rôle dans la digestion des aliments (glycoprotéines, polysaccharides et glycosaminoglycanes) en mettant à disposition des nutriments. Elle fermente les fibres alimentaires en source d'énergie pour l'hôte (les acides gras à chaîne courte (AGCC)) et en gaz (dioxyde de carbone et hydrogène). Ces AGCC participent à l'activation de la néoglucogenèse intestinale (NGI) et jouent un rôle bénéfique anti-diabète et anti-obésité. L'expression des gènes de la NGI est activée par le butyrate. Les substrats de la NGI sont le succinate et le propionate. Le succinate est le précurseur du propionate. Il contribue aux bénéfices des fibres sur le contrôle glycémique et le poids corporel. Le propionate active l'expression des gènes de la NGI par le biais d'un circuit neuronal intestin-cerveau. Par ailleurs, ces AGCC constituent une source d'énergie indispensable au bon fonctionnement cellulaire des micro-organismes de la microflore. En effet, ces bactéries ont besoins de sources de carbones (substrats exogènes et endogènes) pour assurer leur croissance. Les substrats exogènes sont les résidus alimentaires non digérés (glucides et protéines) dans la partie supérieure du tractus digestif. Les principaux glucides non digérés sont les polysaccharides végétaux, l'amidon résistant à l'action de l'amylase pancréatique, les oligosaccharides et les oses (gommes, mucilages, fructo-oligosaccharides, inuline). Les substrats endogènes sont principalement les sécrétions endogènes des enzymes pancréatiques, les sécrétions biliaires, les mucines et les cellules épithéliales desquamées de l'intestin grêle.

Le MBT participe également au métabolisme de certains acides aminés essentiels et des sels biliaires. Il joue un rôle dans l'hydrolyse de carcinogènes alimentaires et des xénobiotiques.(232,235)

La microflore intestinale a aussi un rôle de protection vis-à-vis des agents infectieux en renforçant la barrière intestinale par un effet bactériostatique et, par la production de facteurs antimicrobiens. Les acides gras tel que l'acide lactique diminuent localement le pH et bloquent la prolifération bactérienne pathogène, tandis que les bactériocines tuent les bactéries pathogènes. De plus, les micro-organismes évitent la colonisation de la flore intestinale par les bactéries exogènes. Ils ont une action sur le déplacement des agents pathogènes et sur les jonctions serrées au niveau apicale. Ils agissent par compétition en consommant les nutriments nécessaires à la croissance bactériennes et en occupant les sites d'adhésion. Par ailleurs, le MBT stimule la production de mucus. Cette substance translucide agit comme une barrière physique entre la lumière et les cellules épithéliales du tractus digestif. Elle a une

activité anti-infectieuse par sa composition riche en IgA sécrétoires et en peptides antimicrobiens (lactoferrine, lysozyme...). (236,237)

Le système immunitaire a une fonction de défense immunitaire et de protection contre les micro-organismes pathogènes. Il a aussi une fonction de régulation permettant une induction de tolérance envers les allergènes alimentaires et la flore commensale du tractus digestif. Les bactéries commensales du MBT intestinal jouent un rôle dans l'acquisition et l'entretien d'une tolérance immunitaire. Le MBT est impliqué dans l'activation et la maturation du système immunitaire (cellulaire et humorale). Il joue un rôle dans le développement fonctionnel de l'intestin (GALT) en contrôlant la différenciation et la prolifération des cellules épithéliales intestinales. Le MBT va interagir avec les cellules épithéliales. Il module la réponse des DC. Il active la population lymphocytaire T. Il oriente la réponse immunitaire vers les réponses Ly T CD4+ auxiliaire Th1 (réponse cellulaire envers les micro-organismes pathogènes) ou Th2 (voie des allergies et réponse humorale envers les parasites extra-cellulaires). Il influence la réponse humorale lymphocytaire B productrice d'Ac (IgA sécrétoires). En cas de réponse immunitaire excessive vis-à-vis d'allergènes alimentaires, il peut se développer une intolérance digestive ou une réaction allergique.(238–240)

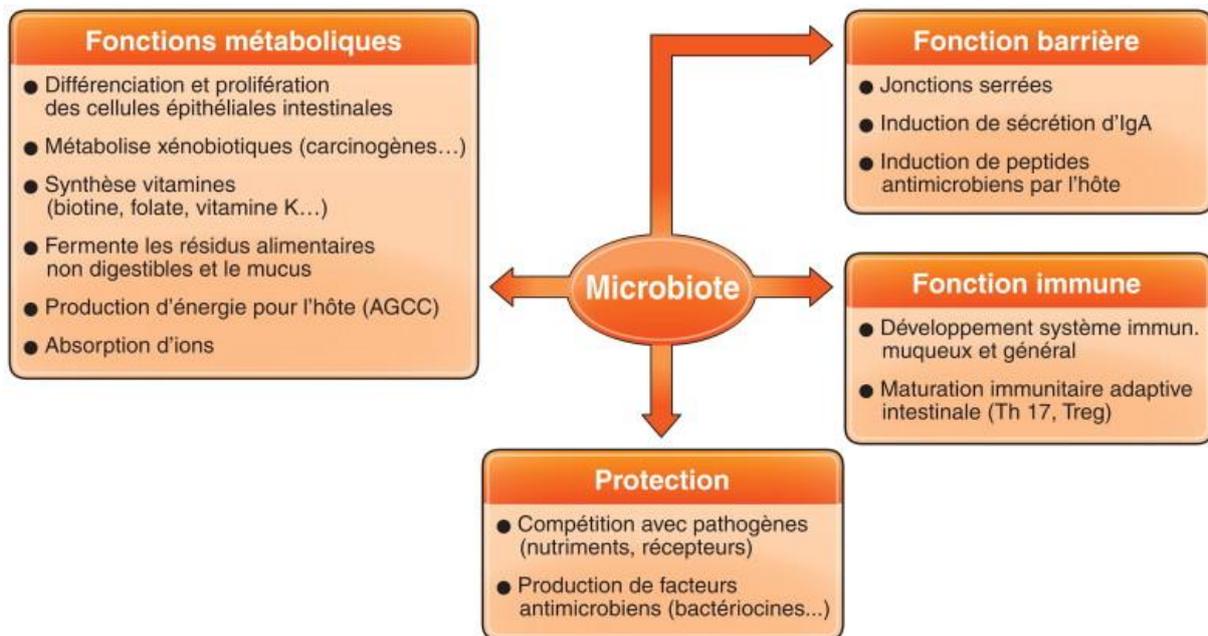


Figure 22: Les différentes fonctions du MBT digestif.(233)

### III.4.2. Implication du microbiote en allergologie

Dès la naissance, l'organisme interagit avec des micro-organismes rencontrés lors de l'accouchement, l'allaitement, l'alimentation ou dans le milieu extérieur... Ils vont conditionner la composition du MBT et donc définir le modèle de réponse du système immunitaire face aux allergènes. La régulation immuno-physiologique normale du tractus digestif repose sur la présence d'un MBT intestinal sain, c'est-à-dire équilibré et diversifié. Celui-ci est modifié de manière qualitative ou quantitative dans de nombreuses pathologies : maladies inflammatoires de l'intestin, cancer colorectal, obésité, allergies... Nous nous intéresserons uniquement à l'influence du MBT dans le développement de la pathologie allergique et à son implication dans l'acquisition de tolérance aux aliments. (241)

Les allergies sont la conséquence d'un dysfonctionnement du système immunitaire, des muqueuses et du MBT. Il est donc important de préserver l'homéostasie de ces systèmes afin de prévenir les allergies. Dans les pathologies allergiques, la flore digestive impacte l'équilibre du système immunitaire à plusieurs niveaux. Elle module le fonctionnement des DC impliquées dans le déclenchement des réactions des Ly T, par la production de TGF- $\beta$  et d'IL-10. Puis, elle influence l'induction de la tolérance en fonction de la différenciation Th1/ Th2 sous la dépendance des cellules T régulatrices. Les cellules Treg produisent un facteur de transcription ROR $\gamma$ T favorisant la régulation de l'immunité Th2. Dans la pathologie allergique, l'IL-4 et l'IL-5 sont augmentées, d'où une réponse Th2 augmentée avec une quantité plus élevée d'IgE et de molécules pro-inflammatoires. On rappelle que l'IL-4 est une cytokine qui induit la différenciation des Ly T naïfs (Th0) en Th2. L'IL-5 stimule la production de leucocytes éosinophiles, de Ly B et d'IgA. Ce sont deux cytokines de la voie Th2.(234,242)

L'alimentation, les conditions d'hygiène, les troubles digestifs et l'usage des antibiotiques ont un impact sur le MBT. Ce sont les causes extrinsèques d'une dysbiose (ou déséquilibre du MBT) en défaveur des Bifidobactéries et en faveur d'espèces comme les *Firmicutes*. Cette dysbiose aurait un impact négatif sur la quantité des acides gras à chaînes courtes qui induisent le développement des cellules T régulatrices. Par conséquent, il se produirait une réponse exagérée de l'immunité de type Th2. Par ailleurs, une flore microbienne équilibrée permettrait le passage à une réponse Th1 prédominante, avec une production d'IFN- $\gamma$  et d'IL-12. On en déduit que les bactéries commensales du MBT digestif auraient un rôle immunomodulateur dans le développement de l'HS allergique. Par conséquent, une diminution de la quantité ou de la variété des micro-organismes commensaux, favoriserait le développement de conditions allergiques.(243–245)

### III.4.3. Prébiotiques

#### III.4.3.1. Définition

Les prébiotiques sont définis comme étant des ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la croissance et/ou l'activité d'un nombre restreint d'espèces bactériennes susceptibles d'améliorer la physiologie et donc la santé de l'hôte.

Ce sont des fibres alimentaires fermentescibles, c'est à dire résistantes à la digestion. Un prébiotique ne doit pas être hydrolysé ou absorbé dans la partie supérieure du tractus digestif. Les plus communs sont des oligosaccharides comme les fructanes (inuline, oligofructoses), les galacto et transgalacto-oligosaccharides et la lactulose. Par exemple, l'oligofructose (une inuline de faible poids moléculaire) est présent dans les poireaux, l'oignon, l'ail, la betterave, le blé, la banane, la chicorée, l'orge, l'artichaut...

Actuellement, les prébiotiques sont considérés comme des compléments alimentaires non viables dont le rôle est de moduler le MBT dominant. Ils sont donc les substrats des probiotiques.(246–249)

#### III.4.3.2. Mécanisme d'action et effets bénéfiques

Le mécanisme d'action des prébiotiques n'est pas très bien élucidé. Certains servent de source alimentaire aux probiotiques et contribuent à leur multiplication et leur activité bénéfique pour l'hôte. Ceci permet d'augmenter la population de bactéries anaérobiques. Par exemple, les fructo-oligosaccharides ont un effet « bifidogène » en augmentant les concentrations fécales des *Bifidobactéries*. Ils exercent aussi un effet bénéfique dose-dépendant sur le transit gastro-intestinal en améliorant les ballonnements, les flatulences, et la consistance des selles.

D'autres prébiotiques jouent un rôle dans la micronutrition en participant à l'absorption du fer, du magnésium et du calcium, et en étant impliqué dans le métabolisme des lipides. Ainsi, les prébiotiques trouvent une indication dans les maladies cardiovasculaires en diminuant le taux de cholestérol. Ils participent aussi à la production de certains acides organiques (lactique) et AGCC. Ils permettent de réduire la concentration d'ammoniaque dans l'intestin.

Par ailleurs, les prébiotiques modulent différents mécanismes moléculaires et cellulaires des tissus de l'hôte. Les fructo-oligosaccharides ont des propriétés anti-inflammatoires. Ils réparent la muqueuse intestinale et régulent la perméabilité intestinale. Les mannane-oligosaccharides préviennent la colonisation et la multiplication de micro-organismes pathogènes en améliorent l'écosystème intestinal. Ils empêchent l'adhésion de bactéries pathogènes à l'épithélium intestinal. (231,247,250–253)

### III.4.3.3. Exemples de produits prébiotiques en officine

L'ANSES recommande de consommer quotidiennement 25g de prébiotiques ou de fibres par jour à travers son alimentation. L'ANSES évalue régulièrement à travers des études INCA, les consommations et les habitudes alimentaires de la population française. Actuellement, l'ANSES montre dans INCA 3 que les français consomment en moyenne 20g de fibres par jour.(254). Par ailleurs, la consommation quotidienne de fructo-oligosaccharides dans l'alimentation occidentale est de 1 à 15g. (255) Ceci est trop faible par rapport aux recommandations. Afin d'aider les Français à enrichir leur alimentation en fibres et en prébiotiques, les laboratoires PILEJE et NUTERGIA ont développé des compléments alimentaires à conseiller en officine. En voici quelques exemples : (Tableau 9)

Tableau 9: Prébiotiques couramment dispensés en officine.

Prébiotique	Composition	Indication	Posologie
BIOFILM®(256) PILEJE	Fibres solubles d'inuline de chicorée et de FOS.	- Situation d'alimentation déséquilibrée en fibres alimentaires.	1 sachet par jour à prendre au cours du repas, pendant 14 jours.
TRANSITBIANE®(257) PILEJE	Fibres insolubles (fibres d'avoine)  Fibres solubles (FOS, fibres de xanthane)	- Maintien du confort digestif et facilitation du transit.	1 à 2 sticks par jour avant le repas, pendant 7 à 15 jours.
ERGYPROTECT Plus®(258) NUTERGIA	Fibres et oligosaccharides de pomme, sarrasin fermenté, inuline de chicorée, peptides de caroube, L-glutamine, extrait de curcuma, raisin et camomille	- Digestion ralentie.  - Alimentation déséquilibrée en fibres.  - Dysbiose.	1 à 3 sachets par jour, à distance des repas.

### III.4.4. Les probiotiques

#### III.4.4.1. Définition

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants que l'on retrouve dans les produits laitiers fermentés, ou sous forme lyophilisée dans des compléments alimentaires ou des médicaments. Ils existent sous forme de souche pure ou de mélange de souches caractérisées.

Ces micro-organismes ont été définis officiellement par l’OMS et la FAO (Food and Agriculture Organisation) en 2001 de la manière suivante :

- Ils ne sont pas pathogènes.
- Ils exercent un effet bénéfique sur la santé de son hôte lorsqu’ils sont ingérés en quantité suffisante.
- Ils sont capables de proliférer au sein du tractus digestif.
- Ils contribuent à l’équilibre de la flore intestinale.
- Ils sont capables de survivre au cours du transit digestif. (249)

Les probiotiques sont essentiellement des bactéries à Gram positif : les bactéries lactiques. On y trouve aussi des levures et d’autres bactéries. (Tableau 10)

Tableau 10: Micro-organismes ayant la qualité de probiotique.(259)

Bactéries lactiques			Les levures	Les autres bactéries
Espèces de <i>Lactobacillus</i>	Espèces de <i>Bifidobacterium</i>	Les coques		
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Nissle 1917</i>
<i>L. brevis</i>	<i>B. animalis</i>	<i>E. faecalis</i>		
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>			
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>			
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Streptococcus lactis</i>		
<i>subsp. Bulgaris</i>	<i>B. lactis</i>	<i>S. thermophilus</i>		
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>			
<i>L. gasseri</i>				
<i>L. helveticus</i>		<i>Lactococcus lactis</i>		
<i>L. johnsonii</i>				
<i>L. lactis</i>				
<i>L. paracesei</i>				
<i>L. plantarum</i>				
<i>L. reuteri</i>				
<i>L. rhamnosus</i>				
<i>L. salivarius</i>				

Les souches probiotiques sont soumises à une nomenclature. La classification des probiotiques s'effectue en fonction :

- Du genre : désigné par l'initial en majuscule ou écrit en toute lettres en italique.
  - *Lactobacillus*
- De l'espèce : désigné en toute lettres en italique.
  - *Lactobacillus acidophilus*
- Et une désignation alphanumérique permettant l'identification de la souche.
  - *Lactobacillus acidophilus* LA 401

Cette identification est très importante car les propriétés conférées par un probiotique sont souche-dépendante. Les effets d'un probiotiques peuvent être différents même s'ils appartiennent au même genre et/ou à la même espèce.(248,250)

### III.4.4.2. Mécanisme d'action

Les probiotiques ont leur action qui varie en fonction de la souche concernée. Leur mécanisme d'action est complexe et pas entièrement compris.

D'une manière générale, les probiotiques préviennent les effets néfastes des dysbioses. Ils participent au maintien de l'homéostasie et au renforcement des défenses naturelles du MBT en stimulant les mécanismes immunitaires muqueux. (Figure 26)

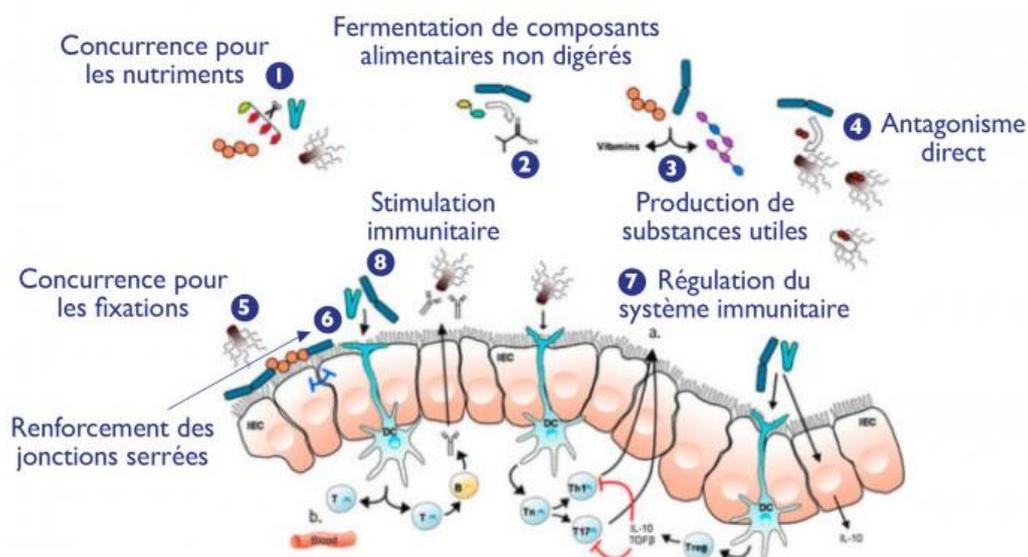


Figure 23: Mécanismes d'action des probiotiques.(241)

Les probiotiques ont une action sur la digestion et la motricité intestinale. Ils stimulent les enzymes digestives permettant une meilleure absorption intestinale de certaines molécules.

Ces micro-organismes ont aussi une activité immunomodulatrice. Ils influencent l'activité phagocytaire et stimulent la production d'IgA sécrétoires. Ils diminuent l'inflammation en modulant l'activité des cytokines. Ils jouent un rôle dans l'induction d'une tolérance aux Ags alimentaire.

Les probiotiques tendent à améliorer l'environnement intestinal. Ils ont une action antimicrobienne. Ils interagissent avec les micro-organismes commensaux de l'écosystème intestinal ou ceux potentiellement pathogènes par des signaux chimiques. D'une part, ils produisent des bactériocines qui sont des protéines possédant une activité antibiotique. Comme l'activité bactériostatique ou bactéricide d'une souche bactérienne se dirige contre des espèces taxonomiquement proches de celle-ci, alors elle aura majoritairement lieu contre des bactéries Gram positif. D'autre part, ils influencent les variations du pH intestinal en produisant des produits métaboliques tels que les AGCC. Ils acidifient le milieu afin de créer un environnement défavorable aux pathogènes. Ainsi, ils empêchent la croissance des bactéries acido-sensibles en inhibant leur activité enzymatique. Enfin, ils inhibent l'adhésion et la colonisation des muqueuses par les pathogènes par un mécanisme compétitif à la fixation aux récepteurs. Ce mécanisme est donc concentration-dépendante des probiotiques.

Les probiotiques exercent un rôle de barrière intestinale en agissant sur la synthèse et l'activation des défensines, et en augmentant la sécrétion de mucus. Par ailleurs, ils préservent l'intégralité de la barrière transépithéliale en agissant sur les jonctions serrées intercellulaires et les protéines du cytosquelette. Ils conduisent à une diminution de la perméabilité intestinale.(241,250,260–263)

#### **III.4.4.3. Effets bénéfiques**

Les probiotiques ont un intérêt thérapeutique dans de nombreux domaines : (264)

- Accompagnement d'un traitement antibiotique.
- Troubles digestifs et pathologies gastro-intestinale (Sd de l'intestin irritable, MICI, diarrhée, constipation, colopathie fonctionnelle...).
- Infections génito-urinaires : mycose, vaginose, infection urinaire.
- Allergies.
- Obésité.
- Maladies cardiovasculaires.
- Troubles psychiatriques (dépression, addictions).

Nous nous intéresserons uniquement au rôle bénéfique des probiotiques dans les pathologies allergiques.

#### III.4.4.4. Rôle dans la prévention du développement des allergies

Le mécanisme d'action des probiotiques dans la prévention de l'allergie est encore mal identifié. Ils permettent de limiter les symptômes allergiques. Quel que soit l'allergène en cause, le mécanisme immunologique est une HS à un allergène ayant comme conséquence une production accrue d'Ac spécifiques de type IgE par les Ly B. La tolérance est un mécanisme physiologique. Elle prévient et inhibe toute réaction envers les tissus sains de l'organisme. Lorsque le MBT est tolérant, il est apte à exercer une régulation négative des NF- $\kappa$ B et ainsi supprimer la réponse inflammatoire. L'induction de la tolérance aux allergènes passe par la composition du MBT. Les probiotiques ont fait leurs preuves dans la régulation à la baisse des réactions d'HS allergique. Ils procurent un apaisement de l'inflammation intestinale. Ils soutiennent la normalisation du fonctionnement de la muqueuse intestinale. Certains probiotiques agissent sur la polarisation lymphocytaire en stimulant la production d'IL-10 et d'IL-12 par les DC myéloïdes. Ils soutiennent principalement la maturation des Ly Th1. Cependant, en cas d'interaction avec un allergène, la microflore intestinale induit une réponse immunitaire de type Th2, responsable des affections allergiques. A noter qu'à la naissance, ce sont les Ly Th2 qui prédominent. De nombreuses études montrent que les enfants atopiques ont la composition de leur flore intestinale différente des enfants non-atopiques. Chez les enfants non-allergiques, on trouve le plus souvent dans la composition de leur MBT des bactéries lactiques et des *Bifidobactéries*. La supplémentation en probiotiques, tels que des bactéries lactiques, pourrait avoir un effet bénéfique dans la prévention primaire de l'allergie. Ces derniers vont moduler la réponse immunitaire. Ils entraînent une réponse régulatrice dans le GALT et le MBT, favorisant la différenciation du développement des cellules T régulatrices et permettant un switch Th1/Th2 en faveur des Th1. Par ailleurs, les probiotiques réduisent la sensibilisation allergique à un allergène donné en produisant des IgA circulants et sécrétoires. (262,265,266)

Chaque souche probiotique est unique et a des propriétés qui lui sont spécifiques. Actuellement, les recherches sont centrées sur les souches et les combinaisons de souches ayant un potentiel immunomodulateur.(267)

Une étude menée en 2020 par Björkander et al, a analysé le rôle de la présence d'espèce de lactobacilles intestinaux dans le développement d'allergie chez l'enfant. Ces bactéries atteignent leur colonisation maximale de l'intestin dans la petite enfance. Il a été montré que la présence de *L. rhamnosus*, *L. casei* et *L. paracasei* est liée à un effet anti-allergique par l'induction de l'immunité Th1 et par la sécrétion IFN- $\gamma$  et d'IL-12. Elles sont associées à des niveaux inférieurs de chimiokines plasmatiques allergiques (liées à Th2 : BCA-1 / CXCL13, MIP-3 $\alpha$  / CCL20 et MDC / CCL22). Ainsi, les lactobacilles intestinaux peuvent représenter une bonne maturation du système immunitaire et ont un rôle protecteur en diminuant la prévalence de l'allergie pendant l'enfance.(268)

Par ailleurs, plusieurs travaux ont étudié ces dernières années les effets bénéfiques immunologiques des probiotiques dans la prévention ou le traitement de l'allergie. Par exemple, Amdekar et al. ont mis en évidence le rôle anti-inflammatoire de *L. rhamnosus*, par sa capacité de régulation à la baisse des cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- $\alpha$ .(269) Weeler et al, eux ont montré que *L. acidophilus* est impliqué dans la diminution des éosinophiles et dans l'augmentation de l'IFN-  $\gamma$ .(270)

Plus concrètement, dans le début du tractus digestif, les probiotiques (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*) apportent, sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires, une lactase d'origine bactérienne libérée par lyse cellulaire. De plus, les probiotiques possèdent une perméase facilitant l'entrée du lactose dans la cellule bactérienne et son hydrolyse lactasique. (266,271)

En cas d'absence de la lactase, le lactose n'est pas assimilé et entraîne des troubles digestifs.

Ceci montre que les probiotiques contenant du *Streptococcus thermophilus* et du *Lactobacillus delbrueckii* ont un intérêt dans le traitement de l'intolérance au lactose en mimant l'action de l'enzyme absente (la lactase) qui permet la digestion des produits laitiers.

#### III.4.4.5. Exemples de produits probiotiques en officine

Les spécialités à base de probiotiques sont élaborées et commercialisées par de nombreux laboratoires. Le laboratoire pionnier des probiotiques est PILEJE. Nous allons détailler quelques exemples de compléments alimentaires probiotiques que l'on rencontre le plus fréquemment en officine. Tous les probiotiques sont à prendre à distance des repas, et des boissons chaudes.

Tableau 11: Probiotiques couramment dispensés en officine.

Probiotique	Composition	Indication	Posologie
BABYBIANE Starter®(272) PILEJE	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA702 <i>Bifidobacterium infantis</i> LA704	Supplémentation en souches probiotiques pour nourrissons de 0 à 2 ans nés par césarienne ou non allaités.	1 sachet par jour à diluer dans un biberon de 90 mL d'une boisson froide ou tiède. A prendre avant un repas.
LACTIBIANE Référence®(273) PILEJE	<i>Bifidobacterium longum</i> LA101 <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102 <i>Lactobacillus lactis</i> LA103 <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104 Dextrose Fructo-oligosaccharides de chicorée	Inconfort digestif Alternance entre diarrhée et constipation	1 gélule par jour ou 1 sachet par jour à prendre à distance des repas.

LACTIBIANE Tolérance®(274)  PILEJE	<i>Bifidobacterium lactis</i> LA303  <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201 <i>Lactobacillus plantarum</i> LA301  <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302  <i>Bifidobacterium</i> LA304  Inuline de chicorée	Intolérances digestives Diarrhée	1 gélule par jour à distance des repas.
ERGYPHILUS Confort®(275)  NUTERGIA	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 <i>Lactobacillus plantarum</i> LMG P-21201 <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 16603 <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892  Fructo-oligosaccharides Vitamine B3	Intolérances alimentaires	2 à 4 gélules à jeun
ERGYPHILUS Enfant®(276)  NUTERGIA	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM 24687  Fructo-oligosaccharides Vitamine D3	Développement du MBT chez l'enfant à terrain atopique	1 sachet par jour le matin à diluer dans l'eau
SYMBIOSIS Bifibaby®(277)  BIOCDEX	<i>B. breve</i> BR03 <i>B. breve</i> B632	Coliques du nourrisson	5 gouttes le matin pure ou mélangées dans l'alimentation
SYMBIOSIS Alflorex®(278)  BIOCDEX	<i>B. longum</i> 35624	Traitement du Sd de l'intestin irritable	1 gélule par jour

En officine, on trouve les probiotiques essentiellement sous forme de compléments alimentaires. Cependant ils existent aussi sous forme de médicaments comme le CARBOLEVURE® (*Saccharomyces cerevisiae* + Charbon activé) indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales (météorisme, diarrhée) à la posologie de 3 gélules par jour chez l'adulte. (279) D'autres médicaments probiotiques

(ULTRA-LEVURE® (*Saccharomyces boulardii*)), LACTEOL® (*Lactobacillus LB*)) existent mais ils sont indiqués dans le traitement d'appoint de la diarrhée.(280,281)

### III.5. Conseils généraux

Comme vu précédemment, le seul véritable traitement de l'AA est le régime d'éviction ciblé et personnalisé du ou des allergènes incriminé(s). Ceci impose une éducation du patient allergique et de son entourage. Le patient allergique doit être capable de gérer les situations alimentaires à risque de tous les jours, que ce soit à la maison, au travail, en voyage ou à l'école pour les enfants. Il doit avoir les compétences pour prévenir la survenue de réactions allergiques tout en maintenant un équilibre nutritionnel. Pour cela, le patient doit savoir décrypter les étiquettes de composition en ingrédients des denrées alimentaires.

Par ailleurs, dans le cas où un membre de la famille du patient cuisine avec un allergène interdit au patient, il est aussi nécessaire de penser à bien nettoyer tous les ustensiles de cuisine afin d'éviter toutes contaminations croisées lors de leur utilisation pour la cuisine d'un plat consommé par le patient allergique.

Dans ce chapitre, nous allons donc nous intéresser à l'étiquetage des denrées alimentaires, puis aux alternatives appropriées à l'éviction d'allergènes très connus, afin de maintenir un bon équilibre nutritionnel et éviter l'apparition de carences chez le patient.

#### III.5.1. Importance de l'étiquetage des denrées alimentaires

Le patient allergique doit effectuer systématiquement une lecture attentive de l'étiquette de chaque produit alimentaire acheté, qu'il soit nouveau ou déjà connu. Il est dépendant de la qualité, de la précision et de l'accessibilité de l'information de cet étiquetage. En cas de réaction allergique, le patient doit garder l'étiquette de l'aliment soupçonné d'avoir déclenché ces symptômes allergiques. Lorsque la vérification de l'étiquetage n'est pas possible en raison d'un repas pris à l'extérieur, le patient doit refuser tout plat dont la composition exacte n'est pas connue, ou pour lequel l'aliment interdit a été enlevé juste avant de le servir.

Nous allons présenter les règles d'information du consommateur allergique par l'étiquetage. (22,282)

L'étiquetage des produits pré-emballés sont réglementés par la Directive Européenne 2007/68/CE. On notifie donc au patient d'être d'autant plus vigilant sur la composition des denrées alimentaires lors de voyages dans les pays hors de l'Union européenne soumis à une législation différente.

Le règlement INCO (Information du consommateur) est appliqué depuis 2014 pour donner une meilleure information aux consommateurs sur les denrées alimentaires. Il harmonise, simplifie, et actualise l'étiquetage des denrées alimentaires commercialisées dans l'Union européenne.

Les ingrédients allergéniques sont mentionnés à l'article R. 112-16-1 du code de la consommation. L'obligation d'information concerne 14 ingrédients allergéniques et leurs produits dérivés tels que les produits pré-emballés, délivrés en restauration ou vendus en vrac. Ces ingrédients sont l'œuf, le lait, l'arachide, les fruits à coques, les céréales contenant du gluten, le lupin, le sésame, les crustacés, les poissons, les mollusques, le soja, le céleri, les sulfites et la moutarde. Cette liste doit être mise à jour régulièrement en s'appuyant sur des informations scientifiques et cliniques s'intéressant à l'émergence de nouveaux allergènes. (282)

Les règles d'étiquetage concernent uniquement les ingrédients volontairement utilisés par le fabricant dans l'élaboration des denrées alimentaires. Elle est obligatoire sur l'étiquette du produit. La liste des ingrédients se compose de l'énumération de tous les ingrédients ayant servi à l'élaboration de la denrée alimentaire dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale. Les allergènes doivent être mis en valeur par une impression différente permettant leur distinction du reste des ingrédients. Ils peuvent être écrit en toutes lettres en gras, souligné ou en italique. (282) (Figure 27)

Ingrédients : céréales 55,5% (farine de blé complet 31,4%, semoule de maïs), pâte à tartiner noisette cacao 18% (huiles de colza et de palme, sucre, noisettes 2,2%, maltodextrine, lait écrémé en poudre 1,2%, poudre de cacao maigre 1,2%, émulsifiant : lécithine de soja, arôme, antioxydant : Alpha-tocophérol (E 307)), dextrose, sucre, amidon de blé, huile de palme, sirop de glucose, sel, colorant : caramel (E 150c), correcteur d'acidité : phosphate trisodique, antioxydant : tocophérols. Vitamines (niacine, acide pantothénique, riboflavine (B2), vitamine B6, thiamine (B1), acide folique et vitamine (D) et minéraux (carbonate de calcium et fer).  
Peut contenir des traces d'arachides et fruits à coque.

- Exemple d'ingrédient
- Exemple de composition d'un ingrédient
- Exemple d'allergène (gras, souligné ou italique)
- Exemple d'additif
- Possibles contaminations croisées

Figure 24: Exemple d'une étiquette alimentaire respectant la réglementation INCO (283)

Les règles d'étiquetage ne concernent pas les ingrédients présents fortuitement par contamination croisée involontaire. Les sources de contamination sont variées : production, transport, espace de fabrication, ou site de distribution avec les produits vendus en vrac.

Par conséquent, parallèlement aux règles de déclaration obligatoire des allergènes, ont vu le jour des mentions d'étiquetage de précaution. Ces mentions se retrouvent sous les termes « peut contenir des traces de... », « produit pouvant contenir... », « susceptible de contenir des... » ou « produit fabriqué dans un atelier utilisant... » lorsqu'il n'est pas possible de maîtriser le risque de contamination fortuite. Les étiquetages de précaution ne sont pas encadrés par la législation et les règles d'application de cet étiquetage ne sont pas harmonisées entre tous les pays. Leur mention est basée sur le volontariat dans le but d'informer le consommateur allergique sur un potentiel risque d'avoir la présence d'un allergène. Cependant, ils sont source de confusion et d'incompréhension et peuvent entraver la qualité de vie des patients allergiques. Par conséquent, les risques de contamination croisée doivent être évalués par les industriels qui sont tenus de trouver des moyens pour les réduire. Ainsi l'étiquetage de précaution ne doit être utilisé qu'en dernier recours s'il n'est pas possible de maîtriser le risque de contamination fortuite. (284–286)

### III.5.2. Allergies croisées

L'allergène peut être présent sous différentes nominations ou sous forme cachée dans des préparations alimentaires de la vie courante. Par conséquent, il est nécessaire d'éduquer le patient à leur reconnaissance afin qu'il puisse faire la chasse aux allergènes. (Tableau 12) Par ailleurs, l'allergène alimentaire en question peut avoir des allergies croisées. L'allergie croisée se définit comme une réaction allergique vis-à-vis d'une substance ayant une structure chimique très proche de l'allergène connu. La substance ayant déclenché la réaction allergique n'a pas été responsable de la fabrication des Ac. Elle mime l'action de l'allergène connu en se fixant à sa place sur les IgE. Ceci explique la survenue de réaction allergique avec une substance malgré l'absence d'une primo-exposition sensibilisant l'organisme de l'individu à cette protéine. (Figure 28) (287,288)

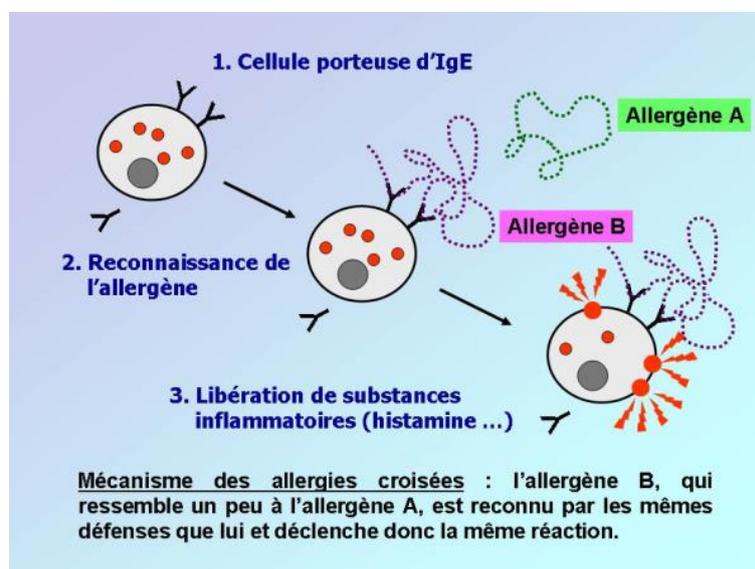


Figure 25: Mécanisme simplifié d'une allergie croisée. (289)

Le Sd allergie pollen – aliment est l’une des allergies croisées les plus connues. Les allergies croisées peuvent concerner des substances de même catégorie (deux aliments ou deux pollens) ou de catégories différentes (un pollen et un aliment). (Tableau 12) (63,288)

Tableau 12: Les différentes dénominations des allergènes en fonction de l'aliment allergisant et leurs allergies croisées. (288,290–292)

Allergène	Allergie croisée	Aliments interdits - Produits contenant la mention :
Arachide et fruits à coque	Lupin Soja Pois (petits pois, pois chiche) Fève Pollen de bouleau	Arachide, cacahuète, noix, noisette, pistache, amande, pignon, châtaigne, graisse végétale (sans précision supplémentaire), poudre de fruits secs (sans précision supplémentaire), aliments frits (sans précision supplémentaire).
Soja	Pollen de bouleau Pollen de graminées	Soja, tofu, miso, huiles à base de soja, graines de soja, tonyu, farine de soja, protéines de soja, lécithines de soja, huiles végétales, graisses végétales et lécithines sans autre précision.
Sésame	Arachides et fruits à coques Soja Moutarde Riz Kiwi Pavot	Sésame, graines de sésame, huile de sésame, pate halva
Ombellifères	Endives Laitues Tournesol Pollen d'armoise Pollen de Bétulacées (bouleau, charme, noisetier, aulne)	Carottes, Céleri, Epices (curry, cumin, coriandre, anis, aneth, cerfeuil, carvi), Fenouil, Panais, Persil
Moutarde	Pollen d'armoise Brassicacées Chou Radis Navet Rutabaga	Moutarde, graines de moutarde

Œuf de poule	Œuf de caille Œuf d'oie	Œuf, protéine d'œuf, blanc d'œuf, jaune d'œuf, ovalbumine, liant protéique, ovomucoïde, ovomucine, ovotransferine, lécithine d'œuf (E322), lysozyme (E 1105)
Lait de vache	Lait de chèvre Lait de brebis Lait de jument Lait d'ânesse Viande de bœuf	Lait, lactose, lactalbumine, protéine de lait, lactoprotéine, caséine, caséinate, protéines de lactosérum, beurre, crème, margarine, produits laitiers à base de lait de vache (fromage, petits suisses, fromage blanc, yaourt), lactis proteinum
Crustacés et mollusques	Acariens Escargots	Bigorneau, bourgot, calmar, conque, coque, corail crabe, crevette, crustacé, écrevisse, encornet, escargot, homard, huître, langouste, langoustine, mollusque, moule, oreille de mer, palourde, palourde américaine, patelle, pétoncle, pieuvre, tomalli

L'allergène peut être aussi présent dans les cosmétiques, les médicaments ou en suspension dans l'atmosphère. Les mesures d'éviction doivent être globales. Il est donc nécessaire d'éviter le contact par voie médicamenteuse, cutanée, ou aérienne. (293)

Le cas de l'allergie à l'œuf entraîne une réflexion autour de la vaccination contre certains virus. Le Pharmacien a acquis récemment la compétence de vaccination (grippe). Ceci nécessite donc une vigilance supplémentaire du Pharmacien en cas de vaccination d'un patient allergique à l'œuf. (Tableau 13) (294)

Tableau 13: Cas particulier de l'allergie à l'œuf et impact sur la vaccination.

Vaccin	Mode de fabrication	Conséquence du mode de fabrication	Précautions
- Grippe - Encéphalite à tique - Fièvre jaune - Rage	Culture sur œuf embryonné de poule	Contient des protéines de l'œuf	Surveillance et protocole d'administration peut être envisagé chez le patient ayant présenté une forme grave d'allergie à l'œuf (réaction anaphylactique)
ROR (rougeole, oreillons, rubéole)	Sur culture de fibroblastes d'embryons de poulet	Ø protéine d'œuf donc risque de réaction allergique faible	Sans précautions particulières

Par ailleurs, des produits cosmétiques sont vendus en officine. Le cas d'allergie à l'arachide et aux fruits à coque impose donc un contrôle attentif de l'étiquette du cosmétique comme les produits solaires, les crèmes, les shampoings, les huiles de bain, les savons corporels qui peuvent contenir de l'huile d'arachide ou de l'amande douce.

Ainsi, on comprend que pour le patient allergique, être toujours à l'affût de l'allergène est un véritable challenge. En officine, lors du conseil de produits cosmétiques ou de médicaments, le Pharmacien aide le patient allergique en jouant un rôle de contrôle des allergènes présents sur l'étiquette du produit. Il aide le patient à la lecture et à la compréhension des étiquettes.

### **III.5.3. Conseils au comptoir autour de l'ordonnance**

Lors de la délivrance de l'ordonnance, le Pharmacien d'officine a comme devoir de rappeler les posologies des médicaments et de donner des conseils au patient pour le bon usage des médicaments. D'une manière générale, l'emploi de la forme buvable est à privilégier chez l'enfant de moins de six ans.

En ce qui concerne les corticoïdes, des précautions sont à prendre chez les sportifs, car ces médicaments positivent les tests anti-dopage. Par ailleurs, en raison du risque de troubles du sommeil engendrés par les corticoïdes et afin de préserver la sécrétion physiologique de cortisol, le Pharmacien recommande la prise de ces médicaments le matin (vers 8h) au cours du petit déjeuner. On recommande de les prendre avec de la nourriture afin d'éviter des gastralgies.

Ensuite, des conseils dépendent de la voie d'administration. Lorsqu'ils sont administrés par voie inhalé, sous forme de comprimés orodispersibles ou sous forme de gouttes buvables, le Pharmacien doit recommander au patient de se rincer la bouche avec un verre d'eau après leur administration afin de limiter le risque d'apparition de candidose buccale ou d'une raucité de la voix. Si une mycose buccale survient, il est possible de conseiller au patient de faire des bains de bouche avec du bicarbonate de sodium. Lorsque les corticoïdes sont administrés en solution nasale, le Pharmacien doit prévenir le patient d'un risque de picotement dû à une irritation locale, d'épistaxis et de sécheresse nasale. Dans le cas de dermocorticoïdes, les troubles cutanés (atrophie cutanée et fragilité) peuvent être prévenus par l'utilisation de crèmes émoullientes riches à la suite de l'application de la crème médicamenteuse. Par ailleurs, il est recommandé d'utiliser un pain de savon sans savon ou une huile de bain afin d'éviter les toilettes agressives.

En ce qui concerne les anti-histaminiques, des précautions sont à prendre car leur principal effet indésirable est la sédation. Le Pharmacien doit donc prévenir le patient d'une possible baisse de la vigilance, et de troubles de la coordination motrice. Le patient devra donc être prudent s'il conduit ou s'il utilise des machines. On conseille de prendre ces médicaments en une prise unique par jour le soir.

En ce qui concerne les bronchodilatateurs, des conseils sont à donner sur l'utilisation du dispositif d'inhalation. Le Pharmacien doit s'assurer que le patient ait compris le mode de fonctionnement de ces dispositifs. Pour ceci, le Pharmacien doit expliquer le mode d'utilisation à l'aide d'un dispositif de démonstration. Le mode d'emploi de chaque dispositif d'inhalation est disponible en ligne sur la notice du médicament sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. Par exemple, le Salbutamol est le  $\beta$ 2-stimulant d'action courte présent dans la VENTOLINE®. (Figure 26)

<ul style="list-style-type: none"> <li>Retirer le capuchon de l'embout buccal en le pressant doucement de chaque côté.</li> <li>Vérifier l'absence de corps étrangers dans l'embout buccal.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Agiter l'inhalateur pour mélanger les composants présents dans la cartouche</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Expirer profondément en dehors de l'inhalateur afin de vider les poumons.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Serrer l'embout buccal entre les lèvres à l'entrée de la bouche avec le fond de la cartouche dirigé vers le haut.</li> <li>Inspirer lentement et profondément, en même temps que presser sur le bouton de la cartouche.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retirer l'embout buccal de la bouche. Retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes.</li> </ul>	

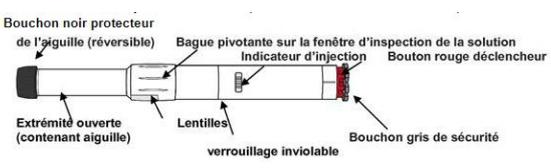
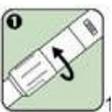
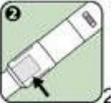
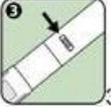
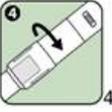
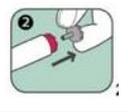
Figure 26: Mode d'emploi de la VENTOLINE®.(295)

Après avoir inhalé la poudre du  $\beta$ 2-stimulant, on peut conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau, afin de diminuer le risque d'une toux réflexe. Par ailleurs, devant une prescription associant un  $\beta$ 2-stimulant et un corticoïde par voie inhalée pris séparément, on conseille de prendre en premier le  $\beta$ 2-stimulant avant les corticoïdes dans le but d'optimiser l'efficacité du corticoïde en améliorant son passage sur le site actif par dilatation des bronches.

En ce qui concerne l'Omalizumab, le Pharmacien rappelle au patient que l'administration de ce médicament s'effectue uniquement par un professionnel de santé spécialisé par voie SC dans la région deltoïde du bras ou dans la cuisse.

En ce qui concerne l'adrénaline, le Pharmacien explique au patient que ces stylos auto-injecteur constituent le traitement d'urgence en cas HS allergiques IgE médiées. Le patient doit l'utiliser par la voie IM en effectuant une piqûre au niveau de la face antéro-latérale de la cuisse à travers les vêtements ou à même la peau. Le Pharmacien rappelle également au patient que la dose recommandée en IM est de 0,01 mg/kg, à renouveler si besoin toutes les cinq à dix minutes, sans dépasser 0,5 mg.

Afin que le patient sache employer correctement l'adrénaline, le Pharmacien d'officine doit lui expliquer l'étape de préparation et de déclenchement du dispositif ANAPEN®. (Figure 27) (150)

	
<b>Vérification du dispositif ANAPEN®</b>	
	Tourner la bague pour aligner les lentilles sur la fenêtre d'inspection de la solution
	Vérifier que la solution est claire et incolore par la fenêtre d'inspection
	S'assurer que le témoin d'injection n'est pas rouge
	Retourner la bague pivotante pour recouvrir les fenêtres d'inspection
<b>Utilisation du dispositif ANAPEN®</b>	
	Enlever le bouchon noir protecteur de l'aiguille
	Enlever le bouchon gris de sécurité du bouton rouge déclencheur

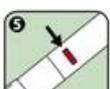
	<p>Appuyer l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) du dispositif sur la face externe de la cuisse.</p>
	<p>Appuyer sur le bouton rouge déclencheur de façon à entendre un « clic ». Maintenir en position pendant 10 secondes. Retirer lentement l'auto-injecteur de la cuisse puis masser légèrement le site d'injection.</p>
	<p>L'indicateur d'injection est passé au rouge : l'injection est terminée.</p>
	<p>Après l'injection, l'aiguille dépasse du dispositif. Pour la recouvrir, replacer la partie large du bouchon noir protecteur de l'aiguille en l'enclenchant sur l'extrémité ouverte du dispositif.</p>

Figure 27: Exemple de l'ANAPEN®.(296)

Lors de la délivrance de stylo d'adrénaline, le Pharmacien doit également rappeler au patient la nécessité d'appeler les secours dès l'injection IM du médicament et de rester sous surveillance d'une autre personne en cas d'anaphylaxie.

En ce qui concerne les stabilisateurs de membrane, les principaux conseils reposent sur la forme d'utilisation (collyre, spray nasal). Le cromoglycate de sodium sous forme de collyre risque d'entraîner une gêne passagère. Lorsque le chlorure de benzalkonium (conservateur) est utilisé, un jaunissement des lentilles de contact peut se produire. Le Pharmacien doit donc recommander au patient de retirer les lentilles avant l'application des collyres et attendre un quart d'heure avant de les remettre. (297) Par ailleurs, les sprays nasaux peuvent être responsable d'une irritation nasale et d'un épistaxis.

## Conclusion

---

L'HS est une réponse inappropriée du système immunitaire vis-à-vis d'une substance étrangère qui est un Ag. Ceci est à l'origine d'une rupture de tolérance. Il existe deux types d'HS : celles qui sont de nature allergique et celles qui ne le sont pas. L'AA est une HS allergique médiée par les IgE qui se développe sur un terrain atopique. Chez un individu, cette pathologie multifactorielle se manifeste lors d'une exposition à une protéine alimentaire de nature animale ou végétale à laquelle il a été au préalable sensibilisé.

Les aspects cliniques sont diversifiés. Ils vont des simples symptômes digestifs à l'anaphylaxie. Ils peuvent même s'exprimer sous la forme de symptômes cutanéomuqueux comme une dermatite atopique, ou sous la forme de symptômes respiratoires comme l'asthme.

Le Dgc de l'allergie doit être établi de manière rigoureuse et nécessite la réalisation d'examen spécialisés. Il est basé sur la concordance de l'histoire clinique et des manifestations symptomatiques d'allure allergique avec l'enquête alimentaire et les tests allergologiques (tests cutanés avec les prick-tests, tests de provocation et tests biologiques avec dosage des IgEs). Grâce aux progrès en biotechnologie, un Dgc allergologique moléculaire peut aussi être effectué afin de mieux comprendre les polysensibilisations et identifier précisément le statut allergique du patient (allergène spécifique et allergènes croisés). Par ailleurs, le développement des allergènes moléculaires identifie les marqueurs de gravité, renseigne sur l'évolution de la pathologie et permet également de mener des études épidémiologiques visant notamment à éclairer le lien entre les gènes et l'environnement.

La prise en charge de l'AA est difficile car cette dernière est imprévisible et est dose-dépendante. Pour commencer, par suite de la confirmation Dgc par le TPO, il est mis en place une éviction ciblée du ou des allergènes en cause. Ensuite, le traitement symptomatique repose sur l'utilisation des corticoïdes, des antihistaminiques, des bronchodilatateurs, des anti-IgE, de l'adrénaline et des stabilisateurs des mastocytes. Enfin, le patient allergique peut avoir recours à l'IT allergénique qui est le seul traitement curatif actuel de l'HS allergique de type I.

A l'heure actuelle, l'AA est un problème de santé publique majeur. D'une manière générale, la première conduite à tenir est donc de mettre en œuvre des mesures de prévention. La prévention commence dès la grossesse. Il a été démontré qu'une femme enceinte peut manger ce qu'elle veut y compris des aliments allergisants sans impacter le terrain atopique du fœtus. Cependant, l'éviction maximale du tabagisme actif et passif par la future mère est primordiale car ce facteur multiplie le risque au fœtus de développer une allergie au cours de sa vie. Ensuite, en période périnatale, il a été démontré le rôle bénéfique de l'allaitement par la richesse du LM en IgA, en facteurs tolérogènes (IL-10, TGF- $\beta$ ) et en prébiotiques (composés oligosaccharidiques). En effet, en fonction de la composition du MBT intestinal, un individu est plus ou moins à risque de survenue de réaction allergique. Afin d'éviter une dysbiose de celui-ci et de prévenir les pathologies atopiques, il est aussi possible d'agir sur la composition du MBT intestinal par une supplémentation en prébiotiques et probiotiques. Par ailleurs, il a été montré l'existence d'une fenêtre de tolérance estimée entre le 4ème et 6ème mois du nourrisson permettant la DA du nourrisson quel que soit son terrain atopique. Cette diversification doit notamment introduire les aliments les plus allergisants tel

que l'arachide, l'œuf, le poisson, les fruits à coque... Chez l'individu allergique, il est primordial d'éviter la survenue d'une réaction allergique. Ceci passe également par la mise en place de mesures de prévention comme l'acquisition des compétences nécessaires à la reconnaissance de la présence d'allergènes dans l'aliment, par le patient allergique menant une éviction alimentaire. Comme ce régime d'éviction peut s'avérer perturbant pour l'individu allergique, il a été mis en place une réglementation Européenne obligeant les industriels à mettre en évidence les allergènes présents dans leurs denrées alimentaires.

Comme nous avons pu le constater dans cette thèse, il est appréciable que le Pharmacien d'officine ait les connaissances nécessaires sur les allergies alimentaires. Comme le met en évidence l'article R.4235-11 du code de déontologie des Pharmaciens : « Les Pharmaciens ont le devoir d'actualiser leurs connaissances ». En effet, le Pharmacien est le professionnel de santé de première ligne, accessible dès que le patient en ressent le besoin. Il a un rôle important dans l'éducation pour la santé, et de la prévention à la bonne prise en charge des patients allergiques. Cependant, son rôle va bien au-delà de la dispensation des médicaments. A l'heure où notre profession est en pleine évolution, le Pharmacien doit être capable d'expliquer à son patient de façon précise et claire les traitements de l'AA et les mesures de prévention. Il doit aussi avoir les compétences de délivrer des conseils pharmaceutiques de qualité et appropriés. On rappelle que ces conseils ont des limites et qu'un autre rôle du Pharmacien est d'orienter le patient vers un autre professionnel de santé lorsque la situation le nécessite. (298,299)

## Références bibliographiques

---

1. Rancière F. - Épidémiologie des maladies allergiques : impact et facteurs de risques. Université Paris Descartes, Faculté de Pharmacie de Paris. avr 2019 :pp1-29.
2. Inserm - Allergies. [Internet]. 2016 [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies>
3. Service de la statistique et de la prospective - Allergies et intolérances alimentaires: tendances et enjeux pour l'action publique. Centre d'études et de prospective. Analyse; (130). [Internet]. 2018 [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: [https://agreste.agriculture.gouv.fr/agresteweb/download/publication/publie/Ana130/Analyse\\_1301811.pdf](https://agreste.agriculture.gouv.fr/agresteweb/download/publication/publie/Ana130/Analyse_1301811.pdf)
4. Comberiati P., Costagliola G., D'Elíos S., Peroni D. - Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction. Medicina (Kaunas), Jun 2019; 55(7) :pp323-336.
5. Pocock G., Richards C.D., Richards D.A., Richalet J.-P., Vandewalle H. - Physiologie humaine et physiopathologie: les fondements de la médecine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019 :pp408-428.
6. Dutau G. - Allergies alimentaires: symptômes, éléments du diagnostic et prise en charge. EMC - Endocrinologie-Nutrition. 2013 ; 10(4) [Article 10-386-A-10] :pp1-13.
7. Collège des enseignants de pneumologie (France) et Marquette C.H. - Pneumologie: référentiel pour la préparation de l'ECN. 2017. item 182.
8. Servettaz A .J., Lelièvre J.-D., Sibilia J., Club Rhumatismes et inflammation, Collège français des enseignants en rhumatologie. - Immunopathologie. 2018 :pp3-30.
9. Collège des Enseignants d'Immunologie (Assim). Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré : Tissu lymphoïde et sanguin : Immunopathologie et immuno-intervention. [Internet]. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013 [cité 13 août 2020]. pp3-134 p. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1723605>
10. Abbas AK. - Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009. pp21-42.
11. Vaubourdolle M., Porquet D. - Infectiologie. Le Moniteur internat. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013 :pp3-281.
12. Rouzair P, Evrard B. Tryptase et histamine. EMC - Biol Médicale. 2016;11, [Article 90-30-0004-A]:pp1-8.
13. Jamet A., Botturi K., Diquet B., Mollimard M. - Histamine : le rôle du médiateur. Rev Fr Allergol Immunol Clin. sept 2006 ;46(5) :pp474-479. [cité 17 août 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0335745706001936>
14. Vitte J., Bienvenu F. - Allergènes moléculaires, Elsevier Masson SAS, 2012; 7(3) [Article 90-30-0001-A] :pp1-8.
15. Karoui O., Leimgruber A., Spertini F. - Allergologie. Intérêts des allergènes recombinants dans la pratique de l'allergologie. Rev Med Suisse. 2013; 9 :pp22-27.

16. Zaslavsky J.M., Samady W., Jiang J., Warren C.M., Smith B.M., Gupta R.S. - Family History of Atopy in Food Allergy Development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Fev 2019; 143(2) SAB83. [cité 16 janv 2021]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674918320001>
17. Bellet-Fraysse E. - Les allergies alimentaires. (Cours du Diplôme Universitaire de Nutrition Humaine 2019, Limoges). 2019.
18. Lemale J. - Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires : SEIPA. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, Mai 2018; 31(2) :pp86-90.
19. CEDEF : Collège des enseignants en dermatologie de France - Item 114 – Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : Dermatite (ou eczéma) atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2008; 135(11) :ppF80–F87.
20. Kanny G. - Allergie alimentaire. *La revue du praticien*, 2007; 57(12) :pp1331-1338.
21. Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Morisset M. - Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007; 155p. (Abrégés).
22. Jarlot S. - *Traité de médecine AKOS*, 2013; 16(4) :pp1-6.
23. Dammak A., Guillet G. - Dermatite atopique de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. Avr 2011; 24(2) :pp84-102.
24. Nemni A., Grimfeld A., Just J. - L'allergie alimentaire chez l'enfant. 2006; (31) :pp2-7.
25. CIRIHA - Symptomatologie des allergies. [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.cirha.org/index.php/allergies-et-intolerances/gen/symptomatologie1>
26. Mathelier-Fusade P. - *Dermatologie Pratique*. Conduite à tenir face à une urticaire chronique spontanée, 2019. [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/008248-conduite-tenir-face-urticaire-chronique-spontanee>
27. CEDEF : Collège des enseignants en dermatologie de France - Item 114 – Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : urticaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2008; 135(11) :ppF71– F79.
28. Richard M.A., Grob J.J. - Urticaires de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. Fevr 2000; 13(1) :pp27-35.
29. Soria A., Francès C. - Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. Sept 2014; 35(9) :pp586-594.
30. Crochet J. - Angioedèmes histaminiques versus bradykiniques : mortalité par asphyxie. Thèse d'exercice. Grenoble. Faculté de Médecine de Grenoble, 2017.
31. CEDEF - Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*., June 2015; 142(S2) :pp145-166.
32. Just J., Beaudouin E., Deschildre A., Renaudin J-M. - Allergies alimentaires: Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques. Elsevier Health Sciences; 2017 :324p.
33. Dutau G. - *Allergologie*. Issy-les-Moulineaux, ed Masson, 2006; 267p.

34. Staumont D., Dermato Info. - « La Dermatite Atopique. », 2019. [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-dermatite-atopique>
35. Barbarot S., Aubert H., Bernier C., Stalder J.F. - Dermatite atopique. EMC Dermatologie. 2016 ;11(3) [Article 98-150-A-10] :pp1-20.
36. Fondation Eczéma - Mieux vivre l'eczéma. [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/atopic-dermatitis/francais/scorad.html>
37. Somogyi A. - item 183, ECN Le Tout-en-un, Elsevier-Masson, 2017.
38. Dutau G., Rancé F. - Épidémiologie de l'asthme et des allergies alimentaires. Revue Française d'Allergologie. Avr 2011; 51(3) :pp248-254.
39. Dubuisson C., Martin A. - Allergies alimentaires : Etat des lieux et propositions d'orientations. AFSSA, 2002 :104p.
40. Helleboid L. - Conduite à tenir : conjonctivites et kératoconjonctivites allergiques Treatment of allergic conjunctivitis and keratoconjunctivitis summary. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Janv 2004; 44(1) :pp71-75.
41. Percodani J., Doussau-Thuron S., Didier A. - Rhinite allergique chez l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. Août 2000; 13(5) :pp259-269.
42. ANSES - L'actualisation des données du rapport. Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations. [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2015SA0257.pdf>
43. Beaudouin E. - Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort : épidémiologie et aspects cliniques, Revue Française d'Allergologie, Avr 2010; 50(3) :pp184-187.
44. Gloaguen A., Cesareo E., Vaux J., Valdenaire G., Ganansia O., et al. (Les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A). - Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations. Sept 2016; 6(5) :pp342-364.
45. Bidat.E. - Anaphylaxie chez l'enfant, prise en charge. [Internet]. 2013 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.allergienet.com/anaphylaxie-chez-lenfant-prise-en-charge/>
46. Pouessel G., Deschildre A. - Anaphylaxie de l'enfant. Revue Française d'Allergologie. Déc 2017; 57(8) :pp558-566.
47. Abi Khalil M., Damak H. - Anaphylaxie et état de choc anaphylactique. Rev med Suisse, 2014; 10(438) :pp1511-1515.
48. Collège des enseignants de pneumologie (France) et Marquette C.H. - Pneumologie: référentiel pour la préparation de l'ECN. 2017. item 333.
49. Moneret-Vautrin D.A., Morisset M., Flabbee J., Beaudouin E., and Kanny G. - Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. Allergy 2005; 60 :pp443-451.
50. Sabouraud-Leclerc D., Bradatan E. - Allergies alimentaires sévères de l'enfant. Revue Française d'Allergologie. 2019 ;59(4) :pp350-358. [cité 30 nov 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877032019300119>

51. Dutau G. - Fréquent mais méconnu : le syndrome d'allergie orale à l'heure de l'allergie moléculaire. La lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Juin 2013; n°333 :5p.
52. Dutau G., Rancé F. - Revue française d'allergologie, syndrome des allergies induites par le baiser, 2006; 46(2) :pp80 -84.
53. GERDA - Progrès en Dermato-Allergologie. Tome XIII. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2007 :351p.
54. AFPRAL - Le diagnostic de l'allergie. [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://allergies.afpral.fr/allergie/decouvrir-les-allergies/diagnostic>
55. Rancé. F. - Diagnostic précoce de l'allergie Médecine & enfance. [Internet]. 2005 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.medecine-et-enfance.net/data/horsseries/depddpce1-10.pdf>
56. Lopes JP., Sicherer S. - Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment. Curr Opin Immunol. oct 2020;66:pp57-64.
57. Lefevre S., Gregori M., Astier C., Rougé P., Kanny G. - Allergies aux fruits. Revue Française d'Allergologie, Dec 2020; 60(8) :pp585-594. [cité 16 janv 2021]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187703202030395X>
58. AFSSA - PNNS Allergies Alimentaires: Connaissances, clinique et prévention. [Internet]. 2003 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/actions42\\_allergies.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/actions42_allergies.pdf)
59. Gruson E., Romon M. - Méthodologie des enquêtes alimentaires. Cah. Nutr. Diét. 2007; 42(5) :pp276-284.
60. Rancé F., Abbal M., Didier A. - Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Juin 2002; 42(4) :pp378-401.
61. Demoly P., Michel F.B., Bousquet J. - Mécanismes des tests cutanés. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Janv 1997; 37(7) :pp843-846.
62. EAACI - Global Atlas of Allergy. Cezmi Akdis. [Internet]. 2014 [cité 5 déc 2020]. Disponible sur:<http://webcast.eaaci.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=60228&channel=851>.
63. Benoist G., Bourrillon A., Delacourt C., Gras-Le Guen C. - Pédiatrie pour le praticien, 8ème édition Masson, 2021; pp497-536.
64. Leynaert B. - Lessons from the french part of European Community Respiratory Health Surveny (ECRHS). Allergy. clin. Immunol. Inter 1999; 11(6) :pp218-225.
65. Bourrain J.L. - Méthodologie des tests à lecture immédiate. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2009; 136(8) :pp661-667.
66. Rancé F. - Tests cutanés en allergie alimentaire : quelles techniques, quels extraits, quelle batterie ? Revue des maladies respiratoires. 2002; (19) :pp258-259.
67. Deruaz C.A., Feilitzen A., Leimgruber A., Bart P-A. - Spertini F. Tests cutanés en allergologie : si simple en apparence. Rev Med Suisse, 2005; 1(30313).

68. Bidat E. - Allergie alimentaire de l'enfant. Archives de Pédiatrie. Oct 2006;13(10) :pp1349-1353.
69. Darsow U., Ring J. - Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. Clin Exp Dermatol, oct2000; 25(7) :pp544-551.
70. Samochocki Z., Owczarek W., Zabielski S. - Can atopy patch tests with aeroallergens be an additional diagnostic criterion for atopic dermatitis? Eur J Dermatol 2006; 16 :pp151-154.
71. Taieb A. - When and how to perform allergy tests in children and adults with atopic dermatitis. Eur J Dermatol (2007); 17(4) :pp263-266.
72. Nosbaum A., Hennino A., Nicolas J.F., Bérard F. - Les tests épicutanés chez les patients atteints de dermatite atopique : les atopy patch tests. Revue Française d'Allergologie. Avr 2011; 51(3) :pp243-247.
73. Bidat E. - Bilan allergologique d'allergie alimentaire. Archives de Pédiatrie. 2009; 16(1) :pp65-72.
74. Bidat E. - Atopy patch test en allergie alimentaire. Revue Française d'allergologie. 2017; 57(3) :pp208-220.
75. Mathelier-Fusade P. - Les patch-tests et leur lecture. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Déc 1996 ; 36(8) :pp967-969.
76. Rancé F., Deschildre A., Dutau G. - Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Mars 2008; 48(2) :pp73-90.
77. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) - The American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology (JCAAI). [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/allergies/food-allergies>
78. Sampson H.A., Aceves S., Bock S.A., James J., Jones S., Lang D., et al. - Food allergy: a practice parameter update – 2014 J Allergy Clin Immunol 2014; 134 :pp1016-1025.
79. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie - Allergie et intolérance alimentaire chez l'adulte. [Internet]. 2013 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/allergie-et-intolerance-alimentaire-chez-ladulte/>
80. Nancey S., Moussata D., Roman S., et al. - L'allergie alimentaire et digestive chez l'adulte. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2005; 29(3) :pp255-265.
81. Menardo J.L., Bousquet J., Rodiere M, et al. - Skin test reactivity in infancy. J allergy Clin Immunol, 1985; 75(6) :pp646-651.
82. Perrin L.F. - Allergologie pratique, éditions Masson, 1998 (3ème édition). pp3-29; 35-59; 64-124; 132-133; 140-144; 148-160.
83. Raffard M., Partouche H. - Allergologie en pratique. EMC - Traité de médecine AKOS. Janv 2008; 3(1) :pp1-9.

84. Rancé F. - Diagnostic and therapeutic management of food allergies in children. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2006; 46(Suppl1) :ppS22-S26.
85. Kerschenlohr K., Darsow U., Burgdorf W.H., Ring J., Wollenberg A. - Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, Jul 2004; 4(4) :pp285-289.
86. Maintz L., Novak N. - Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol*. Aug 2007; 17(4) :pp267-283.
87. Deschildre A., Bonnel C., Thumerelle C, Santos C. - Quelles sont les indications d'un test de provocation oral ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. Avr 2007; 47(3) :pp190-192.
88. Lakhbab F-Z. - Progression des maladies allergiques : impact du mode de vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du pharmacien . Thèse d'exercice: Bordeaux. Faculté de Pharmacie de Bordeaux, 2017.
89. Bousquet P.J. et al. - Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Revue Française d'Allergologie*, 2007 ;47(4) :pp323-332.
90. Eigenmann P-A. - Quelle est la valeur diagnostique pour l'allergie alimentaire d'un test de provocation positif ? Le test de provocation est-il le reflet d'une réaction réelle ? *Revue Française d'Allergologie*. Avr 2009; 49(3) :pp286-287.
91. Rancé F. - Comment se passer du test de provocation par voie orale en cas d'allergie alimentaire ? *Revue Française d'Allergologie*, 2010; 50(3) :pp222-225.
92. Rancé F., Dutau G. - Les allergies alimentaires. Paris : Expansion Scientifique Française, 2004 :314p.
93. Santos C., Deschildre A., Paty E., et al. - Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2006; 46(7) :pp 659-669.
94. Rancé F., Bidat E. - Allergie alimentaire chez l'enfant. Paris : Médecine & Hygiène, 2001 :210p.
95. Schlienger J.L. - Nutrition clinique pratique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2011; 317p.
96. Gaussorgues R., Kerdranvat H. - Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. Mise au point 2010. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2010; 50(supplément2) :ppS55-S63.
97. Ronald K., Reinhard R. - Cheklits de Médecine Pédiatrie Tome I, Editions Maloine 2001; 49 :pp191-195.
98. HAS - Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. [Internet]. 2005 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_464884/fr/indications-du-dosage-des-ige-specifiques-dans-le-diagnostic-et-le-suivi-des-maladies-allergiques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_464884/fr/indications-du-dosage-des-ige-specifiques-dans-le-diagnostic-et-le-suivi-des-maladies-allergiques)
99. André F., André C., Cavagna S., et al. - Évaluation du RAST Fx5 dans le diagnostic de l'allergie alimentaire de l'adulte et de l'enfant, *Rev Fr Allergol*, 1992; 32(1) :pp11-15.
100. BIOMNIS - IgE spécifiques. [Internet]. 2013 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.euofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/IGE\\_SPECIFIQUES.pdf](https://www.euofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/IGE_SPECIFIQUES.pdf)

101. Sampson H.A., Ho D.G. - Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100 :pp444-451.
102. Bernon H. et al. - Evaluation du test VIDAS STALLERTROPH pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, Apr 2003; 18(2) :pp103-107.
103. S. Lee et al. - A new automated multiple allergen simultaneous test-chemiluminescent assay (MAST-CLA) using an AP720S analyzer. *Clinica Chimica Acta.* 2009; 402(1-2) :pp182-188.
104. Johansson S.G., Dannaeus A., Lilja G. - The relevance of anti-food antibodies for the diagnosis of food allergy. *Ann Allergy.* Dec 1984; 53(6Pt2) :pp665-672.
105. Comte-Perret S., Bart P.-A., Spertini F., Leimgruber A. - Mastocytose: Quand faut-il y penser? *Rev Med Suisse*, 2009; 5 :pp837-842.
106. Brabant S. - Tryptase sérique ou plasmatique. Institut d'Immunologie CHRU Lille, 2016. [Internet]. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: [http://biologiepathologie.chru-lille.fr/Flash\\_infos/Tryptase\\_et\\_choc\\_juillet\\_2016.pdf](http://biologiepathologie.chru-lille.fr/Flash_infos/Tryptase_et_choc_juillet_2016.pdf)
107. Rouzaire P., Evrard B. - Tryptase et histamine. *EMC – Biologie médicale* 2016; 11(3) [Article 90-30-0004-A] :pp1-8.
108. Schwartz L.B. - Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006; 26 :pp451-463.
109. Valdimarsson V.T., Sigurdardottir S.T., Skaftadottir I., et al. - Basophil Activation Test for Diagnosis of Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008; 121(2-Suppl 1) :S250p.
110. Viel S., Rouzaire P., Garnier L., Bienvenu J., Gomez S-AA., Bienvenu F. - Les tests cellulaires dans l'exploration biologique de l'allergie alimentaire : intérêt et limite. *Rev Fr Allergol.* Avr 2015; 55(3) :pp131-133.
111. Abuaf N., Rajoely B., Gaouar H., et al. - Contribution de la cytométrie de flux au diagnostic d'une allergie. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004; 44(1) :pp 37-44.
112. Moneret-Vautrin D.A., Sainte-Laudy J., Kanny G., Fremont S. - Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82 :pp33-40.
113. Rouzaire P., Bienvenu J. - Basophiles : tests d'activation. *EMC – Biologie médicale* 2013; 8(3) [Article 90-30-0003-A] :pp1-7.
114. Deblebs V., Lagarde C. - Mesure par cytométrie en flux d'activation in vitro des basophiles par des allergènes. *Revue Française des Laboratoires*, Fev 2005; 2005(370) :pp57-60.
115. Mercier V. - Apports et limites du diagnostic moléculaire dans la prise en charge des allergies alimentaires. *Revue française d'allergologie.* Oct 2012; 52(Suppl1) :ppS19-S26.
116. Deinhofer K., Sevcik H., Balic N., Harwanegg C., Hiller R., Rumpold H., et al. - Microarrayed allergens for IgE profiling. *Methods*, Mars 2004; 32(3) :pp249-254.

117. Bienvenu J., Rouzaire P., Bienvenu F. - Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Revue française d'allergologie*. 2011; 51(3) :pp186-191.
118. Lundberg M., Chen Z., Rihs H.P., Wrangsjö K. - Recombinant spiked allergen extract. *Allergy*. Aug 2001; 56(8) :pp794-795.
119. Morisset M. et al. - Intérêt des allergènes recombinants dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2008; 48 :pp242-245.
120. Sastre J. - Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40 :pp1442-1460.
121. Guez S. - L'allergie: une affection chronique qu'il est dangereux de négliger. [Internet]. 2004 [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.allergique.org/article2216.html>
122. Galera C., Demoly P. - Stratégies thérapeutiques dans l'allergie aux acariens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2013; 53 :ppS59-S64.
123. Kanny G., Moneret-Vautrin D.A., Flabbee J., et al. - Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2001; 108(1) :pp133-140.
124. Cantani A., Micera M. - Natural history of cow's milk allergy. An eight-year follow-up study in 115 atopic children. *Revue européenne des sciences médicales et pharmacologiques*, 2004; 8 :pp153-164.
125. Turcanu V., Maleki S.J., Lack G. - Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest* 2003; 111(7) :pp1065-1072.
126. Thijs J. et al. - New developments in biomarkers for atopic dermatitis. *J Clin Med*, Mars 2015; 4(3) :pp479-487.
127. Taillé C., Bourdin A., Garcia G. - Les biomarqueurs dans l'asthme. *Press Med*. 2016; 45(11) :pp1019-1029.
128. Berthélémy S. - Les allergies : mécanismes, symptomatologie et prise en charge. *Actualités pharmaceutiques*, Juin 2011; 50(507) :pp1-64.
129. Rancé F., Bidat E. - Les régimes d'éviction : pour qui, comment ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2006; 46(3) :pp221-226.
130. Santos C., Flammarion S., Thumerelle C., et al. - Les régimes d'éviction : indications et modalités. *Archives de Pédiatrie*, 2009; 16(6) :pp878-879.
131. Calder P.C., Krauss-Etschmann S., de Jong E.C., et al. - Early nutrition and immunity progress and perspectives. *British Journal of Nutrition*, 2006; 96(4) :pp774-790.
132. LE MONITEUR des Pharmacie.fr - Pourquoi Diprosone est-il un dermocorticoïde de classe II (activité forte) et Diprolène appartient-il à la classe I (activité très forte), alors que les deux spécialités contiennent le même principe actif, le dipropionate de bétaméthasone ? [Internet]. 2010 [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2861/pourquoi-diprosone-est-il-un-dermocorticoide-de-classe-ii-activite-forte-et-diprolene-appartient-il-a-la-classe-i-activite-tres-forte-alors-que-les-deux-specialites-contiennent-le-meme-principe-actif-le-di.html>

133. Global Initiative for Asthma - Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme. [Internet]. 2016 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf>
134. Klossek J.M., Serrano E., Dufour X. - Rhinites allergiques, rhinites inflammatoires. EMC-Oto-rhino-laryngologie, 2007 ;2(1) :pp1-12.
135. Les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A., Cesareo E., Vaux J., Valdenaire G., Ganansia O., et al. - Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations. Sept 2016;6(5):pp342-64.
136. Wong Yu, et al. - Food allergy: immune mechanism, diagnosis and immunotherapy. Nat Rev Immunol 2016; 16 :pp751-765.
137. Talbert M., Willoquet G., Gervais R. - Le guide pharmaco clinique. Rueil-Malmaison : Le moniteur des pharmacies - Wolters Kluwer France, 2011 :1606p.
138. VIDAL - Les médicaments de la BPCO. [Internet]. 2020 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/bpco/traitements.html>
139. Hotze M., et al. - Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. Allergy, Jan 2014; 69(1) :pp132-135.
140. Pradère P. et al. - Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10 ans d'utilisation ? Rev Mal Respir 2016; 33 :pp117-127.
141. VIDAL - Xolair 150 mg sol inj en seringue préremplie. [Internet]. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/xolair\\_150\\_mg\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-92490-pharmacocinetique.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/xolair_150_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-92490-pharmacocinetique.html)
142. Tordesillas L., Berin M.C., Sampson H.A. - Immunology of Food Allergy. Immunity. juill 2017;47(1):pp32-50.
143. Gasser P., Tarchevskaya S.S., Guntern P., Brigger D., Ruppli R., Zbären N., Kleinboelting S., Heusser C., Jardetzsky T.S., Eggel A. - The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. Nat Commun. 8 janv 2020;11(1):165p.
144. VIDAL - Dupixent 200 mg sol inj en seringue préremplie. [Internet]. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/dupixent\\_200\\_mg\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-201892-pharmacodynamie.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/dupixent_200_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-201892-pharmacodynamie.html)
145. Stein M.L., Collins M.H., Villanueva J.M., Kushner J.P., Putnam P.E., Buckmeier B.K., Filipovich A.H., Assa'ad A.H., Rothenberg M.E. - Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol, Déc 2006; 118(6) :pp1312-1319.
146. Straumann A., Conus S., Grzonka P., Kita H., Kephart G., Bussmann C., et al. - Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebocontrolled, double-blind trial. Gut, Jan 2010 ;59(1) :pp21-30.
147. Pineton de Chambrun G., Dufour G., Tassy B., Rivière B., Bouta N., Bismuth M., Panaro F., Funakoshi N., Ramos J., Valats J.C., Blanc P. - Diagnosis, Natural History and Treatment of Eosinophilic Enteritis: a Review. Curr Gastroenterol Rep, Jul 2018 ;20(8) :pp37-37.

148. GlaxoSmithKline Inc. - NUCALA. Monographie de produit avec renseignements destinés aux patients, mars 2020 :pp3-4. [cité 19 avr 2021]; Disponible sur: <https://ca.gsk.com/media/1319657/nucala.pdf>
149. Lamireau T., Enaud R. - Les nouvelles formes d'allergie alimentaire. Mises au point interactives - Allergologie pédiatrique. Réalités pédiatriques, déc 2020 ;(244) :4p. [cité 19 avr 2021]; Disponible sur: [https://jirp.info/wp-content/uploads/sites/3/2021/01/03\\_LAMIREAU\\_MISEAUPOINT.pdf](https://jirp.info/wp-content/uploads/sites/3/2021/01/03_LAMIREAU_MISEAUPOINT.pdf)
150. Rouelle C., Arion A., Prevost V. - Prise en charge et prévention de l'allergie au lait de vache : contribution du pharmacien d'officine. Ann Pharm Fr. mai 2017;75(3):pp236-244.
151. HAS - Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie. Messages clés à partir d'une recommandation de bonne pratique élaborée par un organisme public. [Internet]. 2013 [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie\\_document\\_de\\_travail\\_message\\_\\_cles.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie_document_de_travail_message__cles.pdf)
152. Mortemousque B. - Conjonctivites allergiques. EMC – Ophtalmologie 2013; 10(4) [Article 21-130-E-10] :pp1-11.
153. Paitraud D. - Déremboursement de spécialités de SMR insuffisant à compter du 1er décembre 2011. [Internet]. 2011 [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/1956-deremboursement\\_de\\_specialites\\_de\\_smr\\_insuffisant\\_a\\_compter\\_du\\_1er\\_decembre\\_2011.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/1956-deremboursement_de_specialites_de_smr_insuffisant_a_compter_du_1er_decembre_2011.html)
154. VIDAL - Intercron 100mg/5mL sol buv en ampoule. [Internet]. 2020 [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/intercron\\_100\\_mg\\_5\\_ml\\_sol\\_buv\\_en\\_ampoule-8889.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/intercron_100_mg_5_ml_sol_buv_en_ampoule-8889.html)
155. Têtu L., Didier A. - La trousse d'urgence en allergologie. Rev Fr Allergol Immunol Clin, 2007; 47 :pp32-35.
156. Morisset M., Moneret-Vautrin D.A., Guenard L., et al. - Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with milk allergy and 90 children with egg allergy. Allerg Immunol 2007; 39 :pp12-19.
157. Patriarca G., Nucera E., Pollastrini E., et al. - Oral specific desensitization in food-allergic children. Dig Dis Sci 2007; 52 :pp1662-72.
158. Saout MC. - Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient. [Internet]. 2008 [cité 28 avr 2021]. 165p. Disponible sur: <https://ipcem.org/img/ouvrages/Saout.pdf>
159. Moneret-Vautrin D.A. - Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques. Revue Française d'Allergologie, 2011; 51(3) :pp286-294.
160. Jarlot-Chevaux S. - Immunothérapie par voie orale : modalités suivant le phénotype d'allergie alimentaire. Revue Française d'Allergologie. Avr 2019; 59(3) :pp127-129.
161. Morisset M. - Immunothérapie orale et allergie alimentaires. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2011; 51 :pp295-300.

162. Niggemann B., Staden U., Rolinck-Werninghaus C., et al. - Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006; 61 :pp808-811.
163. Réfabert L. - Immunothérapies spécifiques: quelles voies d'administration pour quelles pathologies ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2015; 55 :pp202-203.
164. Jones S.M., et al. - State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol.* Feb 2014; 133(2) :pp318-323.
165. Palussière C. - Les vaccins issus de la biologie moléculaire : état des lieux. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2013; 53 :pp10-14.
166. Lair D., et al. - Utilisation des peptides dans l'immunothérapie spécifique : actualités et perspectives. *Rev Fr Allergol,* Nov 2013; 53(7) :pp591-597.
167. Casale T.B., Stokes J.R. - Immunotherapy: what lies beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(3) :pp612-619.
168. Hylander T. et al. - Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for polleninduced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol,* Fev 2013; 131(2) :pp412-420.
169. Castan L., Magnan A., Bouchaud G. - Chemokine receptors in allergic diseases. *Allergy, Wiley,* 2017; 72(5) :pp682-690.
170. Larsen J., et al. - Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug discovery today.* Jan 2016; 21(1) :pp26-37.
171. Robinson D.S. et al. - Tregs and allergic disease. *J. Clin. Invest.* 2004; 114 :pp1389-1397.
172. Skypala I.J., McKenzie R. - Nutritional Issues in Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* oct 2019;57(2):pp166-178.
173. Boutet A. - L'alimentation de la femme enceinte. Cours du Diplôme Universitaire de Nutrition Humaine 2019, Limoges.
174. Savage J.H., Matsui E.C., Wood R.A., Keet C.A. - Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* août 2012;130(2):pp453-460.
175. Rigourd V., Nicloux M., Hovanishian S., Giuséppi A., Hachem T., Assaf Z., et al. - Conseils pour l'allaitement maternel. *EMC - Pédiatrie* 2015; 10(1) [Article 4-002-H-05] :pp1-19.
176. DREES - Deux nouveaux-nés sur trois sont allaités à la naissance. *Etudes et Résultats,* 2016; n°958 :pp1-6.
177. Stahl B. - Human milk science: what makes human milk's composition ideal for infants? *Commun Pract* 2013; 86(8) :pp2.
178. Collège des enseignants de nutrition (France) - Nutrition. Item 32, Chapitre 5. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.

179. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie , Turck D., Vidailhet M., Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., et. al. - Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Arch Pediatr, 2013; 20 :pp29-48.
180. Labbok M.H., Clark D., Goldman A.S. - Breastfeeding : maintaining an irreplaceable immunological resource. Nat Rev Immunol. Juill 2004; 4(7) :pp565-572.
181. Macchiaverna P., Rekima A., Tulic M.K., Verhasslet V. - L'allaitement maternel peut-il prévenir les maladies allergiques par l'induction de tolérance orale ? Rev Fr Allergol. Nov 2012; 52(7) :pp489-495.
182. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie - Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/allaitement.pdf>
183. Feuillet-Dassonval C., Bidat E. - La prévention des maladies allergiques. [Internet]. 2016 [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.allergienet.com/prevention-maladies-allergiques/>
184. Mosconi E., Rekima A., Seitz-Polski B., Kanda A., Fleury S., Tissandie E., et al. - Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development. Mucosal Immunol. Sept 2010; 3(5) :pp461-74.
185. Hinde K., Lewis Z.T. - Mother's littlest helpers. Science. June 2015; 348(6242) :pp1427-1428.
186. Plu-Bureau G., Touraine P., Kuttenn F. - Sein et Hormone, Gynécologie, 2006, 1(1) :pp1-19.
187. Body G., Deffieux X., Deruelle P., Graesslin O., et al. (Conférence nationale des professeurs des universités-praticiens hospitaliers en gynécologie-obstétrique (France)) - Gynécologie, obstétrique. Elsevier-Masson. 2018. 768p.
188. Greer F.R. - Vitamin K in human milk. Still not enough. Acta Paediatr. 2004; 93 :pp449-452.
189. Henderson A. - Vitamin D and the breastfed infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005; 34 :pp367-372.
190. American Academy of Pediatrics - Section on Breastfeeding, Breastfeeding and the use of human milk, Pediatrics, 2012; 129 :pp827-841.
191. Boutet A. - La diversification alimentaire de l'enfant. Cours du Diplôme Universitaire de Nutrition Humaine 2019, Limoges.
192. Voisin Angélique - Nutrition de l'enfant. Cours du Diplôme Universitaire de Nutrition Humaine 2019, Limoges.
193. Fewtrell M. et al. - Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64(1) :pp119-132.
194. Ziegler E.E., and Fomon S.J. - Fluid intake, renal solute load, and water balance in infancy. J Pediatr 1971; 78 :pp561-568.

195. Marmouset F., Hammoudi K., Bobillier C., Morinière S. - Physiologie de la déglutition normale , Oto-rhino-laryngologie. 2015; 30(2) :pp1-12.
196. Nwaru B.I., Erkkola M., Ahonen S., Kaila M., Haapala A.M., and Kronberg-Kippilä C. - Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. Pediatrics 2010; 125 :pp50-59.
197. Hamelmann E., Herz U., Holt P., Host A., Lauener R.P., and Matricardi P.M. - New visions for basic research and primary prevention of pediatric allergy: an iPAC summary and future trends. Pediatr Allergy immunol. Aug 2008; 19(Suppl19) :pp4-16.
198. Høst A., Halken S., Muraro A., Dreborg S., Niggemann B., and Aalberse R. - Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Pediatr Allergy Immunol. Feb 2008; 19(1) :pp1-4.
199. Poole J.A., Barriga K., Leung D.Y., Hoffman M., Eisenbarth G.S., and Rewers M. - Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. Pediatrics 2006; 117: pp2175-2182.
200. Rashid M., Butzner D., Burrows V., Zarkadas M., Case S., Molloy M., et al. - Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: a position statement by the Canadian Celiac Association. Can J Gastroenterol 2007; 21 :pp649-651.
201. Akobeng A.K., Ramanan A.V., Buchan I., and Heller R.F. - Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child, 2006; 91(1) :pp 39-43.
202. Agostoni C., Desci T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B., et al. - Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008; 46(1) :pp99-110.
203. Szajewska H., Shamir R., Mearin L., Ribes-Koninckx C. et al. - Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. mars 2016;62(3):pp507-513.
204. Carvalho N.F., Kenney R.D., Carrington P.H., and Hall D.E. - Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. Pediatrics. 2001; 107(4) :e46.
205. AMELI - La diversification alimentaire. [Internet]. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/alimentation-0-3-ans/debut-diversification-alimentaire#:~:text=La%20diversification%20alimentaire%20consiste%20%C3%A0,de%201%20%C3%A0%202%20ans.>
206. Hoarau G., Pelloux I., Gayot A., Wroblewski I., Popoff M.R., and Mazuet C. - Two cases of type A infant botulism in Grenoble, France: no honey for infants. Eur J Pediatr. Mars 2012; 171(3) :pp589-591.
207. Food Standards Agency - Eat study early introduction of allergenic foods to induce tolerance. [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.food.gov.uk/research/food-allergy-and-intolerance-research/eat-study-early-introduction-of-allergenic-foods-to-induce-tolerance>
208. Tromp I.I., Kiefte-de Jong J.C., Lebon A., Renders C.M., Jaddoe V.W., Hofman A., et al - The introduction of allergenic foods and the development of reported wheezing and

- eczema in childhood: the Generation R study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165 :pp933-938.
209. Turck D et al. - Diversification alimentaire : évolution des concepts et recommandations. *Archives de Pédiatrie* 2015 ; 22 :pp457-460.
210. Zutavern A., von Mutius E., Harris J., Mills P., Moffatt S., White C., et al. - The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004; 89 :pp303-308.
211. Perkin M.R., Logan K., Tseng A., Raji B., Ayis S., Peacock J., Brough H., Marrs T., Radulovic S., Craven J., et al. - Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 :pp1733-1743.
212. Koplin J.J., Osborne N.J., Wake M., Martin P.E., Gurrin L.C., Robinson M.N., et al. - Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* Oct 2010; 126(4) :pp807-813.
213. Kim K.S., Hong S.W., Han D., Yi J., Jung J., Yang B.G., Lee J.Y., Lee M., Surh C.D. - Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science.* Feb 2016; 351(6275) :pp858-863.
214. Palmer D.J., Sullivan T.R., Gold M.S., Prescott S.L., Makrides M. - Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 :pp1600-1607.
215. Tan J.W.L., Valerio C., Barnes E.H., Turner P.J., Van Asperen P.A., Kakakios A.M., Campbell D.E. - A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(5) :pp1621-1628.
216. Bird J.A., Parrish C., Patel K., Shih J.A., Vickery B.P. - Prevention of food allergy: Beyond peanut. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2019;143(2):pp545-547.
217. Caffarelli C., Di Mauro D., Mastroianni C., Bottau P., Cipriani F., Ricci G. - Solid Food Introduction and the Development of Food Allergies. *Nutrients.* 17 nov 2018; 10(11):pp1790-1802. *Nutrients* [Internet]. [cité 23 mars 2021]; Disponible sur: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1790>
218. Ferraro V., Zanconato S., Carraro S. - Timing of Food Introduction and the Risk of Food Allergy. *Nutrients.* 21 mai 2019;11(5):pp1131-1143.
219. ASCIA - Infant feeding and allergy prevention. [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA\\_Guidelines\\_infant\\_feeding\\_and\\_allergy\\_prevention.pdf](https://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_Guidelines_infant_feeding_and_allergy_prevention.pdf)
220. Katz Y., Rajuan N., Goldberg M.R., Eisenberg E., Heyman E., Cohen A., Leshno M. - Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J. Allergy Clin Immunol.* Juil 2010; 126(1) :pp77-82.
221. Sakihara T., Otsuji K., Arakaki Y., Hamada K., Sugiura S., Ito K. - Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2021;147(1):224-232.e8.
222. Du Toit G., Robert G., Sayre P.H., Bahnson H.T., Radulovic S., Santos A.F., Brough H.A., Phippard D., Basting M., Feeney M., et al. - Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(9) :pp803-813.

223. Du Toit G., Sayre P.H., Roberts G., Sever M.L., Lawson K., Bahnson H.T., Brough H.A., Santos A.F., Harris K.M., Radulovic S., et al. - Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(15) :pp1435-1443.
224. Kull I., Bergström A., Lilja G., Pershagen G., and Wickman M. - Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy.* Jul 2006; 61(8) :pp1009-1015.
225. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W., committee on nutrition, section on allergy and immunology. - The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*, Avril 2019 ; 143(4) :e20190281. *Pediatrics* [Internet]. [cité 23 mars 2021]; Disponible sur: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2019-0281>
226. Doré J. et al. - Microbiote intestinal: qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique?, *Thérapie*, Feb 2017; 72(1) :pp1-19.
227. Gérard P. - Du microbiote aux microbiotes. *Rev. Microbiotes.* Mars 2015 :32p.
228. Landman C., Quévrain E. - Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne.* June 2016; 37(6) :pp418-423.
229. Marteau P., Doré J. - Le microbiote intestinal. Un organe à part entière. *John Libbey Eurotext.* Maud Thévenin. 2017; 338p.
230. Coudeyras S. and Forestier C. - Microbiota and probiotics: effects on human health. *Can. J. Microbiol.*, Aug 2010; 56(8) :pp611-650.
231. Bouyssou M. - Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques : Indications et conseils à l'officine. *Limoges : Faculté de pharmacie*, 2016 :173p.
232. Inserm - Microbiote intestinal (flore intestinale) - La science pour la santé. [cité 23 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
233. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, Beaugerie L., Sokol H. - Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif. *Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson*; 2014.
234. Nicolas S. - Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2016; 56 :pp133–134.
235. Hazebrouck S., et al. - Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2015; 55(3) :pp104-105.
236. Ayabe T., Satchell D.P., Wilson C. L., Parks W.C., Selsted M. E., and Ouellette A. J. - Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria, *Nat. Immunol.*, Aug 2000; 1(2) :pp113-118.
237. Hooper L. V., Gordon J. I. - Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* May 2001; 292(5519) :pp1115-1118.
238. Gérard P., Bernalier-Donadille A. - Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cah Nutr Diététique.* avr 2007;42:pp28-36.

239. Ivanov I.I., Littman D.R. - Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria. *Current opinion in microbiology*. Feb 2011; 14(1) :pp106-114.
240. Macpherson A. J. and Harris N. L. - Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system, *Nat. Rev. Immunol.*, Jun 2004; 4(6) :pp478-485.
241. Yakult. Science for Health. Les mécanismes d'action des probiotiques. [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://fr.scienceforhealth.be/mecanismes-daction/>
242. Ohnmacht et al. - The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ t+ T cells. *Science* July 2015; 349 (6251) :pp989-993.
243. Gensollen T., Blumberg R.S. - Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, April 2017; 139(4) :pp1084-1091.
244. Roduit C., Frei R. Ferstl R., Loeliger S., Westermann P., et al. - High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. avr 2019;74(4):pp799-809.
245. Cait A., Cardenas E., Dimitriu P.A., Amenyogbe N., et al. - Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2019;144(6):pp1638-1647.
246. Gibson G. R., Roberfroid M. B. - Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* Jun 1995; 125(6) :pp1401-1412.
247. Rambaud J.C., Buts J.P., Corthier G. - Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. Montrouge: J. Libbey Eurotext, 2004.
248. Rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Alimentaires - Effets des probiotiques et pré-biotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: [www.bdsp.ehesp.fr](http://www.bdsp.ehesp.fr)
249. Stahl U., Donalies Ute E.B., Nevoigt E., de Vrese M., Schrezenmeir J. - Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. In: *Food Biotechnology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. pp1-66. (Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology; vol. 111). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/10\\_2008\\_097](http://link.springer.com/10.1007/10_2008_097)
250. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline - Probiotiques et Prébiotiques. [cité 1 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
251. Silk DBA., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G., Gibson GR. - Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Mars 2009; 29(5) :pp508-518.
252. Quigley Eamonn M.M. - Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. janv 2019;17(2):pp333-344.
253. Bertková I., Hijová E., Štofilová J. - Dietary fibre as prebiotics in nutrition, *Central European Journal of Public Health*, 2019; 27(3):pp251-255. [cité 23 mars 2021]; Disponible sur: <http://cejph.szu.cz/doi/10.21101/cejph.a5313.html>

254. ANSES - INCA 3. [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de#:~:text=Les%20apports%20en%20fibres%20\(20,en%20plus%20de%20compl%C3%A9ments%20alimentaires](https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de#:~:text=Les%20apports%20en%20fibres%20(20,en%20plus%20de%20compl%C3%A9ments%20alimentaires)
255. Food Intolerance - Teneur des aliments en fructose et fructo-oligosaccharides. [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://foodintolerances.org/fr/teneur-des-aliments-en-fructose-et-fructo-oligosaccharides/>
256. PILEJE - Biofilm. [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/biofilm>
257. PILEJE - Transitbiane. [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/transitbiane>
258. NUTERGIA - Ergyprotect Plus. [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/equilibre-digestif/nutergia-ergyprotect-plus\\_BQ.php](https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/equilibre-digestif/nutergia-ergyprotect-plus_BQ.php)
259. Marre-Fournier F. - Pré et Probiotiques. Cours du Diplôme Universitaire de Nutrition Humaine 2019, Limoges.
260. Williams N.T. - Probiotics. *Am J Health Syst Pharm.* 15 mars 2010;67(6):pp449-458.
261. Ouwehand A.C. - Antiallergic Effects of Probiotics, *The Journal of Nutrition*, Mars 2007; 137(3) :pp794S-797S.
262. Castellazi et al. - Prebiotic and Food Allergy. *Italian journal of pediatrics.* 2013; 39(47) :pp1-10.
263. Jäger R., Mohr A.E., Carpenter K.C., Kerksick C.M., et al. - International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *J Int Soc Sports Nutr.* déc 2019;16(1):pp62-108.
264. Wieërs G., Belkhir L., Enaud R., Leclercq S., et al. - How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 15 janv 2020;9(454):pp1-9.
265. Özdemir Ö. - Any benefits of probiotics in allergic disorders?, *Allergy and Asthma Proceedings.* Mars 2010; 31(2) :pp103-111.
266. Flourié B., Nancey S. - Propriétés fonctionnelles des probiotiques - Cahier de nutrition et de diététique. 2007; 42(HS2) :pp38-44.
267. Isolauri E., Salminen S. - Probiotics: Use in Allergic Disorders: A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. *J Clin Gastroenterol.* juill 2008;42(Supplement 2):ppS91-S96.
268. Björkander S., Carvalho-Queiroz C., Hallberg J., Persson J.-O., Johansson M.A., Nussbaum B., Jenmalm M.C., Nilsson C., Sverremark-Ekström E. - Childhood allergy is preceded by an absence of gut lactobacilli species and higher levels of atopy-related plasma chemokines. *Clinical & Experimental Immunology.* Dec 2020; 202(3) :pp288-299.
269. Amdekar S., Singh V. - Studies on anti-inflammatory and analgesic properties of *Lactobacillus rhamnosus* in experimental animal models. *Journal of Complementary and*

Integrative Medicine, 2016 ; 13(2) :pp145-150. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jcim-2015-0087/html>

270. Weeler J.G., et al. - Immune and Clinical Impact of Lactobacillus acidophilus on Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1997 ;79(3) :pp229-233.
271. Lignon L. - Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t'il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique? Thèse d'exercice: Nancy. Faculté de Pharmacie de Lorraine, 2013.
272. PILEJE - Babybiane Starter. [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/babybiane-starter>
273. PILEJE - Lactibiane Référence. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-reference-30-gelules>
274. PILEJE - Lactibiane Tolérance. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-tolerance-30-gelules>
275. NUTERGIA - Ergyphilus Confort. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/equilibre-digestif/nutergia-ergyphilus-confort\\_BQ.php](https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/equilibre-digestif/nutergia-ergyphilus-confort_BQ.php)
276. NUTERGIA - Ergyphilus enfant. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-enfants/nutergia-ergyphilus-enfants\\_BQ.php](https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-enfants/nutergia-ergyphilus-enfants_BQ.php)
277. VIDAL - Symbiosys Bifibaby. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/symbiosys-bifibaby-sol-buv-en-gte-185380.html>
278. VIDAL - Symbiosys Alflorex. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/alflorex-dm-symbiosys-gel-208279.html>
279. VIDAL - Carbolevure. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/carbolevure-1630.html>
280. VIDAL - Ultra-levure. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ultra-levure-26075.html>
281. VIDAL - Lacteol. [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lacteol-5351.html>
282. Kanny G., Dano D., Danan J.L., Astier C., Lefevre S. - Information des consommateurs allergiques et étiquetage : actualités. *Revue Française d'Allergologie*, Nov 2015 ;55(7) :pp483-491. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877032015004042>.
283. Intermarché - Mieux Manger. [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.intermarche.com/enseignement/magazine/lire-etiquette-alimentaire>
284. Rapport AFSSA - Allergies alimentaires et étiquetage de précaution. 2008 :pp1-64.
285. Allen K. J., Turner P. J., Pawankar R., Taylor S., Sicherer S., Lack G., et al. - Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global frame work? *WAO Journal*, 2014; 7(1) :pp1-14.

286. Schaller A., De Blay F. - Étiquetage de précaution en allergie alimentaire : comment progresser ? Revue Française d'Allergologie. Nov 2017; 57(7) :pp503-511. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877032017303901>
287. Quequet C. - 1001 allergies & intolérances: comment les repérer et les soigner efficacement. Les Editions de l'Opportun, 2017 :pp89-176 ;pp245-252 ;pp293-339.
288. Bidat E., Benoist G., Valéan A., Feuillet Dassonval C., Van der Brempt X. - Les allergies croisées, le syndrome d'allergie pollens-aliments (SAPA). Feuille de conseils pour les patients. Rev Fr Allergol. déc 2019;59(8):pp624-625.
289. Eassafe - Qu'est-ce qu'une allergie croisée? [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.eassafe.com/articles/qu-est-ce-qu-une-allergie-croisee-35>
290. Chevallier L. - 65 ordonnances alimentaires: Avec 50 ordonnances de plantes médicinales. [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9782294768040>.
291. FARE - Living with food allergies. Common Allergens. [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.foodallergy.org/living-food-allergies/food-allergy-essentials/common-allergens>.
292. Allergienet - Les régimes. [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.allergienet.com/les-regimes/>
293. Codréanu F., Morisset M., Cordebar V., Kanny G., Moneret-Vautrin D.A. - Risk of allergy to food proteins in topical medicinal agents and cosmetics. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2006; 38(4) :pp126-130.
294. Eigenmann P. - Allergie à l'œuf : state of the art. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2003; 43(7) :pp450-454.
295. ANSM - VENTOLINE 100 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Base de données publique des médicaments. [cité 22 avr 2021]; Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64720167&typedoc=N#:~:text=Le%20r%C3%A9cipient%20est%20sous%20pression,pour%20le%20remettre%20en%20position>.
296. ANSM - Résumé des caractéristiques du produit Anapen 0.30 mg/0.3 mL, solution injectable en seringue préremplie. [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62538162&typedoc=R&ref=R0203508.htm>
297. Le Van Gong L. - Les collyres: intérêts et application en officine. Sciences pharmaceutiques, 2017 :130p. [cité 22 avr 2021]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01551870/document>
298. Legifrance - Article R4235-11 : Actualisation des connaissances. Code de la santé publique. [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913662/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913662/)
299. Ordre national des pharmaciens. - Cahier thématique : Code de déontologie commenté. 2013 [cité 27 mars 2021]; Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/79506/493220/version/3/file/Cahier+th%C3%A9matique+3+-+Code+de+d%C3%A9ontologie+comment%C3%A9.pdf>

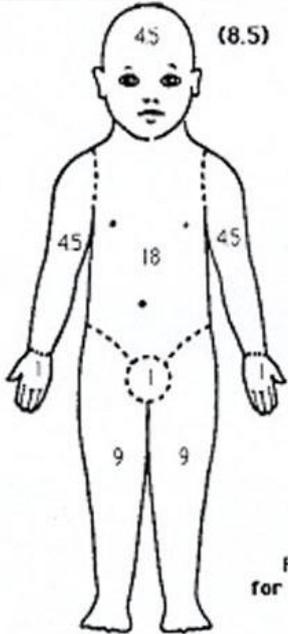
## Annexes

Annexe 1. SCORAD : un score pour la dermatite atopique. (36).....	158
Annexe 2. Interrogatoire médical pour le diagnostic des allergies. (54) .....	159

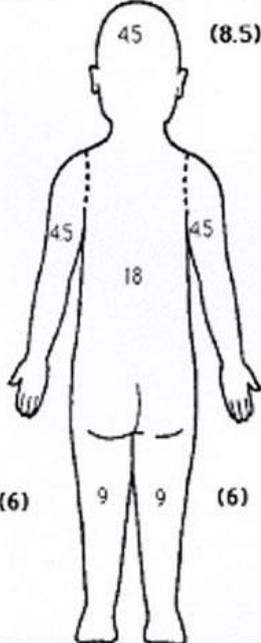
Annexe 1. SCORAD : un score pour la dermatite atopique. (36)

<b>SCORAD</b> <b>EUROPEAN TASK FORCE</b> <b>ON ATOPIC DERMATITIS</b>		INSTITUTION <hr/> PHYSICIAN	
Last Name <input style="width: 100%;" type="text"/> First Name <input style="width: 100%;" type="text"/>		<b>Topical Steroid used:</b> Potency (brand name) <input style="width: 100%;" type="text"/> Amount / Month <input style="width: 100%;" type="text"/> (6) Number of flares / Month <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Date of Birth: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> DD/MM/YY Date of Visit <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>			



(8.5)



(8.5)

Figures in parenthesis for children under two years

<b>A: EXTENT</b> Please indicate the area involved <input style="width: 100%;" type="text"/>	
<b>B: INTENSITY</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>	<b>C: SUBJECTIVE SYMPTOMS</b> <b>PRURITUS+SLEEP LOSS</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema	<input style="width: 50px;" type="text"/>	INTENSITY ITEMS (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas
Edema/Papulation	<input style="width: 50px;" type="text"/>	
Oozing/crust	<input style="width: 50px;" type="text"/>	
Excoriation	<input style="width: 50px;" type="text"/>	
Lichenification	<input style="width: 50px;" type="text"/>	
Dryness *	<input style="width: 50px;" type="text"/>	

**SCORAD**  $A/5 + 7B/2 + C$

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)	PRURITUS (0to10) <input style="width: 50px;" type="text"/>	SLEEP LOSS (0to10) <input style="width: 50px;" type="text"/>
---	--	--

**TREATMENT:**

**REMARKS:**

## Annexe 2. Interrogatoire médical pour le diagnostic des allergies. (54)

### Une étape importante : l'interrogatoire

L'anamnèse, c'est-à-dire l'interrogatoire médical, demeure un outil d'investigation absolument nécessaire en allergie. Elle sert à orienter le diagnostic. Il est donc sage de noter vos observations, au fur et à mesure, pour ne rien oublier le jour de votre rendez-vous car le médecin aura certainement plusieurs questions à vous poser.

#### \* Antécédents personnels et familiaux d'atopie :

- asthme
- allergie alimentaire
- allergie médicamenteuse
- allergie au latex
- dermatite atopique (eczéma)
- rhino-conjonctivite allergique.

#### \* Description des symptômes actuels :

- où ? (circonstances)
- quand ?
- y a-t-il des variations saisonnières ?
- facteurs déclenchants ou aggravants
- depuis combien de temps ?
- fréquence des épisodes
- traitement déjà essayé.

#### \* État de santé :

- autres maladies
- niveau d'activité
- suivi médical
- hospitalisation ou consultation dans un service d'urgence
- médicaments pris.

#### \* Environnement (domicile et professionnel) :

- tabagisme
- animaux domestiques
- tapis, meubles rembourrés, rideaux, peluches
- plantes, moisissures.

Il faut réfléchir aussi à ce qui a changé dans la vie au moment de l'apparition des symptômes : déménagement, voyage, changement de travail, entrée à l'école... tous ces éléments peuvent orienter le diagnostic.

#### S'il s'agit d'une allergie alimentaire, d'autres éléments doivent être notés :

- régime (diète) et habitudes alimentaires
- aliment suspecté
  - quantité consommée
  - temps entre ingestion et apparition des symptômes
  - type de symptômes et durée
  - facteurs aggravants (exercice, alcool) (1)
  - répétition des symptômes avec le même aliment
  - temps écoulé depuis dernier épisode
  - médicament nécessaire

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Implication du pharmacien d'officine dans la prévention des hypersensibilités allergiques alimentaires.**

---

L'hypersensibilité allergique alimentaire ; plus connue sous le nom d'allergie alimentaire, a sa prévalence en constante progression. Les tableaux cliniques sont très variés. Ils changent avec l'âge et évoluent dans le sens de l'aggravation. Elle se manifeste généralement par une dermatite atopique chez l'enfant et un choc anaphylactique chez l'adulte. Afin de déterminer l'allergène responsable de cette situation pour mettre en place un traitement, un diagnostic rigoureux doit être effectué. Le régime d'éviction altère la qualité de vie du patient. Il nécessite une information précise des ingrédients à ne pas consommer pour éviter toute situation à risque d'entraîner une réaction allergique. Par ailleurs, l'immunothérapie allergénique permet de modifier le statut immunitaire du patient allergique et offre un espoir de guérison.

Dans ce contexte actuel, il paraît nécessaire que le Pharmacien d'Officine doive s'impliquer dans l'optimisation de la prise en charge et l'amélioration de la prévention de cette pathologie chronique. Il doit aider les patients à mieux comprendre leur pathologie et leurs traitements. Il doit aussi jouer un rôle d'éducateur et apporter des conseils pharmaceutiques de qualité. Il doit promouvoir l'allaitement maternel et informer les patients des recommandations permettant une diversification alimentaire adaptée. Par ailleurs, l'utilisation de probiotiques, thérapeutique émergente, est également une solution de prévention intéressante, où le conseil du Pharmacien est essentiel.

Ainsi, le Pharmacien d'Officine, professionnel de santé de premier recours, doit connaître les mécanismes immunologiques, les manifestations cliniques, les démarches diagnostic, les traitements et les mesures préventives de l'hypersensibilité allergique alimentaire.

---

Mots-clés : Hypersensibilités, Allergie alimentaire, Immunothérapie, Conseils, Pharmacien d'Officine, Prévention, Allaitement maternel, Diversification alimentaire, Probiotiques

## **Involvement of the dispensary pharmacist in the prevention of food allergy hypersensitivity.**

---

Food allergy hypersensitivity, better known as food allergy, is steadily increasing in prevalence. The clinical pictures are very variable. They change with age and evolve in the direction of aggravation. It generally manifests as dermatitis affecting children and anaphylactic shock affecting adults. In order to determine the allergen responsible for this situation and to set up treatment, a rigorous diagnosis must be established. The eviction diet affects patients' quality of life. It requires precise information about the banned ingredients to avoid any hazardous situation leading to an allergic reaction. Furthermore, allergen immunotherapy changes the allergic patients' immune status and gives a hope for a cure.

In this current context, it seems necessary that the dispensary pharmacist be involved in care optimisation and improvement in prevention of this chronic disease. He must assist patients in the understanding of their pathology and treatments. He also has to play a role as a health educator and provide quality pharmaceutical advice. He has to promote breastfeeding and inform patients about specific diet diversification recommendations. Moreover, the use of probiotics, an emerging therapy, is also an interesting preventive solution, where the pharmacist's advice is essential.

Thus, the pharmacist, as a primary care health professional, must know the immunological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic approaches, treatments and preventive measures of food allergy hypersensitivity.

---

Keywords : Hypersensitivity, Food allergy, Immunotherapy, Advice, Dispensary pharmacist, Prevention, Breastfeeding, Diet diversification, Probiotics

