

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences biologiques

**Spécialité :** Immunologie moléculaire et cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Aspect théorique de l'allergie alimentaire :  
Allergie au lait de vache**

---

Présenté par : **Bensaha Insaf**

Le 20/06/2023

**Khalfa Amira Dallele**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Elouar Ibtissem (Professeur- UFM Constantine 1).  
**Encadrant :** Aggoun cherifa (MC-UFM Constantine 1).  
**Examineur :** Haddad Souad (MA -UFM Constantine 1).

**Année universitaire  
2022- 2023**

## Remerciements

*Tout d'abord nous remercions «**ALLAH**» pour nous avoir donnée la force, la volonté et la patience d'accomplir ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante «**Aggoun Cherifa**» qui a dirigé les travaux de ce mémoire, nous la remercions vivement pour tout le savoir qu'elle nous a transmis, pour sa patience, son soutien et ses judicieux conseils tout le long de la réalisation de ce travail.*

*Nous remercions Madame «**Elouar Ibtissem**» et Madame «**Haddad Souad**» d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.*

*Nos sincères remerciements également à tous nos enseignants pour leur disponibilité et leurs précieux enseignements nous ont été d'une grande utilité durant notre parcours universitaire.*

*Enfin, nos profonds remerciements vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire, pour leur soutien et leurs encouragements.*

## **Dédicace**

*Je Dédie ce travail à*

*Mon père Atman paix à son âme Grâce à lui j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. En guise de gratitude, j'exprime mes remerciements pour son amour, sa générosité, sa compréhension... son soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour lui. Que dieu l'accueille dans son vaste paradis.*

*A ma mère Badra, ma source de bonheur, celle qui m'a tout donné sans rien attendre en retour. A celle qui m'a encouragé et soutenu dans les moments les plus difficiles. A celle à qui je dois tant.*

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, me pousser me motiver dans mes études*

*Que ce travail traduise ma reconnaissance infinie pour les énormes sacrifices consentis à mon égard et à mon éducation*

*Qu'ALLAH te bénisse maman pour une longue vie de santé et de bonheur...*

*A ma sœur RAYEN et mon frère AHMED*

*A toute ma grande famille... mes oncles et mes tantes,*

*A mes meilleurs amis pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*Toutes mes gratitudes aux personnes qui m'ont aidé à accomplir ce travail de près ou de loin.*

*Dallele*

## **Dédicace**

*Je dédie ce modeste travail :*

*À ma très chère mère Saïda, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi, que dieu te protège.*

*À mon cher père Abdelwahab, pour son encouragement, son soutien et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études, dieu te garde pour moi.*

*À ma sœur Nihed et mon frère Seif Eddine, merci pour votre soutien, j'espère que mon succès vous apportera le bonheur et le plaisir.*

*À mon honorable encadreur Mme Aggoun C pour sa compréhension et sa sagesse.*

*À la mémoire de ma grand-mère Nana Yamina.*

*À mes chers grands-parents et à toute ma chère nombreuse famille Bensaha et Ayad.*

*À mon binôme et à toutes mes amies, que dieu vous aide à atteindre vos rêves et réussir dans votre vie.*

*À toutes les personnes ayant participé à ce travail, ne serait-ce que par un petit mot d'encouragement ou même un petit sourire.*

***Insaf***

## Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION .....1

### **Chapitre I : Données générales sur l'allergie**

1. Historique .....	3
2. Définition et nomenclature .....	3
2.1. Hypersensibilité .....	3
2.2. Allergie.....	4
2.3. Atopie .....	5
3. Classification générale de l'allergie .....	5
3.1. Allergies respiratoires .....	5
3.2. Allergies de contact .....	6
3.3. Allergies alimentaires.....	6
4. Acteur principal de l'allergie : les allergènes .....	6
4.1. Nomenclature des allergènes .....	6
4.2. Principales caractéristiques des allergènes.....	6
4.3. Classification et voies de sensibilisation des allergènes .....	7
5. Les facteurs de risque influençant l'apparition des allergies .....	8

### **Chapitre II : Allergies alimentaires**

1. Définitions de l'allergie alimentaire .....	9
2. Allergènes alimentaires et propriétés physico-chimiques .....	9
3. Classification des allergies selon Gell et Coombs.....	12
3.1.1. Hypersensibilité de type I .....	12
3.1.2. Hypersensibilité de type II.....	13
3.1.3. Hypersensibilité de type III.....	13
3.1.4. Hypersensibilité de type IV .....	13

4. Autres réactions alimentaires.....	14
4.1. Allergies croisées .....	14
4.2. Intolérance alimentaire.....	15
5. Différence entre allergie et intolérance alimentaire .....	18

### **Chapitre III : Allergies alimentaires aux protéines de lait de vache**

1. Définition .....	19
2. Composition du lait de vache .....	19
3. Les protéines allergènes du lait de vache .....	19
4. Classification de l'APLV .....	20
5. Physiopathologie de l'APLV.....	21
6. Eléments essentiels intervenants dans la réaction allergique alimentaire .....	22
6.1. Principaux médiateurs chimiques de la réaction allergique immédiate .....	22
6.2. Les IgE et les récepteurs aux IgE .....	24
7. Mécanismes de l'APLV .....	27
7.1. La sensibilisation .....	27
7.2. La phase de déclenchement.....	29
8. Allergie au lait de vache et réactivité croisée .....	31
9. Manifestations cliniques de l'allergie au lait de vache .....	32
9.1. Manifestations générales au anaphylactiques.....	32
9.2. Manifestations gastro-intestinales .....	33
9.3. Manifestations cutanées .....	34
9.4. Manifestations respiratoires .....	35
10. Diagnostic.....	36
10.1. L'étape clinique .....	36
10.2. L'étape biologique .....	37
11. Prévention et traitement.....	41
11. Prévention .....	41
11.2. La prise en charge thérapeutique .....	42
11.2.1. Traitement de l'urgence médicale .....	42
11.2.2. Immunothérapie.....	43

<b>Conclusion .....</b>	<b>47</b>
-------------------------	-----------

#### **Références bibliographiques**

#### **Résumés**

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : classification de l'hypersensibilité selon Johanson .....	4
<b>Figure 2</b> : mécanisme de l'allergie .....	5
<b>Figure 3</b> : différents types d'épitopes.....	7
<b>Figure 4</b> : classification des réactions adverses alimentaires de L'Académie Européenne d'allergie et d'immunologie clinique .....	13
<b>Figure 5</b> : la barrière intestinale.....	22
<b>Figure 6</b> : structure de base d'immunoglobuline E .....	25
<b>Figure 7</b> : représentation schématique des récepteurs FcεRI et FcεRII qui se lient à la région Fc de l'IgE.....	27
<b>Figure 8</b> : différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocytesTh1ouTh2 .....	28
<b>Figure 9</b> : mécanismes immunologiques de la phase de sensibilisation.....	29
<b>Figure 10</b> : mécanismes immunologiques de la phase de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante .....	30
<b>Figure 11</b> : dermatite atopique sévère déclenchée par un allergène alimentaire .....	35
<b>Figure 12</b> : déroulement du prick-test .....	38
<b>Figure 13</b> : arbre décisionnel lors du diagnostic d'APLV .....	39
<b>Figure 14</b> : pose et lecture du patch-test.....	40
<b>Figure 15</b> : Schéma du mécanisme d'action de l'immunothérapie spécifique.....	45

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : les grandes familles d'allergènes .....	8
<b>Tableau 2</b> : les facteurs contribuant à l'apparition des allergies .....	9
<b>Tableau 3</b> : types des allergies alimentaires .....	11
<b>Tableau 4</b> : allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte .....	12
<b>Tableau 5</b> : classification des allergies selon Gell et Coombs .....	14
<b>Tableau 6</b> : allergènes du lait de vache .....	20
<b>Tableau 7</b> : récapitulatif des actions de l'histamine sur les différents systèmes .....	23
<b>Tableau 8</b> : homologues de séquences entre les protéines lactiques de différents ruminants .....	32
<b>Tableau 9</b> : Tableaux cliniques de l'allergie alimentaire .....	36



## Liste des abréviations

**AA** : Allergies alimentaires

**AAAAI** : Académie Américaine allergologie et immunologie

**APLV** : Allergie aux Protéines du Lait de Vache

**CICBAA** : Cercle d'investigation clinique et biologique en allergologie alimentaire

**CMH II** : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

**CPA**: Cellule présentatrice d'antigène

**DTH**: Delayed-type Hypersensitivity (Hypersensibilité type 4 retardé)

**EAACI** : Académie Européenne d'allergologie et d'immunologie clinique

**ELISA**: Essai de sorbant immunitaire lié à une enzyme

**Fc** : Fragment du complément

**FcεRI** : Récepteur de haute affinité pour les IgE

**FcεRII** : Récepteur de faible affinité pour les IgE

**GALT** : Gut Associated Lymphoid Tissue

**HS**: Hypersensibilité

**IgA** : Immunoglobuline de type A

**IgE**: Immunoglobuline E

**IgG**: Immunoglobuline G

**IgM**: Immunoglobuline M

**IL**: Interleukine

**ITAM** : Motif d'activation à base de tyrosine du récepteur immunologique

**ITO** : Immunothérapie Orale

**ITS** : Immunothérapie Spécifique

**KDa**: Kilo Dalton

**LB:** Lymphocyte B

**LT:** Lymphocyte T

**LV:** Lait de Vache

**NK:** Natural Killer

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**pH :** Potentiel d'Hydrogène

**RAST :** Radio Allergo Sorbent Test

**Th 1:** T helper type 1

**Th 2:** T helper type 2

**TNF- $\alpha$ :** Interferon alpha

**TPO :** Test de provocation oral

# **Introduction**

## Introduction

Le système immunitaire adaptatif est indispensable pour défendre un individu contre les infections ; il est essentiel pour garder celui-ci en bonne santé. Malheureusement, les réponses immunitaires adaptatives sont parfois suscitées par des antigènes sans relation avec un agent infectieux ou toxique et peuvent alors occasionner des maladies graves. Cela survient lorsque des réactions immunitaires nocives, appelées en général réaction d'hypersensibilité ou réaction allergique, se développent face à des antigènes inoffensifs de l'environnement comme le pollen, les médicaments et certains aliments. Ces antigènes sont appelés allergènes (**Janeway *et al.*, 2009**).

L'allergie peut être respiratoire, cutanées ou alimentaire en fonction de la voie de contact avec l'allergène.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'allergie alimentaire est classée en 4ème position sur l'échelle des maladies chroniques est avec un pourcentage de 8 %.

Comme le lait constitue l'un des nutriments les plus importants et les plus élémentaires introduits tôt dans notre alimentation, l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est probablement la mieux connue. L'intolérance au lactose est également un exemple de la dualité clinique des réactions d'hypersensibilité au lait (**Dumond *et al.*, 2006**).

L'APLV débute le plus souvent chez le nourrisson âgé de moins d'un an. Le diagnostic est difficile et les tests d'allergies ne sont pas toujours positifs lorsque le diagnostic est évoqué (**Rancé et Dutau, 2009**).

Le traitement de l'APLV repose sur un régime d'éviction strict et un traitement de secours médicamenteux des réactions aiguës après ingestion accidentelle (particulièrement adrénaline auto-injectable), mais la place de l'immunothérapie spécifique continue de croître (**Essari *et al.*, 2018**).

Les allergies alimentaires n'ont une place que très peu significative au sein de la politique de santé et surtout dans les pays en voie de développement, elles constituent un sérieux problème de santé à plusieurs égards :

- Leur diagnostic est difficile ;
- Leur prise en charge multiparamétrique ;

---

- Leurs répercussions sont multiples, particulièrement sur la qualité de vie qui est altérée.

Pour toutes ces raisons, nous allons tenter par ce modeste travail de mettre la lumière sur les bases théorique de l'allergie et d'actualiser nos données plus précisément sur l'allergie aux protéines de lait de vache, étant donné que sa prévalence est en constante augmentation, de façon à faire un tour d'horizon et à se familiariser avec ce phénomène de plus en plus présent au sein de la société.

# **Chapitre I :**

## **Données générales sur l'allergie**

## 1. Historique

Les affections appelées « allergiques » ont été connues depuis les temps les plus éloignés tandis que la pathogénie n'a pu être dégagée qu'au début du XX<sup>ème</sup> siècle, lorsque l'expérimentation a défini le concept d'hypersensibilité (**Wakit, 2008**).

C'est en 1902 que Charles Richet, physiologiste décrit pour la première fois l'anaphylaxie alimentaire (**Breux, 2013**).

En 1903, Von Pirquet, crée le terme «allergie» qui provient du grec (allos : autre, ergo : action). Au cours des quinze années suivantes, on assiste à une série de découvertes qui vont conduire au concept et à la procédure d'une désensibilisation (immunothérapie) dans l'allergie (**Roulou, 2013**).

En 1963, Gell et Coombs vont classer les réactions d'hypersensibilités en quatre types, en fonction de leurs mécanismes : type I, type II, type III et type IV. Et en 1966, Ishizaka et Gunnar Johansson ont découvert l'immunoglobuline E (IgE) à partir des sérums hyperimmunisés (**Rasoamampianina, 2012**).

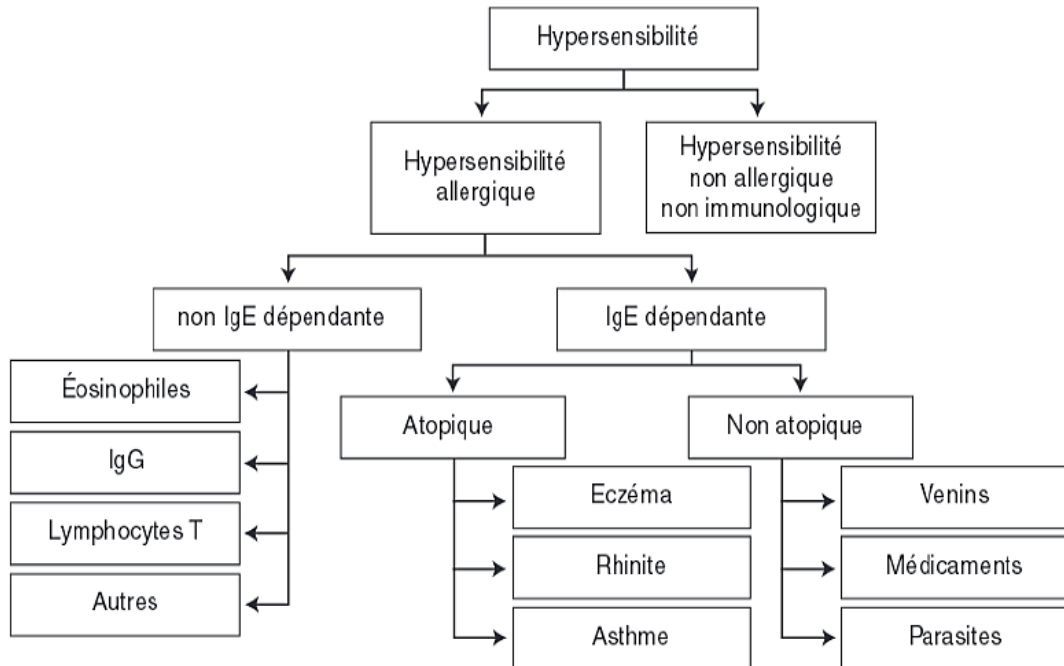
## 2. Définition et nomenclature

### 2.1. Hypersensibilité

La réaction d'hypersensibilité a été définie en 2001 selon la nomenclature de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) et confirmée en 2004 par l'académie américaine de l'Allergie, l'Asthme et l'Immunologie (AAAI) comme l'ensemble des symptômes objectivement reproductibles provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par des sujets normaux (**Blanchard, 2016**).

Par contre, la définition exclut les réactions à des infections, des symptômes d'auto-immunité ou de toxicité et des réactions normales mais exagérées (**Meyer et al., 2004**).

L'hypersensibilité peut être allergique ou non, ainsi que l'hypersensibilité allergique peut être IgE dépendante, atopique ou non (**Figure 1**). On parle d'HS non allergique lorsque le mécanisme immunologique ne peut pas être prouvé (**Meyer et al., 2004**).



**Figure 1** : classification de l'hypersensibilité selon Johanson (Zappa, 2016).

## 2.2. Allergie

C'est une réaction inappropriée ou exagérée du système immunitaire suite à la rencontre avec une substance étrangère à l'organisme « allergène ». Il s'agit de substances qui sont habituellement bien tolérées, mais considérées à tout comme dangereuses par nos cellules. Ainsi, une substance tout à fait inoffensive pour certains peut provoquer une réaction allergique chez une personne sensibilisée. Elle peut être à médiation humorale ou cellulaire (Johansson *et al.*, 2001).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'allergie figure au quatrième rang des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde.

Elle apparaît suite à 2 phases : la sensibilisation puis le déclenchement (Figure 2).



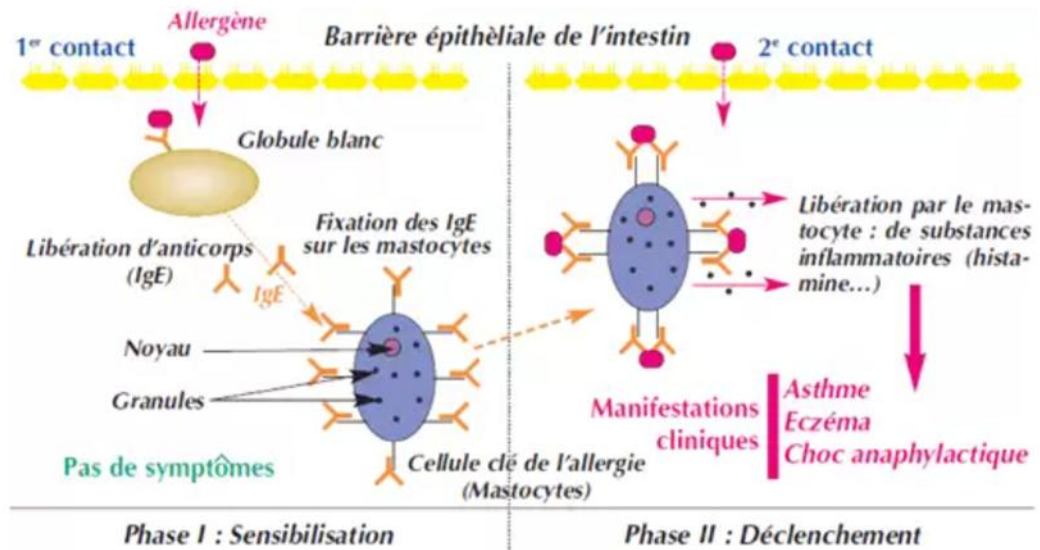


Figure 2 : Mécanisme de l'allergie (Site 1).

### 2.3. Atopie

L'atopie est une tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE spécifiques en réponse à de faibles doses d'antigènes, habituellement protéiques, et à développer des symptômes typiques tels que l'asthme, la rhino-conjonctivite ou le syndrome eczéma dermatite (Johansson *et al.*, 2001).

Dans la parenté au 1er degré, l'atopie est retrouvée dans 67 % des cas selon les données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) (Bouchetara *et al.*, 2018).

## 3. Classification générale d'allergie

### 3.1. Allergies respiratoires

Les allergies respiratoires sont un problème de santé publique du fait de leur prévalence, leur morbidité, leur impact sur la qualité de vie et les coûts qu'elles engendrent.

Elles se manifestent essentiellement par la rhinite allergique, avec nez bouché, démangeaisons, nez qui coule, éternuements fréquents, perte d'odorat. Ces allergies sont essentiellement dues à des contacts respiratoires avec des « allergènes » comme les pollens, les acariens domestiques, les moisissures, les animaux (Bousquet *et al.*, 2008).

### **3.2. Allergies de contact**

Elles se manifestent soit sous forme d'urticaire, soit de l'eczéma. On retrouve les allergies de contact aux métaux, aux parfums, aux chaussures, aux solutions, aux crèmes, aux pommades ou toutes substances s'appliquant sur la peau (**Salvi, 2018**).

### **3.3. Allergies alimentaires**

L'allergie alimentaire est une réponse adverse, reproductible, se produisant suite à l'ingestion d'un aliment. Elle résulte d'une réponse immunitaire excessive induite contre certaines protéines contenues dans cet aliment, protéines normalement inoffensives pour l'organisme et dénommées des allergènes (**Adel-patient, 2016**).

## **4. Acteur principal de l'allergie : les allergènes**

Les antigènes responsables des maladies allergiques sont appelés allergènes, qui sont de diverses origines (pollen, phanères d'animaux, fruit, latex ...etc.). Ils sont issus de l'environnement et ne sont normalement pas pathogènes chez le sujet sain.

### **4.1. Nomenclature des allergènes**

La nomenclature officielle des allergènes est basée sur une nomenclature binominale linnéenne identifiant les genres et les espèces des organismes, les noms des allergènes sont organisés par une abréviation du nom scientifique composé de 3 - 4 lettres du genre suivi de 1 - 2 lettres de l'espèce ainsi d'un chiffre arabe, par exemple Der p 1 pour le 1er allergène décrit de l'acarien *Dermatophagoides pteronyssinus* (**Radauer et al., 2014**).

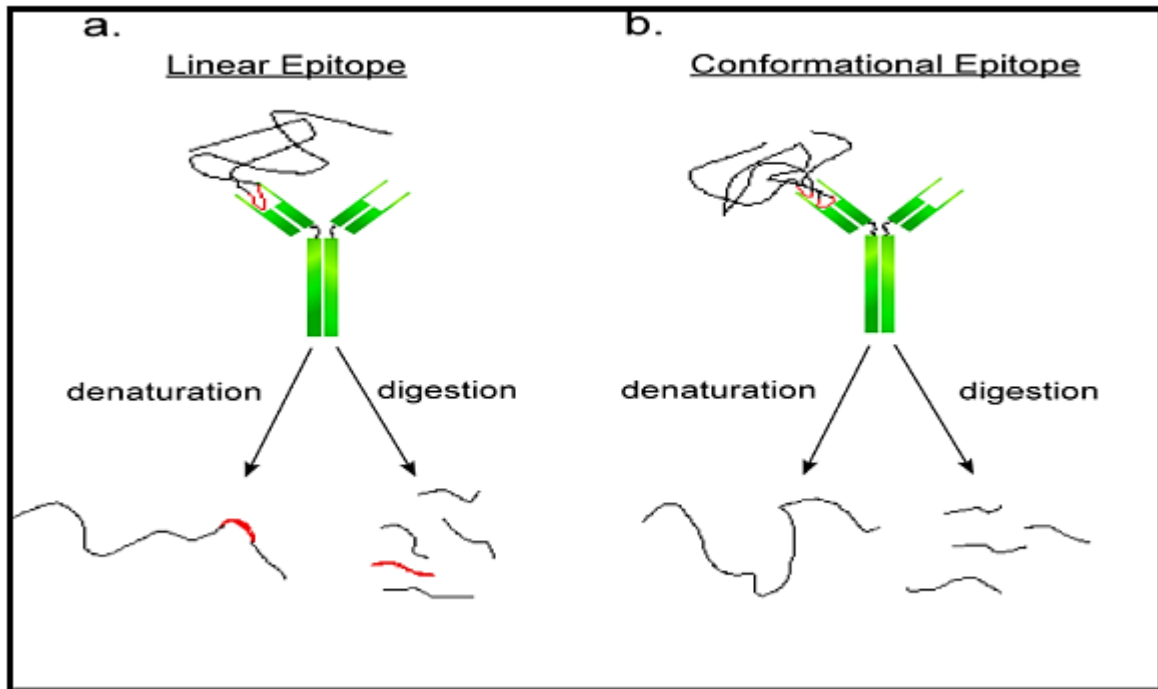
### **4.2. Principales caractéristiques des allergènes**

Il s'agit de protéines ou glycoprotéines ayant un poids moléculaire allant de 15 à 40 kDa capable de provoquer une réponse immunitaire chez les sujets allergiques, tandis qu'elles sont tolérées par le système immunitaire des sujets normaux (**Bessot et Pauli, 2008**).

Un allergène possède certains sites spécifiques appelés épitope ou déterminant antigéniques reconnus par les IgE.

On distingue des épitopes séquentiels, dépendant de l'enchaînement des acides aminés (aa) (structure primaire), et des épitopes conformationnels, dépendant de la structure tertiaire ou quaternaire (**Figure 3**).

Pour déclencher une réaction allergique, l'allergène doit être multivalent, c'est-à-dire qu'il doit posséder de multiples épitopes (répétitifs ou non) pour pouvoir être reconnu au minimum par deux IgE spécifiques fixées à la surface d'un mastocyte ou d'un PNB via le RFcεI, créant un phénomène de pontage.



**Figure 3** : différents types d'épitopes (Site 2).

#### **4.3. Classification et voies de sensibilisation des allergènes**

Le terme d'allergène désigne souvent la source allergénique (par exemple acarien). Un allergène dit majeur est un allergène contre lequel plus de 50% des personnes d'un groupe de patients est allergique. Un allergène mineur sera donc un allergène contre lequel moins de 50% des personnes d'un groupe de patients est allergique. Une source allergénique peut donc contenir plusieurs allergènes majeurs ou mineurs (**Montoyo, 2017**).

Les allergènes peuvent être classés aussi en fonction de leur voie d'entrée dans l'organisme. **Le tableau 1**, résume les différentes voies de sensibilisation des allergènes.

**Tableau 1 : les grandes familles d'allergènes (Bertrand, 2020).**

Type d'allergènes	Voie de pénétration	Muqueuse impliquée	Exemples typiques
<b>Allergènes aériens</b> = respiratoires = pneumallergènes = aéroallergènes	Inhalation	Muqueuse bronchique (et/ou dans les muqueuses ORL et oculaire)	Les plus fréquents sont les <b>pollens</b> , en particulier de <b>graminées</b> (en mai-juin-juillet), d' <b>arbre</b> , notamment du bouleau (classiquement en avril) et d' <b>herbacées</b> (armoise et ambrosie, responsables pathologies d'arrière-saison, fin août-septembre), puis les <b>acariens de la poussière domestique</b> ( <i>Dermatophagoïdes pteronyssinus</i> et <i>farinae</i> ), les <b>phanères des animaux</b> (en particulier du chat, mais aussi du chien, du cheval...) ou encore les moisissures ( <i>Aspergillus</i> , <i>Alternaria alternata</i> , <i>Cladosporium</i> et <i>Penicillium</i> que l'on retrouve également dans la poussière)
<b>Allergènes alimentaires</b> = trophallergènes	Ingestion	Muqueuse digestive	Avant l'âge de 2 ans, l'allergie alimentaire la plus fréquente est l' <b>ALPV</b> (allergie aux protéines du lait de vache) et l'allergie à l' <b>œuf de poule</b> vient en deuxième position. Au-delà de cet âge, c'est l' <b>allergie à l'arachide</b> qui devient la plus fréquente, puis la noisette, les différents types de noix, la moutarde, le poisson ou le blé
<b>Allergènes injectés</b>	Voie transcutanée	Peau, puis diffusion systémique	Les <b>venins des hyménoptères</b> en France correspondent essentiellement aux venins de <b>guêpe</b> (commune ou poliste) et d' <b>abeille</b> , dans une moindre mesure au venin de frelon
<b>Allergènes médicamenteux</b>	Variable: injection, ingestion...	Variable	De nombreux médicaments peuvent être responsables de réactions allergiques IgE-dépendantes. Par exemple les <b>produits anesthésiants de type curares</b> (possédant un noyau ammonium quaternaire), comme la célocurine, peuvent induire des chocs anaphylactiques per-anesthésiques, potentiellement mortels. L' <b>allergie aux β-lactamines (pénicillines)</b> bien que très largement surdiagnostiquée, ou celle aux fluoroquinolones sont également à risque de choc anaphylactique
<b>Allergènes professionnels</b>	Variable: contact cutané ou avec muqueuse lors d'une opération...	Variable	Là encore, de nombreux allergènes présents dans le milieu professionnel peuvent être responsables de pathologies allergiques. Le <b>latex</b> , produit par l'arbre à caoutchouc ( <i>Hevea brasiliensis</i> ) est celui qui pose le plus de souci en pratique (par exemple en milieu hospitalier, nécessité de port de gants, de postes aménagés...)

## 5. Les facteurs de risque influençant l'apparition des allergies

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement des allergies, dont les plus importants sont la composante génétique (héréditaire) et la composante environnementale (Tableau 2).

**Tableau 2 : Facteurs contribuant à l'apparition des allergies (Abbas *et al.*, 2022).**

Les facteurs	Caractéristiques
Héréditaires	<p>.Prédisposition génétique qui est transmise et non l'allergie</p> <p>. L'allergie peut apparaître en dehors de tout antécédent familial</p> <p>. un enfant allergique dont l'un ou les deux parents sont allergiques ne sera pas forcément sensibilisé aux mêmes allergènes que ses parents</p> <p>. La composante génétique est polymorphe c'est à dire plusieurs gènes sont impliqués</p> <p>. L'ethnie d'un individu peut également être un facteur protecteur ou un facteur de risque de développer une allergie</p>
Environnementaux	<p>.Les polluants gazeux, particulaires, physiques, chimiques et biologiques entraînent une hyperréactivité des muqueuses les rendant plus sensibles aux allergènes, participant ainsi dans l'élévation de la gravité des allergies</p> <p>.Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), connus principalement pour leurs effets cancérogènes, sont également immunosuppresseurs, entraînent des actions pro-inflammatoires et augmentent certaines réactions d'hypersensibilité. ont un rôle adjuvant dans la production d'IgE.</p>
Hygiène et Mode de vie	<p>.Ingestion de produits allergisants (cacahouètes, fruits exotiques, ... etc.)</p> <p>.Introduction d'aliments plus variés (plats préparés, aliments transformés,.. etc.).</p>
Antibiothérapie – Vaccination	<p>.la prise d'antibiotiques pendant la première année de vie était associée à un risque plus important d'allergie (rhino conjonctivite, asthme, dermatite atopique). Il a également été observé que les enfants ayant été vaccinés contre rougeole-oreillon-rubéole avaient un risque plus important de rhino conjonctivite allergique.</p>
Tabagisme	<p>. Le tabagisme passif est actuellement reconnu comme facteur pouvant être impliqué dans le développement de maladies allergiques respiratoires.</p>

# **Chapitre II :**

## **Allergies alimentaires**

## 1. Définitions de l'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire « vraie », par opposition aux fausses allergies alimentaires, correspond à des manifestations cliniques apparaissant après l'ingestion, l'inhalation ou le contact avec un allergène alimentaire (appelé trophallergène) impliquant une hypersensibilité médiée par des mécanismes immunologiques spécifiques au même allergène.

D'une autre façon, l'AA est définie comme une perte (ou absence d'acquisition) de la tolérance immunologique à un allergène alimentaire (**Essari *et al.*, 2018**). Cette absence de réponse est un mécanisme appelé tolérance orale, qui est gérée par de nombreux acteurs immunitaires, principalement par les lymphocytes T régulateurs (**Chinthrajah, 2016**). Chez les patients atteints d'allergie alimentaire, on assiste à une brèche dans la tolérance orale conduisant à la sensibilisation alimentaire puis au développement de la réponse allergique.

L'EAACI a proposé en 2001, une nomenclature qui définit les réactions adverses aux aliments en fonction des manifestations cliniques et des mécanismes impliqués. Selon cette nomenclature, les réactions toxiques liées à des contaminants bactériens par exemple (intoxications alimentaires) doivent être distinguées des réactions non toxiques qui peuvent impliquer un mécanisme immunologique ou non (**Johansson *et al.*, 2001**).

D'après Yu *et al.*, Les allergies alimentaires sont réparties en plusieurs classes présentées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 3**).



**Tableau 3 : types des allergies alimentaires (Yu *et al.*, 2016).**

Sous-type	Age	Allergène	Symptômes
<b>Allergie alimentaire IgE médiée</b>			
	enfants>adulte	Lait, œuf, blé, soja, cacahuètes, noix, poisson, fruit de mer	Démangeaisons, urticaire, œdème de Quincke, douleurs abdominales, vomissement, diarrhées, sifflement
<b>Allergie alimentaire mixtes</b>			
Allergie alimentaire associée à la dermatite atopique	enfants>adulte	Lait, œuf, blé, soja, cacahuètes, noix, poisson, fruit de mer	Exacerbation de la dermatite atopique après ingestion d'un allergène
Œsophagite à éosinophiles	Enfants et adulte	Lait, blé œuf, viande, soja et poulet	Vomissement, défaut de croissance, surcharge fécale, brûlures d'estomac
Autres désordres gastro-intestinal à éosinophiles	Enfants et adulte	Lait, œuf, blé, soja, noix, poisson, fruit de mer, viande	Douleurs intestinales variées
<b>Allergie alimentaire non IgE médiée</b>			
FPIES (food protein induced enterocolitis syndrome)	enfants	Lait, soja, rice, œuf, avoine	Vomissement, diarrhée, défaut de croissance
FPIP (food protein induced proctocolitis)	enfants	Lait, soja, blé, œuf	Saignements rectaux
FPE ( food protein enteropathy)	enfants	Lait, soja blé et œuf	diarrhée, défaut de croissance Malabsorption, stéatorrhée

## 2. Allergènes alimentaires et propriétés physico-chimiques

Les trophallergènes sont classiquement décrits comme des glycoprotéines de masse moléculaire variant entre 10 et 70 kDa, à point isoélectrique acide. Elles appartiennent à la famille des albumines (solubles dans l'eau), des globulines (solubles en solutions salines) ou gliadines (solubles dans l'alcool mais plus rares) (**Pierre et Lucie, 2018**).

Plusieurs propriétés physico-chimiques caractérisent les trophallergènes et expliquent leur allergénicité. : thermostabilité, résistance à la protéolyse et résistance à un pH modérément acide (pH=3) (**Teissier et Madet, 2005**).

Plusieurs classifications des principaux aliments responsables des allergies alimentaires sont possibles selon l'origine (animale ou végétale) et l'âge (**Tableau 4**).



**Tableau 4** : allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte  
(Moneret-Vautrion *et al.*, 2006).

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

### 3. Classification de Gell et Coombs

L'hypersensibilité allergique peut être due à des IgE, mais aussi à des IgG, à des complexes immuns ou à une réponse lymphocytaire (**Figure 4**). Selon le mécanisme et le délai d'apparition des symptômes, quatre types d'hypersensibilité sont décrits par la classification de Gell et Coombs (**Tableau 5**).

Les quatre types d'allergie peuvent être impliqués dans les allergies alimentaires dont 90% sont de types I. L'hypersensibilité de type II n'intervient que de manière exceptionnelle (**André, 1994**).

#### 3.1. Hypersensibilité de type I

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont induites par les IgE, via l'activation des mastocytes et des basophiles du sang circulant (**David *et al.*, 2007**).

Les allergies de ce type commencent à se faire sentir presque immédiatement après le contact avec l'allergène. Les effets de l'allergie disparaissent habituellement environ une demi-heure après l'exposition à l'allergène.

### 3.2. Hypersensibilité type II

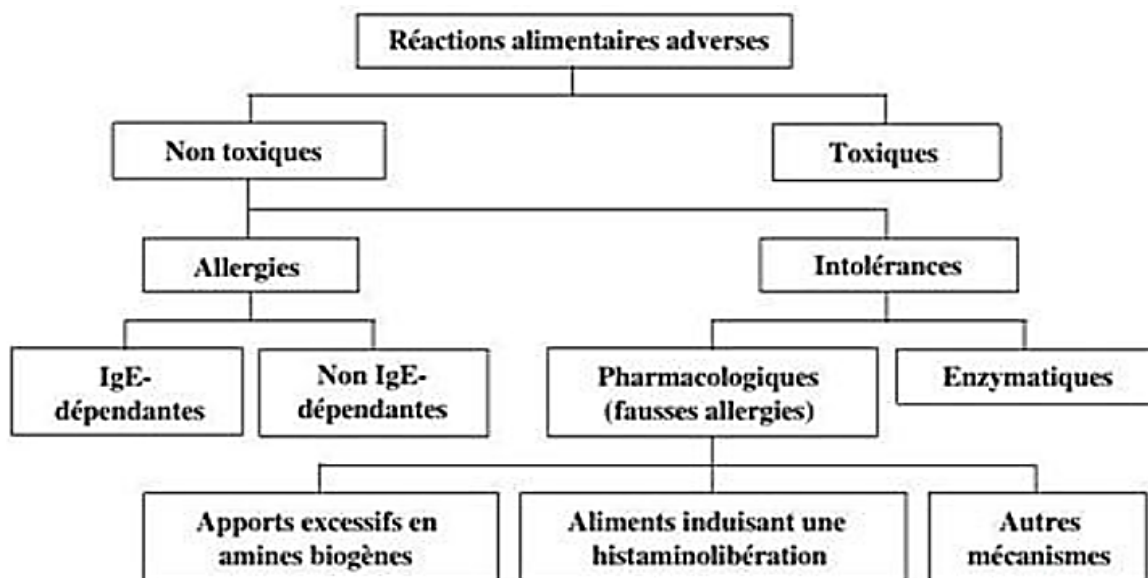
Cette réaction est cytotoxique. Les réponses de type II sont induites par la liaison d'un anticorps (de type IgG ou IgM) circulant à des antigènes de la surface cellulaire telle que les globules rouges, les neutrophiles, les plaquettes et sur les cellules épithéliales.

### 3.3. Hypersensibilité de type III

C'est une réaction semi-tardive. Elles mettent en jeu des complexes immuns circulants formés par l'association d'IgG ou IgE spécifique avec l'allergène.

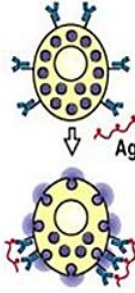
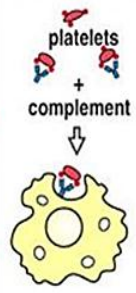
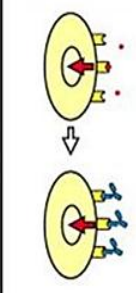
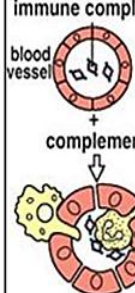
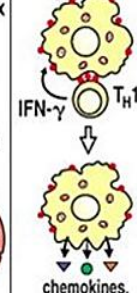
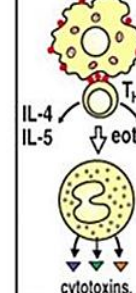
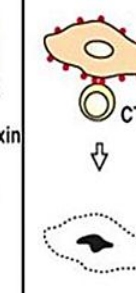
### 3.4. Hypersensibilité de type IV

Appelée également hypersensibilité retardée (DTH), à médiation cellulaire. Dans cette réaction, les LT sensibilisés à l'antigène libèrent des cytokines (chimiokines, interféron- $\gamma$ ) lors d'un second contact avec le même antigène. Celles-ci attirent et activent les macrophages, dont les médiateurs induisent l'inflammation.



**Figure 4 :** Classification des réactions adverses alimentaires de l'académie Européenne d'allergie et d'immunologie clinique (Bouchetara, 2018)

**Tableau 5** : Classification des allergies selon Gell et Coombs (**Janewayt *et al*, 2003**).

	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T <sub>H</sub> 1 cells	T <sub>H</sub> 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR <sup>+</sup> cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

## 4. Autres réactions alimentaires

### 4.1. Allergies croisées

La réactivité croisée des allergènes est due à la présence d'allergènes communs ou, plus souvent, d'allergènes de structure voisine dans différentes sources allergéniques appartenant à la même famille, à des familles voisines ou même à des familles différentes (**Rommel, 2012**). Ces réactions croisées peuvent être uniquement biologiques (se traduisant par un test cutané positif et/ou un dosage d'IgE spécifiques positif), on parle alors de sensibilisation croisée ; elles peuvent aussi se traduire par des symptômes cliniques. Dans ce dernier cas, il s'agit d'une allergie croisée (vérifiée par des tests de provocation orale) (**Rommel, 2012**).

Les allergies croisées les plus connues sont : les allergies aliments/pneumallergènes, les allergies aliments/latex, les allergies aliments/aliments (**Rommel, 2012**).

## 4.2. Intolérances alimentaires

Ce sont des réactions qui surviennent après l'ingestion d'un aliment, elle peut provoquer des symptômes similaires à l'allergie (nausée ; diarrhée ; crampes d'estomac) mais ne font pas intervenir de mécanismes immuno-allergiques. Elle peut apparaître à n'importe quel âge et elle peut être de courte durée ou durer toute la vie (**Dubuisson *et al.*, 2002**).

### ❖ Types d'intolérances alimentaires

On considère trois types de réactions d'intolérance alimentaire : pharmacologique, enzymatique et indéfinie.

#### ➤ L'intolérance alimentaire par réaction pharmacologique

Les réactions pharmacologiques ou fausses allergies alimentaires sont définies par la possibilité à des substances d'induire des réactions cliniques mimant l'allergie, par libération non spécifique de médiateurs. Ces manifestations sont liées à la prise d'aliments riches en histamine ou d'autres amines comme la tyramine et/ou à des aliments contenant des substances histamino-libératrices activant les mastocytes par un mécanisme non allergique (**Marc *et al.*, 2003**). On suppose que certaines substances chimiques d'origine alimentaire sont capables de déstabiliser les membranes des mastocytes et permettent la libération spontanée de l'histamine et d'autres médiateurs.

Les aliments riches en histamine sont les aliments fermentés (certains fromages comme l'emmental, le parmesan, roquefort, gouda, la choucroute...), les boissons fermentées, les conserves de poissons (thon, maquereau...), le poisson frais et les crustacés, le blanc d'oeuf, certains fruits (fraise, ananas, orange, banane) et certains légumes (tomates, épinards, petits pois, choucroute, haricots, lentilles, fèves). (**Dubuisson *et al.*, 2002**)

Les aliments riches en tyramine comme par exemple certains fromages (gruyère, brie, roquefort), le chocolat et le hareng saur (salé et fumé), certains fruits (avocats, figes, raisins), certains légumes (tomates, choux, épinards), le vin et la bière ;

Les aliments qui provoquent la libération d'histamine des mastocytes sont classiquement les fraises, les tomates, le chocolat, le blanc d'œuf et les crustacés.

A la différence de l'allergie alimentaire vraie qui peut se déclencher avec une consommation infime de l'aliment incriminé, la fausse AA nécessite la consommation d'une grande quantité d'aliment riche en amines biogènes (**Lugnon et Chiny, 2013**).

➤ **Intolérance alimentaire d'origine inconnue**

Elle regroupe l'ensemble des réactions adverses ou néfastes consécutives à l'absorption d'aliments mais dont le mécanisme n'est pas identifié ; par exemples :

• **Intolérance au glucose et au galactose**

Le glucose et le galactose sont des sucres courants, ils existent dans plusieurs sortes d'aliments. Ils sont trouvés sous forme de sucre libre, mais aussi en combinaison avec d'autres sucres et sous forme de galacto-oligo-saccharides comme le raffinose ou encore le stachyose. La malabsorption et l'intolérance secondaire au glucose et au galactose sont dues à une anomalie génétique sur le chromosome 22 qui code pour une protéine de transport du sucre (SGLT1). Cette anomalie génétique provoque une diminution de la capacité d'absorber les sucres à travers la muqueuse de l'intestin grêle (**Pierre et Lucie, 2018**).

Les symptômes sont : Des diarrhées ; Des acidoses ; Des crampes d'estomac ; une production de gaz en excès ; Des vomissements (**Pierre et Lucie, 2018**).

• **Intolérance au gluten**

L'intolérance au gluten ou la maladie cœliaque est une entéropathie chronique immuno-dépendante affectant l'intestin grêle chez les enfants et les adultes génétiquement prédisposés, qui est induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine ; qui va entraîner une atrophie villositaire sévère prédominante au niveau de l'intestin grêle proximal (**Cerf-Bensussan et al., 2001**). Plus de 95 % des patients sont HLA de classe II de type DQ2 ou HLA-DQ85 (**Dos et Lioté, 2016**).

Les signes classiques de la MC sont en relation avec une malabsorption de l'intestin grêle : diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales. Les anomalies biologiques sont une anémie par carence en fer, folates, vitamine B12, un déficit en facteurs vitamine K dépendants et un déficit en zinc (**Malmut et Cellier, 2010**).

L'exclusion complète et définitive du gluten est la base du traitement de la MC. Le principe du régime sans gluten repose sur la suppression de tous les aliments contenant les trois céréales (blé, seigle et orge) (**Malmut et Cellier, 2010**).

➤ **L'intolérance alimentaire enzymatique**

Elle s'explique par une carence en certaines enzymes nécessaires au métabolisme de certaines substances, la plus connue étant l'intolérance au lactose.

- **Intolérance au lactose**

Le lactose est le sucre naturel du lait ; Il nécessite une enzyme, la lactase, pour être digéré. La lactase produite par l'intestin, décompose le lactose provenant de l'alimentation en deux autres sucres (glucose et galactose), qui peuvent être facilement absorbés par l'intestin.

Le lactose est présent essentiellement dans le lait et les fromages frais non fermentés. En revanche, les produits laitiers fermentés peuvent être consommés (yaourts de laits fermentés, fromages affinés, à pâtes dures) (**Jean et al., 2012**).

L'intolérance au lactose est l'incapacité à digérer le lactose et cela à cause d'une diminution voire d'une absence d'une enzyme : la lactase ; Il existe divers degrés d'intolérance selon la quantité de lactase encore produite par l'individu (**Pierre et Lucie, 2018**).

Les principaux symptômes sont :

- Troubles intestinaux tels que la production de gaz, sensation de ballonnement, crampes abdominales, diarrhées, nausées et vomissements.
- Maux de tête, une fatigue, des douleurs musculaires et articulaires (**Pierre et Lucie, 2018**).

Le traitement consiste dans l'éviction de consommer de grande quantité du lactose comme les yaourts et laits fermentés. L'ingestion des laits et produits laitiers dé lactosés contiens une teneur en protéines et calcium identique à celle des produits laitiers normaux. C'est un avantage qui permet aux personnes intolérantes au lactose de limiter les risques de carence nutritionnelle (Pierre et Lucie, 2018).

## 5. Différence entre allergie et intolérance alimentaire

Une réaction secondaire à un aliment est souvent assimilée à une allergie alimentaire. Dans la plupart des cas, il s'agit toutefois de quelque chose d'autre, probablement une intoxication alimentaire, une aversion pour un aliment ou une intolérance à l'un des ingrédients de l'aliment.

Une allergie est liée à une hypersensibilité de l'organisme humain à certains allergènes alimentaires. L'organisme va réagir à l'aliment comme à un corps étranger en produisant des anticorps (**Elong, 2014**).

Contrairement aux allergies, les intolérances alimentaires n'impliquent pas le système immunitaire mais le métabolisme. Le corps a perdu partiellement ou totalement la capacité de digérer une certaine substance, ou n'a jamais eu cette capacité. Ici, le corps ne produit pas d'anticorps (**Elong, 2014**).

## 6. Epidémiologie de l'allergie alimentaire

- Les allergies alimentaires IgE médiées sont fréquentes et concernent 4 à 8 % des enfants, 3 à 4 % des adultes. La guérison spontanée survient spontanément dans 60 à 80 % des cas à l'âge scolaire chez les enfants avec une allergie IgE médiée aux protéines de lait de vache (PLV) ou à l'œuf et dans 10 à 20 % des cas chez les enfants ayant une allergie à l'arachide ou aux fruits à coque (**Pouessel et Lezmi, 2022**).
- Epidémiologie spécifique :
  - L'allergie alimentaire est plus importante chez les enfants que chez les adultes, la proportion de trois enfants pour un adulte est admise.
  - Il est à noter que les allergènes alimentaires d'origine animale (œuf, lait, poisson) prédominent chez l'enfant jusqu'à huit ans alors que ceux d'origine végétale (les drupacés, les ombellifères) sont plus fréquents chez l'adolescent et chez l'adulte.
  - L'apparition d'une allergie alimentaire est fortement influencée par la génétique. La majorité des patients atteints d'une allergie alimentaire sévère sont atopiques et 10 % d'entre eux ont d'autres symptômes d'atopie (**Latreche, 2009**).

**Chapitre III :**  
**Allergies alimentaires aux protéines**  
**de lait de vache**



## 1. Définition

L'Allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est une réaction du système immunitaire qui se rebelle contre les protéines du lait de vache. Elle est principalement causée par une immaturité du système digestif. C'est l'allergie du nourrisson la plus fréquente mais elle peut s'observer à tout âge. Elle débute en général au 3ème mois, lors de l'arrêt de l'allaitement maternel et guérit souvent avant l'âge de 3 ans. Elle représente la quatrième allergie alimentaire chez l'enfant, derrière les allergies à l'œuf, à l'arachide et pourrait être définitive dans 20% des cas. Le risque d'APLV pour l'enfant est doublé si les deux parents sont eux-mêmes atopiques).

Une première étude transversale descriptive a montré une forte prévalence de l'APLV chez les enfants de moins de 3 ans dans la ville de Constantine en Algérie avec 3,64 % (Boughellout *et al.*, 2015).

## 2. Composition du lait de vache

Le lait est un mélange complexe constitué à 90% d'eau et qui comprend :

- Une solution vraie contenant les sucres (le lactose principalement), les protéines solubles, les minéraux et les vitamines hydrosolubles.
- Une solution colloïdale contenant les protéines, en particulier les caséines.
- Une émulsion de matières grasses dans l'eau.

Le pH du lait est proche de la neutralité : 6,6 à 6,8 (Courtet Leymarios, 2010).

## 3. Les protéines allergènes du lait de vache

Le lait de vache contient quantitativement 30 à 35 g/l de protéines et qualitativement une trentaine de protéines, toutes potentiellement allergisantes. Parmi les protéines responsables de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), les trois allergènes principaux sont l'alactalbumine, la  $\beta$ -lactoglobuline et la caséine (**Tableau 6**).

Environ 85% des personnes atteintes d'APLV réagissent à une de ces trois protéines et 75% sont allergiques à plusieurs protéines à la fois. Chimiquement, la composition protéique du lait de vache se répartit en deux fractions : 80% de caillé constitué de caséine

et 20% de lactosérum contenant entre autre la  $\beta$ -lactoglobuline et l' $\alpha$ -lactalbumine. La caséine résulte de l'association de quatre chaînes protéiques codées par des gènes différents ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$  et  $\kappa$ ), et représentent 80% des PLV (Diabi et Diboun, 2013).

**Tableau 6 : allergènes du lait de vache (Vilain, 2011).**

<b>Protéines</b>	<b>Allergènes identifiés</b>	<b>teneur</b>	<b>Poids moléculaire (KDa)</b>
<b>Caséines</b>	$\alpha$ S1-caséine $\alpha$ S2-caséine $\beta$ -caséine $\kappa$ -caséine	50 % des caséines 5 % des caséines 30% des caséines 15% des caséines	20à30
<b>Protéines du lactosérum</b>	$\beta$ -Lactoglobuline Bos d 5 $\alpha$ -Lactalbumine Bos d 4 Sérumalbumine Bos d 6 Autres	9 % des protéines totales 4 % des protéines totales 1 % des protéines totales	18,3 14,2 67 4
<b>Immunoglobulines Lactoferrine</b>	Bos d 7		160

#### 4. Classification d'APLV

Dans l'immunopathologie de l'APLV, on retient trois des quatre mécanismes différents de la classification de Gell et Coombs : les réactions de type I, III, et IV.

Selon les manifestations cliniques réactionnelles de l'APLV, on distingue généralement trois groupes :

- L'allergie IgE-médiée : réaction de type I.
- L'AA de mécanisme mixte : associant une médiation humorale (par les IgE), et cellulaire (par les lymphocytes), responsable de réactions cliniques retardées ou chroniques incluant la gastro-entéropathie à éosinophiles telle que l'œsophagite à éosinophiles (OeE) qui est souvent déclenchée par les allergènes du lait (**Yu et al., 2016**).
- L'allergie non IgE-médiée : réactions de type III et IV. Dont les réactions de type III peuvent théoriquement intervenir vis-à-vis des aliments et ont été anciennement décrites dans l'allergie aux protéines du lait de vache, et l'hypersensibilité de type IV est impliquée dans les formes entéropathiques d'allergie aux protéines de lait de vache non IgE dépendante (**André, 1994**).

## 5. Physiopathologie d'APLV

On considère que l'intestin est le premier organe immunitaire de l'organisme humain car 60 à 70% des cellules immunes sont présentes dans la muqueuse intestinale (**Morin, 2012**).

En situation normale, les Ag alimentaires se trouvant dans la lumière intestinale traversent la muqueuse et entrent en contact avec le système immunitaire intestinal ou GALT. Ce dernier est formé par les plaques de Peyer, les lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes de la lamina propria (**Figure 5**).

Le GALT a deux fonctions principales : s'opposer à l'intrusion des agents pathogènes et favoriser la tolérance aux Ag alimentaires. (Les antigènes alimentaires sont acheminés de la lumière intestinale vers le GALT par l'intermédiaire de différentes cellules de la muqueuse intestinale (cellules M, cellule dendritiques, cellules épithéliales) (**Lakhabab, 2017**).

Chez l'individu sain, la présentation de l'antigène va induire une non-réponse du système immunitaire à l'origine du maintien de la tolérance orale. Cette tolérance fait intervenir des immunoglobulines (IgA sécrétoires), des cytokines immunosuppressives (TGF $\beta$ , IL-10) et des lymphocytes suppresseurs (Treg notamment) (**Lakhabab, 2017**).

Chez l'individu sensibilisé, ce phénomène de tolérance du GALT vis-à-vis d'Ag alimentaires est rompu et une réponse immunitaire à l'égard de certains allergènes va se mettre en place (Lakhabab, 2017).

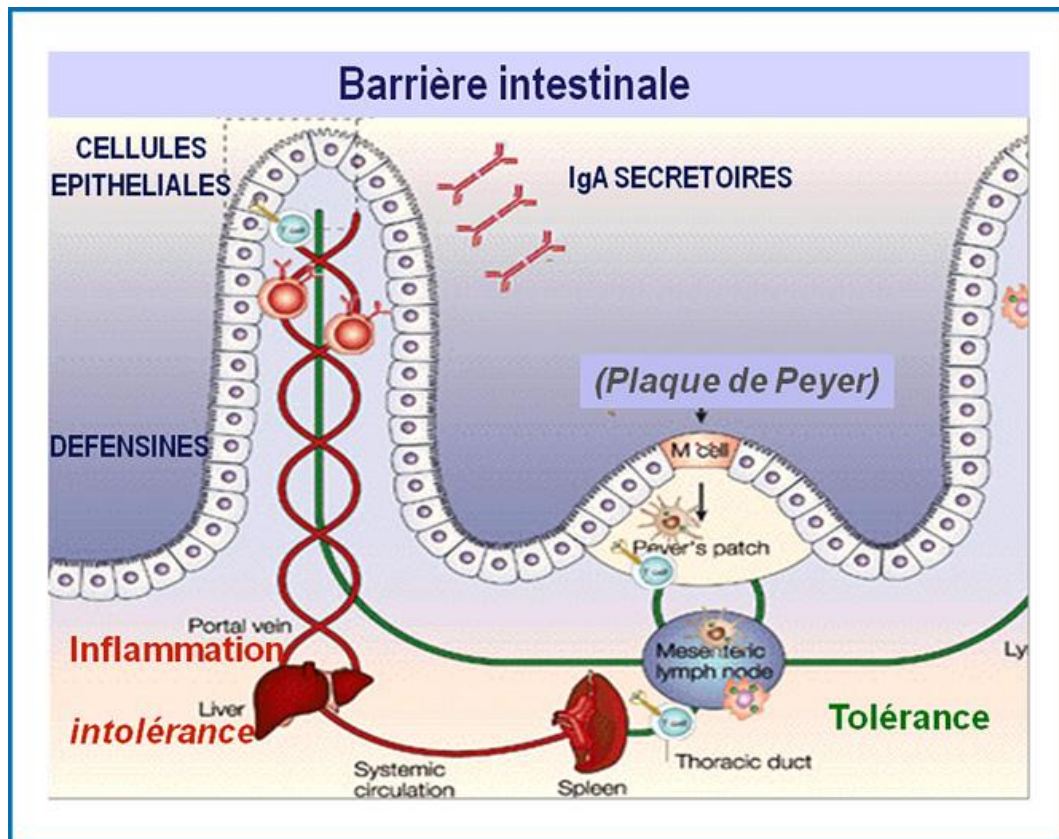


Figure 5 : la barrière intestinale (Heyman, 2010).

## 6. Eléments essentiels intervenants dans la réaction allergique alimentaire

### 6.1. Principaux médiateurs chimiques de la réaction allergique immédiate

Plusieurs cellules, entre autres les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les polynucléaires éosinophiles, libèrent des médiateurs chimiques durant la réaction allergique. Le plus pertinent est l'histamine vu son effet dans la réaction allergique.

On distingue deux types de médiateurs :

- **Les médiateurs préformés** (contenus dans les granules cytoplasmiques)
  - ✓ L'histamine

L'histamine est une molécule obtenue par décarboxylation de l'histidine via une décarboxylase.

Elle est présente dans les granulocytes basophiles sanguins et mastocytes tissulaires. Elle est contenue dans des granules cytoplasmiques d'où elle sera libérée s'il y a une stimulation (Averty, 2017).

Il existe différentes formations d'histamine : dans les mastocytes il s'agit de la réserve stable ou elle est lentement régénérée. Ces cellules chargées d'histamines sont présentes dans la peau, le foie, l'intestin, les bronches. Il existe d'autres cellules qui vont produire de l'histamine mais ne pas la stocker. Il s'agit des plaquettes, des cellules dendritiques, des lymphocytes et cellules pariétales et principales de la muqueuse stomacale (Averty, 2017).

Lorsque l'histamine est libérée, elle va activer 4 types de récepteurs : H1, H2, H3 et H4 sur des différents systèmes (Tableau 7).

**Tableau 7** : récapitulatif des actions de l'histamine sur les différents systèmes (Averty, 2017).

		Récepteurs		
		H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>
<i>Vaisseaux</i>				
Artères	Vasodilatation et hTA	+	+	
Microcirculation	Augmentation de la perméabilité des capillaires → œdèmes	+	±	
Veines	Constriction	+	(±)	
<i>Cœur</i>				
Force de contraction	Augmentation		+	
réquence	Accélération		+	
<i>Muscles lisses</i>				
Trachéobronchique	Bronchoconstriction, vasodilatation-œdème	+		
Intestinal	Stimulation de la motilité	+		
		(± chez l'Homme)		
<i>Mastocytes, basophiles</i>				
Libération de l'histamine	Inhibition		+	+
<i>Glandes exocrines</i>				
Sécrétion gastrique	Stimulation HCl (+++) et pepsine (+)		+	
Sécrétion salivaire et autres glandes	Stimulation	+		
<i>Système nerveux</i>				
Cerveau	Stimulation, inhibition	+		+
Nerfs périphériques (terminaisons sensorielles)	Démangeaison, douleur	+		+

### ✓ Les protéases

La tryptase (lésions des tissus locaux) et les facteurs chimiotatiques pour les éosinophiles et les neutrophiles (l'ECF-A, le NCF).

- **les médiateurs lipidiques néoformés** (secrétés au niveau de la membrane)

- ✓ Les métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines et leucotriènes)

- ✓ Le PAF (facteur d'activation des plaquettes)

- **Cytokines et chimiokines**

Les cytokines sont des glycoprotéines qui assurent la communication et la coordination intercellulaire et interviennent aussi dans la croissance, la différenciation ou encore la mort cellulaire (**Bouguenoun, 2016**).

On distingue des cytokines « Th1 » impliquées dans le mécanisme de défense immune à médiation cellulaire et des cytokines « Th2 » impliquées dans l'inflammation et la réaction allergique dont :

- ✓ L'IL-4 et l'IL-13, inducteurs puissants de la synthèse des IgE, sont secrétées principalement par les lymphocytes Th2, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles.

- ✓ L'IL-5 est produite par divers types cellulaires incluant les lymphocytes T, les mastocytes et les éosinophiles. Cette cytokine joue un rôle crucial dans la différenciation, la maturation, la survie et l'activation des éosinophiles.

- ✓ l'IL-1, IL-3, IL-6, TNF $\alpha$ ...

Concernant les chimiokines, elles sont en générale des médiateurs pro-inflammatoires secondaires induits par l'action de cytokines sur de nombreuses cellules comme les chimiokines CXC dont l'IL-8 qui sont essentiellement chimiotactiques pour les neutrophiles (**Bouguenoun, 2016**).

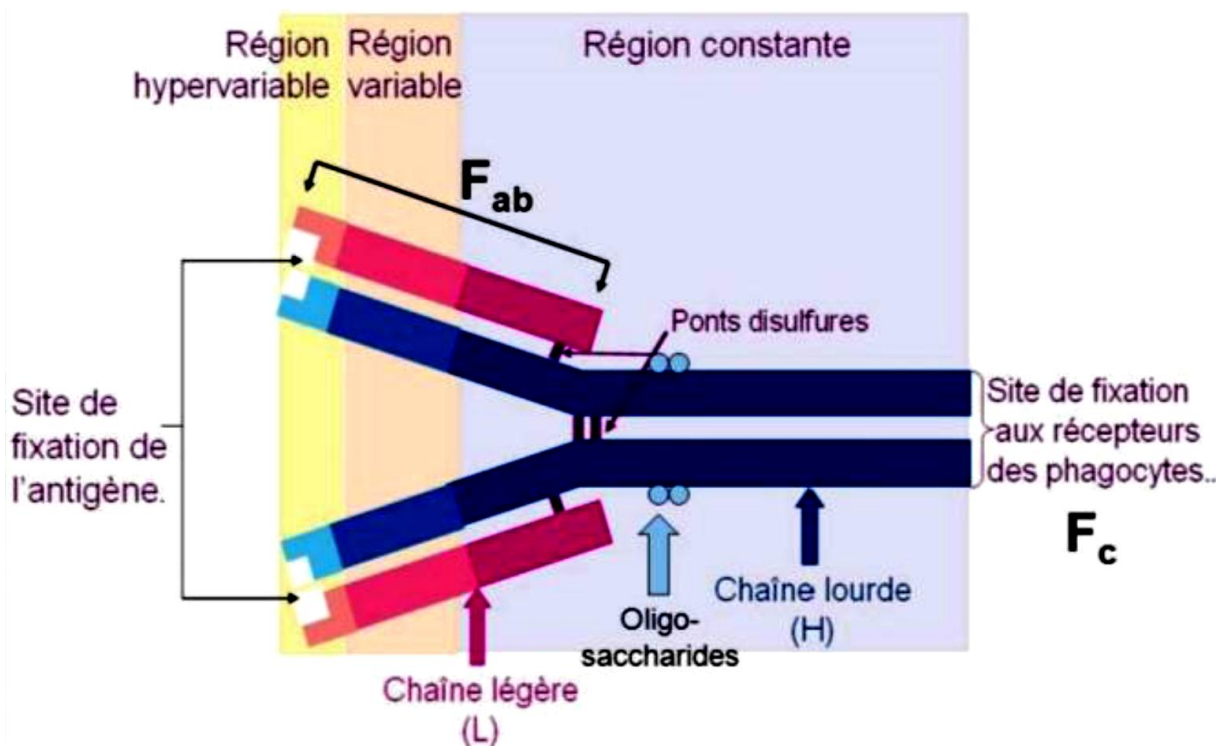
## 6.2. Les IgE et les récepteurs aux IgE

Les IgE sont essentiellement produites au niveau des principaux sites d'infection parasitaire : la peau, les poumons et l'intestin par les plasmocytes (lymphocytes B



différenciés) (Lucie, 2005). La structure générale des IgE est analogue à celle décrite pour les quatre classes d'immunoglobulines. Il s'agit de glycoprotéines composées de 4 chaînes, dont deux chaînes lourdes (type  $\epsilon$ ) et deux chaînes légères réunies par des ponts disulfures. Les chaînes lourdes sont composées de quatre domaines constants ( $C\epsilon$ ), le domaine  $C\epsilon3$  permettant la liaison des IgE sur leurs récepteurs (Lucie, 2005). (Figure 6).

Les IgE représentent la plus faible concentration sérique d'environ 50-200  $\mu\text{l}$  chez l'adulte, de plus la demi vie est très courte par rapport aux autres isotypes allant jusqu'aux deux jours (Dullaers *et al.*, 2012). Les IgE persistent plusieurs mois à la surface des cellules mais seulement quelques jours sous forme libre dans le sang périphérique.



**Figure 6** : structure de base d'immunoglobuline E (Averty, 2017)

Il existe deux types de récepteurs des immunoglobulines E :

Un récepteur de haute affinité Fc $\epsilon$ RI et un récepteur de faible affinité Fc $\epsilon$ RII (Figure 7) ; elles sont exprimées par divers types cellulaires et diffèrent par leur affinité pour l'IgE ; leur structure moléculaire ; leur distribution cellulaire et leur fonction.

- **Le récepteur de faible affinité pour les IgE (FcεRII ou CD23)**

Le récepteur de faible affinité FcεRII connu sous le nom CD23 ; est spécifique des domaines CH3-CH3 de IgE et possède une plus faible affinité pour IgE que le FcεRI ; il ne lie pas les IgE tant que celles-ci ne sont pas couplés à leur allergènes (**Rosine, 2014**). le CD23 possède une seule région transmembranaire suivie d'un domaine extracellulaire de type lectine. il existe sous deux formes : CD23a et CD23b.

- CD23a se trouve à la surface des lymphocytes B activées.
- CD23b est induite par l'IL-4 sur les cellules T, les cellules de Langerhans, les monocytes, les macrophages et les éosinophiles.

Il joue un rôle dans la production des IgE en participant à la présentation des antigènes et à la stimulation des lymphocytes T (**Rosine, 2014**).

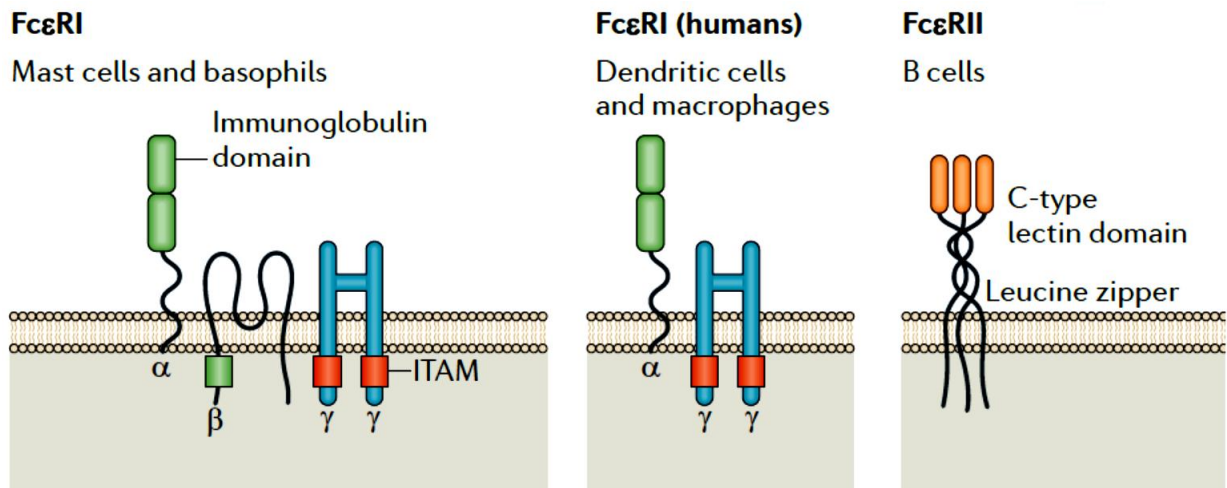
- **Récepteur de haute affinité FcεRI**

FcεRI exprime à la surface des mastocytes et les basophiles qui lié à IgE avec une forte affinité ; il est également présent à la surface de plusieurs types cellulaires comme les éosinophiles ; les cellules se langerhans ; les monocytes et les plaquettes. Il contient 4 chaînes polypeptidiques ; une chaîne α et une chaîne β et deux chaînes identiques γ reliés par des ponts disulfures (**Rosine, 2014**).

La chaîne α est une protéine transmembranaire, formée d'une partie extracellulaire qui contient le site de liaison de l'IgE, d'un segment transmembranaire et d'un segment cytoplasmique. La chaîne β traverse quatre fois la membrane et dont les extrémités N et C terminales sont cytoplasmiques (**Latrache, 2009**).

Les chaînes β et γ supportent le module de signalisation. Les régions cytoplasmiques C terminales de la chaîne β et des deux chaînes γ contiennent un motif ITAM nécessaire à l'activation cellulaire (**Latrache, 2009**).





**Figure 7** : représentation schématique des récepteurs FcεRI et FcεRII qui se lient à la région Fc de l'IgE (Acharya *et al.*, 2010) (Kraft et Kinet., 2007).

## 7. Mécanismes De l'APLV

Le mécanisme de l'allergie se déroule en deux étapes, la sensibilisation lors d'un premier contact avec l'allergène alimentaire puis la phase de déclenchement lors de la réintroduction de cet allergène.

### 7.1. La sensibilisation

Le système immunitaire de l'organisme va produire des IgE spécifiques par les LB lors du premier contact avec l'allergène (**Figure 9**). Le trophallergène (protéines de lait de vache) est capté par les CPA comme : cellules dendritiques, lymphocytes B (**Breux, 2013**).

L'allergène est internalisé dans les cellules dendritiques puis dégradé en peptides qui seront présentés au lymphocyte T CD4 par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II au niveau des organes lymphoïdes secondaires (**Rommel, 2012**). Dans ce cas, l'hypersensibilité allergique IgE médiée, la cytokine importante est l'IL-4, car sa sécrétion oriente la différenciation des lymphocytes T CD4 en lymphocyte Th 2 (**Figure 8**) (**Worbs *et al.*, 2017 ; Chow et Gill, 2020**).

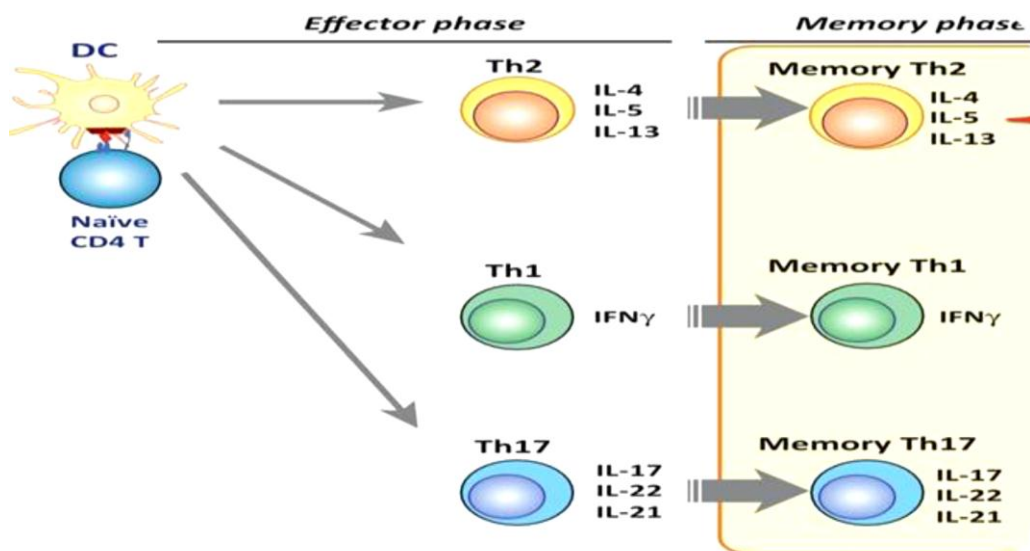
Une coopération est ensuite nécessaire entre le LB et Th 2 spécifiques du même allergène. L'interaction entre cellule B et cellule Th2 notamment de la production d'IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13 par la cellule Th 2. Sous l'influence de ces cytokines le

lymphocyte B subit une commutation de classe vers la synthèse d'IgE et se différencie ainsi en plasmocyte sécrétant des IgE spécifique de l'allergène. Ces IgE vont se fixer par leur fragment constant :

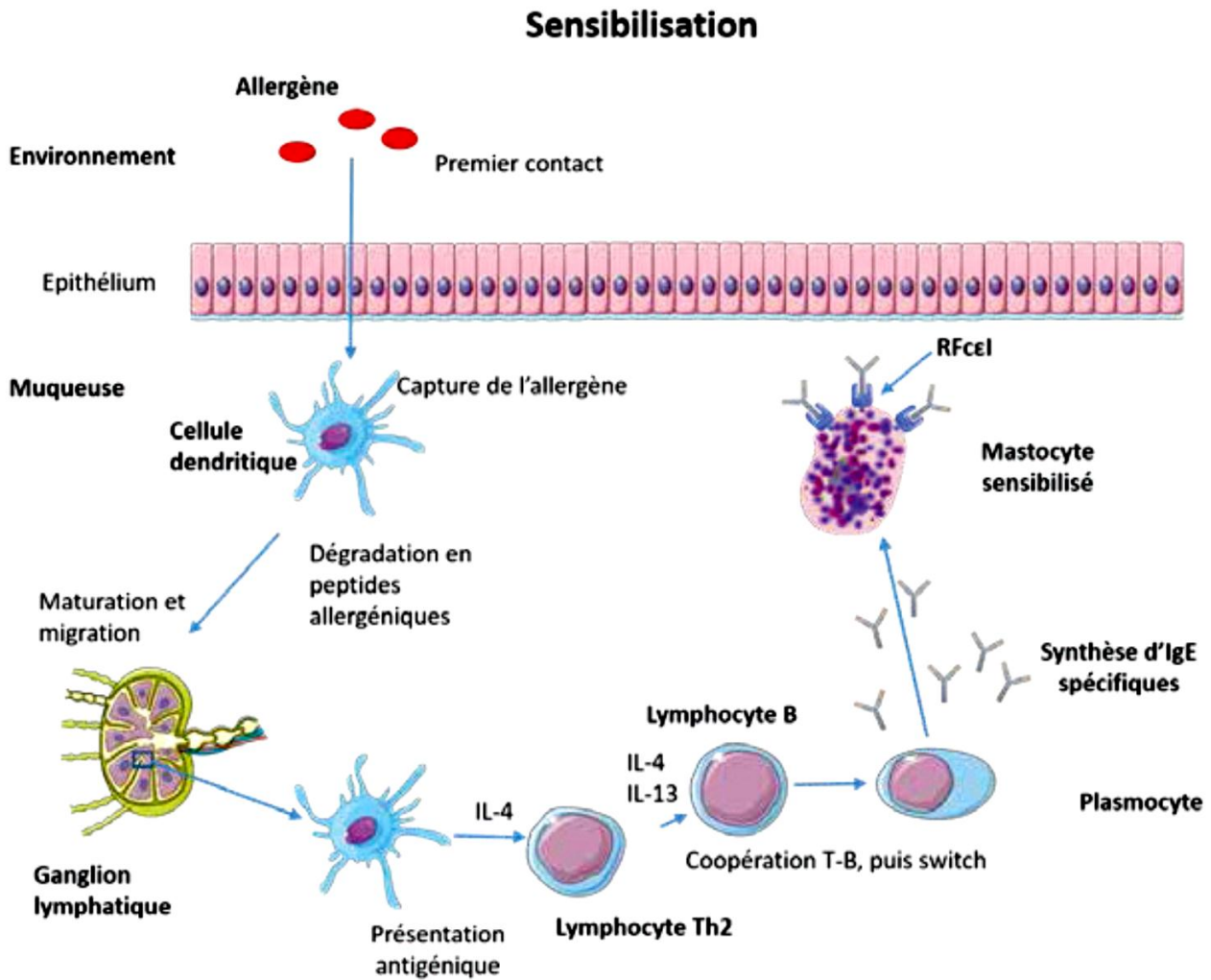
- Aux mastocytes et polynucléaires basophiles par leur récepteur de haute affinité aux IgE (FcεRI) ;
- Aux macrophages, aux polynucléaires éosinophiles, aux lymphocytes B, aux plaquettes par leur récepteur de basse affinité aux IgE (FcεRII = CD23).

Différentes voies de sensibilisation sont possibles. Elles sont naturellement les voies digestives, respiratoires ou cutanées. Des sensibilisations in utero ou via l'allaitement maternel sont également possibles (Turck *et al.*, 2015).

Dans le cadre d'une hypersensibilité retardée (non IgE-médiée), la présentation de l'antigène aboutit à l'expansion clonale de lymphocytes T spécifique de l'allergène. Au cours de cette phase, il y aura aucun symptôme qui apparaît. Pour cela, elle est dite silencieuse.



**Figure 8** : différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocytes Th1 ou Th2 (Endo *et al.*, 2014).



**Figure 9 :** mécanismes immunologiques de la phase de sensibilisation (Bertrand, 2020).

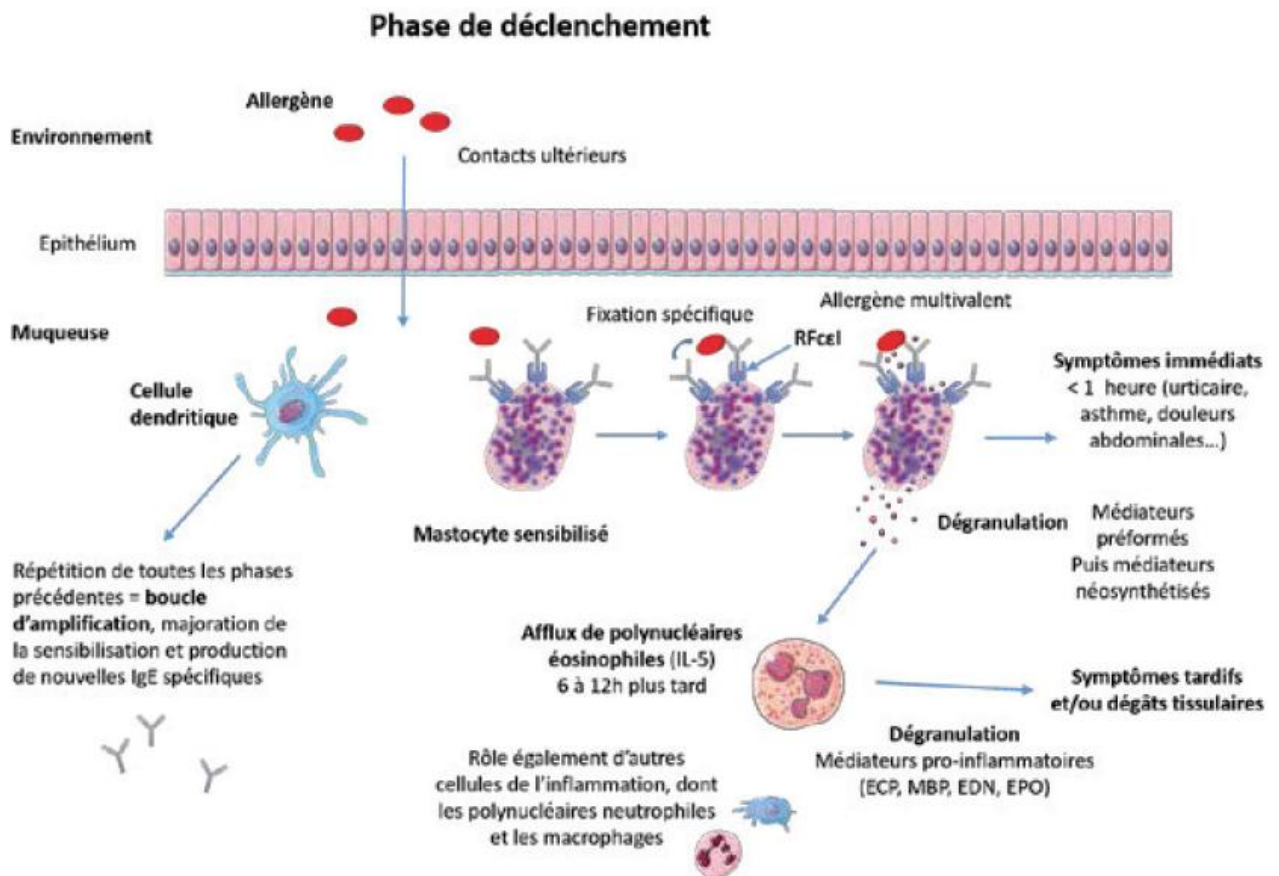
## 7.2. La phase de déclenchement

- **Forme IgE-médiée**

Après une phase biologique silencieuse de sensibilisation (synthèse des IgE spécifique) et lors d'une réexposition au même allergène, il se produit une réaction immédiate et elle sera responsable de la survenue des symptômes (**Figure 10**).

La liaison deux épitopes de l'allergène à deux IgE spécifique fixées sur les polynucléaires basophiles et les mastocytes entraîne des modifications membranaires favorisant la pénétration de calcium à l'intérieur de la cellule provoquant ainsi une dégranulation et la libération de médiateurs préformés (histamine, protéases) et de

médiateurs lipidiques néoformés par ces cellules (métabolites de l'acide arachidonique : leucotriènes, prostaglandines).



**Figure 10** : mécanismes immunologiques de la phase de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante (Bertrand, 2020).

- **Forme non IgE-médiée**

- ✓ Hypersensibilité de type III (semi-retardée)

Il semblerait qu'une hypersensibilité de type III aux protéines du lait de vache soit possible. En effet, il a été mis en évidence, par dosage immunologique, des complexes immuns circulants et des IgG.

Cette hypersensibilité semi-retardée correspond à une inflammation induite par l'administration répétée d'un antigène. Dans un premier temps, il y aurait production d'IgM et d'IgG. Puis secondairement, lors d'administration ultérieure, il y aurait implication du complément et facteurs du complément, puis activation plaquettaire, activation de mastocytes et polynucléaires neutrophiles induisant une réaction inflammatoire (Boukerboua et Boudarsa, 2018).

✓ Hypersensibilité de type IV (retardée)

Lors de la réintroduction de l'allergène, les lymphocytes T spécifiques sont activés et libèrent des cytokines. Ces dernières, par leurs actions vaso-perméante et chimiotactique, provoquent le recrutement de cellules polymorphes sur le site de l'inflammation (lymphocytes T, macrophages, mastocytes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles...). Les réactions cliniques sont retardées étant donné qu'elles se produisent 24 à 48 heures après le contact avec l'antigène.

Cette hypersensibilité de type 4 peut entraîner une atteinte de la muqueuse intestinale conduisant parfois à une atrophie villositaire totale. La sévérité des lésions dépend du rapport des cellules Th1/Th2, en sachant que les lésions les plus sévères sont associées aux lésions Th1.

## 8. Allergie au lait de vache et réactivité croisée

Bien que les protéines du lait soient officiellement reconnues comme allergènes alimentaires d'origine bovine, il existe de nombreux autres animaux laitiers dont le lait est utilisé pour la consommation humaine et par conséquent capable d'amorcer une réaction allergique chez les personnes sensibles par l'ingestion de protéines homologues.

Les protéines des laits de chèvre et brebis présentent une homologie de séquence importante (> 80 %) avec les protéines du LV associée à des réactivités croisées très fréquentes entre ces3 laits (**Tableau 8**). Il est intéressant de noter qu'une faible proportion de patients peut être allergique aux laits de chèvre et de brebis sans être allergique au lait de vache (**Garnier et Bienvenu, 2017**).

À l'inverse, les réactions croisées sont peu fréquentes entre le lait de vache et les laits d'ânesse, de jument, de bufflonne et de chamelle.

Rarement, les patients allergiques au lait et sensibilisés à l'albumine sérique bovine peuvent présenter une allergie aux viandes (**Garnier et Bienvenu, 2017**).

**Tableau 8 :** homologues de séquences entre les protéines lactières de différents ruminants (**Garnier et Bienvenu, 2017**).

Protéine	Pourcentage d'homologie (valeurs moyennes après prise en compte des isoformes les plus communes de chaque espèce)		
	Brebis/vache	Chèvre/vache	Brebis/chèvre
$\beta$ -lactoglobuline	95	96	99
$\alpha$ -lactalbumine	95	95	99
Caséine $\alpha$ 1	86	88	95
Caséine $\alpha$ 2	89	88	98
Caséine $\beta$	91	90	99
Caséine $\kappa$	84	82	95

## 9. Manifestations cliniques de l'allergie au lait de vache

L'APLV est responsable d'une multitude de symptômes non spécifiques et au caractère transitoire selon le mécanisme pathogénique sous-jacent. Certains induisent une réaction IgE médiée et généralisée pour une quantité infime de l'aliment (début 30mn à 2h après l'ingestion de lait de vache) et d'autres généreront une manifestation non IgE médiée à début retardé (quelques heures à quelques jours après l'ingestion).

Les réactions immédiates peuvent être cutanées, gastro-intestinales, respiratoires ou même systémiques allant jusqu'au choc anaphylactique. Le choc anaphylactique représente la forme la plus grave de la réaction allergique. La forme non IgE médiée est prédominante chez le nourrisson. L'APLV non IgE dépendante présente une symptomatologie dominée par une chronicité de signes digestifs aspécifiques et de l'eczéma (**Lafitedupont, 2011**).

Il existe des formes mixtes associant des réactions immédiates et retardées en cas de dermatite atopique ou d'oesophagite à éosinophiles (**Tableau 9**).

### 9.1. Manifestations générales ou anaphylactiques

L'anaphylaxie est la manifestation la plus sévère de l'APLV et touche 0,8 % à 9 % des patients avec un diagnostic confirmé d'APLV. La réaction anaphylactique peut engager le pronostic vital de l'enfant (**Caneva, 2019**).

L'anaphylaxie systémique ou encore appelé le choc anaphylactique, est l'exemple le plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate de type I. Dans certains cas,



notamment quand l'allergène passe dans la circulation, une réaction généralisée extrêmement grave peut avoir lieu, caractérisé par une hypotension artérielle, due à la vasodilatation et à la fuite de plasma vers les espaces interstitiels causés par l'augmentation généralisée de la perméabilité capillaire, une atteinte des voies aérienne avec le développement d'œdème du larynx bloquant le passage de l'air et ce qui peut causer l'étouffement en absence de traitement d'extrême urgence (**Lauralle, 2006**).

Les manifestations anaphylactiques surviennent, en général, dans l'heure, voire les minutes suivant l'ingestion de l'aliment incriminé. Classiquement, plus la réaction est précoce, plus elle est sévère. Le classement suivant peut être retenu (**Dupont et Boissieu, 2002**) :

- réaction locale : syndrome oral, caractérisé par un prurit intrabuccal ou digestif, généralement un vomissement immédiat ;
- réaction généralisée modérée, de type urticaire, prurit, oedème de Quincke ;
- réaction généralisée sévère, comme l'apparition de difficultés respiratoires, cyanose, hypotension, collapsus, perte de connaissance.

Ces différentes réactions peuvent être suivies d'une diarrhée témoignant de l'anaphylaxie digestive.

## **9.2. Manifestations gastro-intestinales**

L'atteinte digestive se manifeste dans 50 à 60 % des cas.

Les manifestations digestives de l'allergie sont connues depuis longtemps dans sa forme classique d'entéropathie avec diarrhée, malabsorption et cassure de la courbe de poids.

Ces manifestations cliniques peuvent être diversement associées et schématiquement 3 types de réactions sont reconnus (**Dupont et Boissieu, 2002**) :

- les réactions d'hypersensibilité immédiates responsables de nausées, douleurs abdominales et vomissement, 1 à 2 h après l'ingestion de l'aliment, suivies ou non d'une débâcle diarrhéique -2 à 6 h après le repas. Ces réactions sont médiées par les IgE ;

- les réactions non IgE-médiées, dites à médiation cellulaire, correspondent à la classique entéropathie respon responsable de diarrhée, vomissement, ballonnement abdominal, perte de poids, avec atrophie villositaire totale ou partielle sur les biopsies du grêle ;

- les réactions à éosinophiles, IgE- et non IgE-médiées, pouvant être responsables d'oesophagite, de gastrite ou de gastroentéocolite à éosinophiles caractérisées par une infiltration éosinophile de la muqueuse digestive. Cliniquement les enfants présentent des douleurs abdominales, des difficultés d'alimentation et d'autres symptômes diversement associés en fonction du niveau du tube digestif atteint.

### **9.3. Manifestations cutanées**

Au cours de la petite enfance, des éruptions cutanées peuvent survenir. Il s'agit de manifestations non spécifiques apparaissant après une sensibilisation aux protéines de lait de vache. Les plus courantes comprennent des rougeurs, une acné du nourrisson, des croûtes de lait, un érythème fessier. D'autres symptômes à type d'eczéma sévère peuvent apparaître au cours de l'allergie alimentaire. L'urticaire aiguë révèle davantage une manifestation d'anaphylaxie (**Caneva, 2019**).

La dermatite atopique est un trouble mixte dépendante des IgE et à médiation cellulaire. Elle se caractérise par des lésions sèches, squameuses et très prurigineuses infiltrées par des LT, des basophiles, des éosinophiles, des mastocytes et des macrophages. Elle affecte 3 à 5% de la population et concerne environ un enfant sur 10 avant l'âge de 10 ans. La dermatite atopique s'améliore spontanément avant l'adolescence dans environ 3 cas sur 4 (**Figure 11**) (**Montoyo, 2017**).

Elles sont fréquentes et polymorphes, se trouvent dans 60% des cas d'AA.





**Figure 11** : dermatite atopique sévère déclenchée par un allergène alimentaire  
(Averty, 2017).

#### **9.4. Manifestations respiratoires**

L'atteinte respiratoire représente 20 à 30 % des cas.

Les manifestations respiratoires sont moins rencontrées lors d'allergie alimentaire, étant donné que la rhinite, la toux chronique et l'asthme sont plus liés aux pneumallergènes.

L'asthme est une affection inflammatoire chronique des voies aériennes dans le quelle interviennent de nombreuses cellules, en particulier les mastocyte, les éosinophiles et lymphocyte T.

**Tableau 9** : Tableaux cliniques de l'allergie alimentaire (**Lafitedupont, 2011**).

IgE-médiés	
Gastro-intestinaux	Syndrome oral, anaphylaxie gastro-intestinale
Cutanés	Urticaire, angio-oedème, rash et flush morbiliformes
Respiratoires	Rhino-conjonctivite aiguë, bronchospasme (wheezing)
Généraux	Choc anaphylactique
Mixtes : IgE- et non IgE-médiés	
Gastro-intestinaux	Oesophagite allergique à éosinophiles, gastro-entérite allergique à éosinophiles
Cutanés	Dermatite atopique
Respiratoires	Asthme
Non IgE-médiés	
Gastro-intestinaux	Entérocolite induite par les protéines alimentaires, proctocolite induite par les protéines alimentaires, maladie coeliaque
Cutanés	Dermatite de contact, dermatite herpétiforme
Respiratoires	Hémosidérose pulmonaire induite par les aliments (syndrome de Heiner)

## 10. Diagnostic

Le diagnostic de l'allergie alimentaire aux protéines de lait de vache nécessite une démarche diagnostic rigoureuse visant à rassembler des arguments à la fois cliniques et biologiques.

L'exploration d'une APLV IgE-dépendante comporte les tests cutanés, le dosage des IgE spécifiques et le test de provocation par voie orale (**Figure 13**). Les patch-tests quant à eux sont utilisés dans l'allergie non IgE-dépendante (**Aurelie, 2011**).

### 10.1. L'étape clinique

L'interrogatoire constitue la phase de la démarche diagnostique, elle permet de rechercher les antécédents d'atopie familiale, cette information est d'autant plus importante que le patient est jeune. En effet les données du CICBAA montrent que 66,7% des enfants ayant une allergie alimentaire ont une atopie parentale, et 17,2% une atopie biparentale (**Aurelie, 2011**).

On établit un questionnaire détaillé. Pour mettre en relation certains aliments avec la symptomatologie. La chronologie entre l'ingestion d'un aliment et l'apparition des symptômes, le détail de ces symptômes, leur constance avec les expositions successives au même aliment (**Lifrani, 2006**).

En complément de l'interrogatoire par le journal alimentaire ou « enquête catégorielle alimentaire » qui permet de retracer la consommation alimentaire pendant une à trois semaines et les conditions de survenue des réactions indésirables. Les étiquetages des aliments sont importants pour identifier des allergènes « masqués » dans les produits industriels. Enfin, l'enquête alimentaire contribue à vérifier l'équilibre nutritionnel (**Nicolas, 2019**).

## 10.2. Etape biologique

L'exploration allergologique d'une allergie aux protéines de lait de vache comporte les tests cutanés, épi cutanés, le dosage des IgE et le test de provocation orale.

- **Prick-tests**

Les tests cutanés sont réalisés par prick- test, est une méthode rapide, non invasive, « très spécifique » et d'interprétation facile.

En l'absence d'extraits allergéniques d'origine bovine autorisés (lait de vache), les tests cutanés sont réalisés avec de la caséine standardisée ou des aliments natifs comme le beurre.

Les prick-tests explorent l'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. Ils consistent à mettre en contact les mastocytes présents dans le derme avec un ou plusieurs allergènes. Les mastocytes porteurs d'IgE spécifiques vont alors dégranuler puis libérer des médiateurs entraînant la triade de Lewis : œdème, érythème et prurit (**Lignon et Chiny, 2013**).

Le principe repose sur une piqûre épidermique à travers une goutte d'allergène déposée sur la peau du patient, de préférence au niveau du dos chez le nourrisson (**Figure 12**). La lecture est effectuée après 15 minutes. La positivité est définie par un diamètre d'induration supérieur de 3 mm et de 50 % du témoin positif associée à un érythème périphérique. Un test cutané positif doit être confirmé par un TPO ou par une épreuve d'éviction. Un test cutané négatif n'exclut pas l'allergie alimentaire (**Nicolas, 2019**).

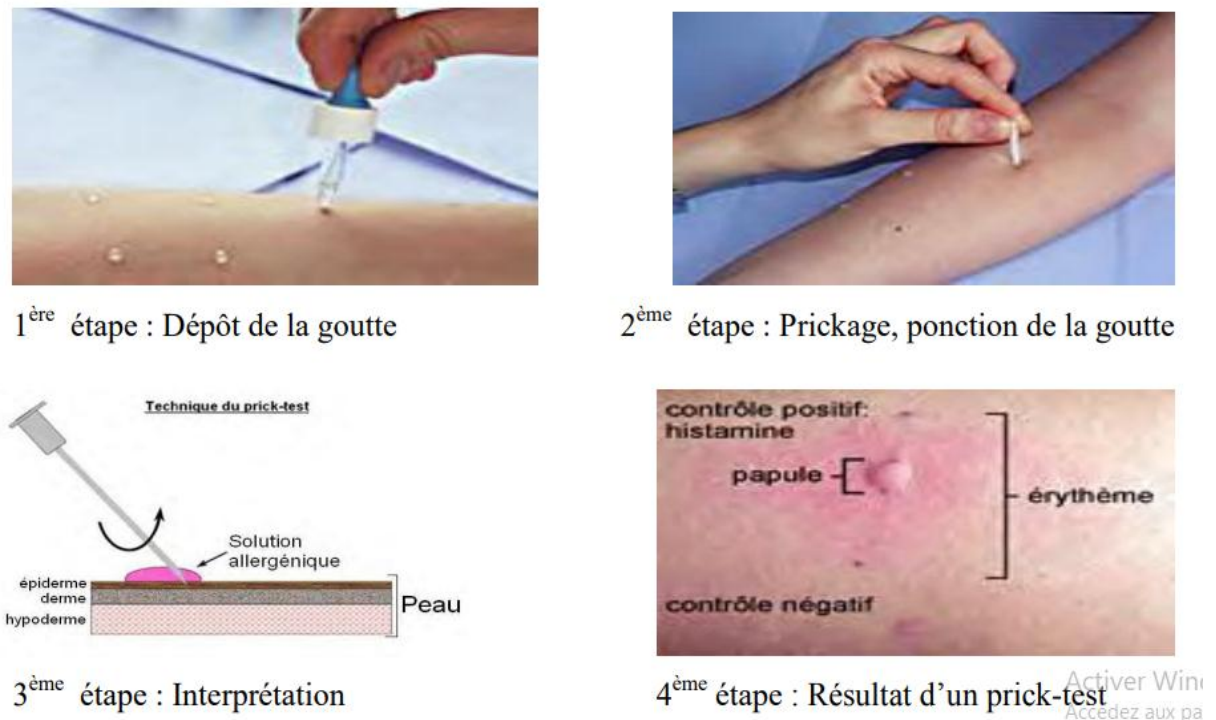


Figure 12 : déroulement du prick-test (Breux, 2013).

- **Dosages des IgE spécifiques**

Le dosage des IgE sériques spécifiques est disponible pour le lait de vache et les protéines du lait (alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline et caséine) (Diabi et Diboun, 2014); Un suivi des concentrations des IgE spécifiques dans le temps est essentiel pour guider l'âge de la réintroduction du lait de vache et définir l'évolution de l'APLV. Les concentrations pour prédire une APLV dans les études publiées varient de 3.5 kU/L à 88.8 kU/L. Il n'est donc pas possible de retenir une valeur seuil pour le lait de vache (Diabi et Diboun, 2014).

Les IgE sont dosées essentiellement par deux tests : le test RAST (Radio Allergo Sorbent Test) ou le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Dans ces deux tests, la protéine alimentaire est sur des microplaques par une adsorption passive est incubée avec du sérum des patients allergiques. Après lavage, la fixation des IgE spécifiques est détectée en utilisant des antigènes monoclonaux anti IgE humains et mis en évidence par de l'Irradium 125 radioactif pour la technique RAST ou avec une enzyme pour la technique ELISA (Lignon et Chiny, 2013).

La positivité des IgE spécifiques peut donc présenter une dimension diagnostique voire pronostique. Leur négativité n'élimine pas cependant le diagnostic d'allergie qui peut-être non IgE-dépendante (Nicolas, 2019).

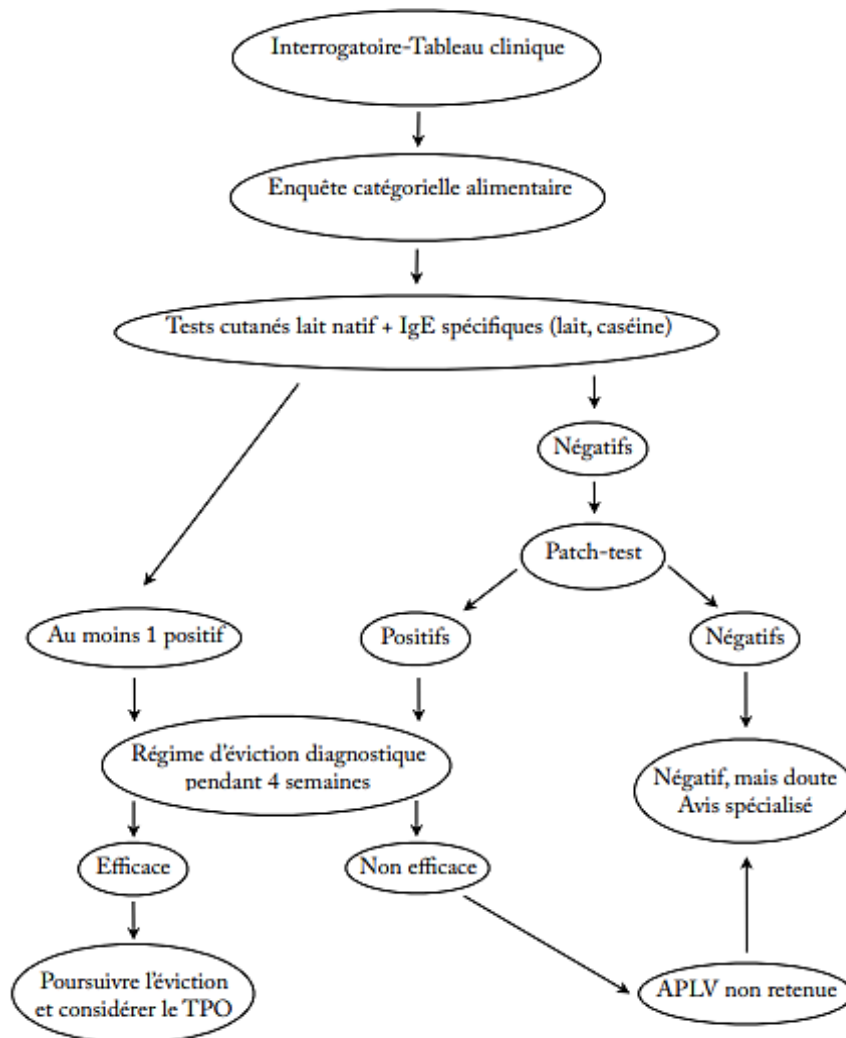


Figure 13 : arbre décisionnel lors du diagnostic d'APLV (Aurelie, 2011).

- **Tests épicutanés (Patch tests)**

Les patch-tests explorent l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Ils sont utilisés en seconde intention lorsque les prick-tests et le dosage des IgE spécifiques sont négatifs et uniquement en cas de manifestations retardées cutanées ou digestives. Ils reproduisent un eczéma expérimental sur les zones d'application du test (Nicolas, 2019).

Il s'agit d'un test réalisé sous occlusion en déposant l'allergène dans des cupules Finn Chamber® placées sur la peau du dos au niveau de zones exemptes d'eczéma. Les cupules

sont retirées à 48 heures et la lecture se fait 24 heures plus tard par rapport à un témoin (**Figure 14**) ; Le critère de positivité est la présence d'une induration et d'au moins sept papules à objectiver au regard de l'histoire clinique (**Nicolas, 2019**).

Il existe également un test commercialisé en officine, le diallertest®, dont l'efficacité a été prouvée. Il diffère du patch test Finn chamber ® par son caractère prêt à l'emploi. Ce test est présenté sous forme de kit contenant 2 applicateurs, un applicateur contient le patch test et l'allergène, un autre contient un patch test vide qui servira de contrôle. L'avantage supplémentaire que présente le diallertest® hormis sa facilité d'utilisation, et le fait qu'il soit indolore, est qu'il peut être appliqué au domicile du patient par un membre de la famille (**Breux, 2013**).



**Figure 14** : pose et lecture du patch-test (**Breux, 2013**).

- **Test de provocation orale (TPO)**

Le TPO se définit comme un test d'ingestion de l'aliment dans le but de reproduire le tableau clinique en respectant la chronologie et la quantité des aliments nécessaires pour provoquer les symptômes (**Lignon et Chiny, 2013**).

Après la disparition des symptômes sous éviction des PLV, le diagnostic d'APLV ou l'acquisition d'une tolérance doivent être confirmés par un TPO.

Lors d'antécédent de réaction allergique immédiate, d'IgE spécifiques augmentées ou lors de dermatite atopique sévère, le TPO doit se faire sous surveillance médicale en milieu hospitalier, sous la supervision de pédiatres spécialisés en allergologie ou gastroentérologie. Le TPO se fait avec une préparation lactée à base de PLV, du lait de vache pasteurisé à partir de 12 mois ou tout produit laitier, en adaptant la quantité de PLV selon l'âge. Le volume

initial de lait est inférieur à celui induisant une réaction et est progressivement augmenté toutes les 20–30 minutes jusqu'à un volume adapté à l'âge. L'enfant reste en observation pour  $\geq 2$  h après administration du volume maximal. Si le TPO est négatif, l'administration de PLV est poursuivie à domicile, à raison d'au moins 200 ml/jour de lait durant en tous cas 2 semaines (Ezri *et al.*, 2016).

## 11. Prévention et traitement de l'APLV

### 11.1. Prévention

La prévention consiste à mettre en œuvre une approche nutritionnelle précise pour éviter l'apparition de l'APLV. Elle est recommandée chez les nouveau-nés à risque, c'est à dire ayant des antécédents familiaux d'atopie. Un enfant est considéré comme à risque d'allergie quand il a au moins un parent du premier degré (père, mère, frère ou sœur) allergique (Zohair, 2015).

Dans le cadre de la prévention il sera conseillé de favoriser l'allaitement maternel car il apporte tous les éléments supplémentaires nécessaires à la maturation du nourrisson et peut réduire le risque d'apparition de maladie atopique. Dans le cas où l'allaitement n'est pas envisagé, il faudra avoir recours à un lait hypoallergénique, tout en évitant d'introduire trop tôt les aliments les plus allergisants lors de la diversification alimentaire (Zohair, 2015).

- **Au cours de la grossesse**

Des études ont montré la possibilité de passage des allergènes alimentaires à travers le placenta et le lait maternel. Il pourrait alors être proposé systématiquement une exclusion des allergènes les plus fréquents au cours de la grossesse ou de l'allaitement pour les femmes dont l'enfant est à risque allergique. Toutefois, l'éviction des protéines de lait de vache n'a aucun effet préventif sur la survenue d'une APLV. Une exclusion du lait et produits laitiers pourrait même accroître le risque d'APLV de l'enfant. Il n'y a « pas actuellement de consensus sur l'utilité d'un régime d'éviction de lait et laitages chez la femme enceinte ou allaitante ». Il existe aussi des risques nutritionnels et de carences pour la mère et l'enfant à naître (Nicolas, 2019).



- **Au cours de l'allaitement maternel**

L'allaitement maternel constitue l'alimentation idéale et naturelle d'un point de vue nutritionnel, immunologique, psychologique et économique. Il lui apporte non seulement de nombreux nutriments indispensables à sa croissance, mais aussi des facteurs de défense, des enzymes, des facteurs de croissance, des hormones, des nucléotides, des polyamines, et le protège du risque d'infections gastro-intestinale et respiratoire.

Prolonger l'allaitement est fortement recommandé pour prévenir l'apparition des maladies allergiques notamment l'APLV. Une durée d'allaitement supérieure à 4 mois semble renforcer cet effet protecteur durant les deux premières années de vie (**Nicolas, 2019**).

- **En cas d'alimentation au biberon**

En présence d'un terrain atopique familial que l'allaitement ne soit pas effectué, un lait hypoallergénique doit être prescrit dès la naissance.

Laits hypoallergéniques, communément appelés HA, sont des formules à base de protéines de lait de vache partiellement hydrolysées, qui ont été élaborées pour s'approcher le plus possible du lait maternel (**Zohair, 2015**).

- **L'éducation thérapeutique**

L'éducation thérapeutique prend toute sa place pour éviter les réactions par exposition accidentelle aux protéines du lait de vache.

Cette éducation passe systématiquement par un apprentissage de lecture des étiquetages permettant de constituer des listes d'aliments à éviter, mais aussi des listes de médicaments ou de produits de soins dermatologiques et cosmétiques pouvant contenir des protéines de lait.

## **11.2. La prise en charge thérapeutique**

Encore aujourd'hui, la prise en charge thérapeutique des allergies alimentaires dont l'APLV repose en majeure partie voire en totalité sur la diététique. La thérapeutique de l'APLV consiste en la suppression du lait de vache natif et des produits dérivés. La



prescription d'un régime d'éviction stricte associée à un substitut satisfait au traitement de l'APLV.

La prise en charge de l'APLV, peut se dérouler en deux temps avec un traitement d'urgence et un traitement de fond encore appelé immunothérapie.

### **11.2.1. Traitement de l'urgence médicale**

Le sujet allergique doit disposer d'une trousse d'urgence en cas de survenues de manifestations anaphylactiques. Le choc anaphylactique est une urgence pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'efficacité de la prise en charge repose sur une reconnaissance immédiate de la symptomatologie suite à l'ingestion de l'allergène alimentaire.

L'adrénaline est le traitement de première intention de l'anaphylaxie avant l'administration des antihistaminiques et des corticoïdes. L'adrénaline se présente notamment sous forme de stylos injecteurs (Anapen®, EpiPen® et son générique Emerade®, Jext®) à différents dosages délivrés sur prescription médicale. Ils sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës graves notamment provoquées par des aliments (**Caneva, 2019**).

L'utilisation de l'adrénaline est réservée aux APLV IgE médiées susceptibles d'engendrer des chocs anaphylactiques. La dose habituellement efficace se situe entre 0,005 et 0,01 mg / kg mais des doses supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas. Des spécialités pharmaceutiques pour l'administration intraveineuse et sous-cutanée sont disponibles autorisant l'utilisation de doses inférieures chez les jeunes enfants (**Caneva, 2019**).

Des corticoïdes et antihistaminiques par voie injectable ou per os sont généralement associés. Les antihistaminiques ne sont pas le traitement de première intention des réactions allergiques sévères et leur utilisation peut retarder l'injection d'adrénaline et son efficacité sur la réaction. Les antihistaminiques sont le traitement des symptômes allergiques ne mettant pas en jeu la vie du patient (**Caneva, 2019**).

Enfin, l'éducation thérapeutique fait également partie intégrante de la prise en charge, de la prévention de l'APLV et de ses risques, notamment anaphylactiques.

### **11.2.2. Immunothérapie**

L'induction de la tolérance peut être appelée immunothérapie spécifique (ITS) ou encore désensibilisation spécifique. Le but de cette induction est de protéger les enfants allergiques contre des réactions lors d'ingestion accidentelle de lait de vache, et d'améliorer aussi leur qualité de vie. Les indications de l'ITS concernent surtout les allergies IgE dépendantes.

L'ITS a été testée par voie sous-cutanée, orale avec une progression très lente ou par une technique accélérée, sublinguale, épicutanée. Les protocoles sont variés car ils ne sont pas encore standardisés (**Lafitedupont, 2011**).

#### **11.2.2.1. Principe de l'immunothérapie spécifique**

Par analogie avec la vaccination, le principe de l'immunothérapie spécifique était d'administrer la substance responsable, l'allergène, à dose progressivement croissante, dans le but d'induire une tolérance.

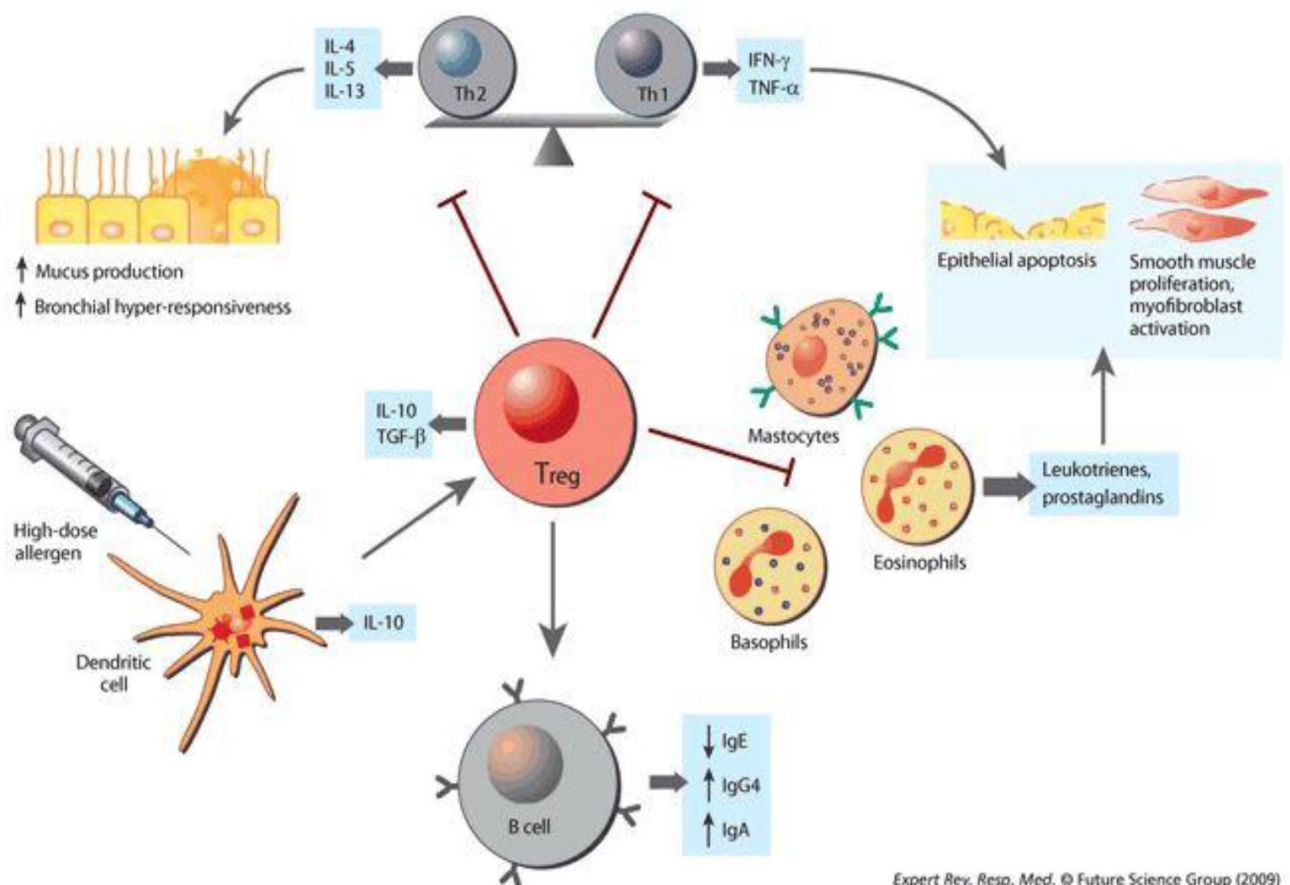
La tolérance est l'absence de réactivité à l'allergène indépendamment de sa consommation régulière, le patient est définitivement à l'abri de réaction allergique. Avec l'œuf et le lait, les résultats sont très encourageants et permettent même jusqu'à la guérison totale.

Une immunothérapie par des injections répétées de doses croissantes d'allergènes a été utilisée pendant quelque temps pour réduire la gravité des réactions de type I, ou même les éliminer complètement chez un nombre important d'individus souffrant d'une réaction allergique (**Kindt et al., 2008**).

L'immunothérapie spécifique diminue, au niveau du sérum, la quantité d'anticorps IgE et augmente les anticorps IgG spécifiques de l'allergène, plus particulièrement les IgG4 connus pour neutraliser l'allergène. L'ITS réoriente aussi la différenciation des lymphocytes T CD4+ de type Th2 en lymphocyte T CD4+ de type Th1 (sécrétions d'IL-12 et d'IFN $\gamma$ ) et induit une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs (CD4+, CD25+, FoxP3+) qui inhibent les réponses contre l'allergène. L'ITS réduit également le nombre et l'état d'activation des basophiles et mastocytes (**Figure 15**) (**Brimaud, 2017**).

L'induction de tolérance par voie orale (immunothérapie orale ITO) dans des modèles d'allergies alimentaires semble être une approche prometteuse pour l'immunothérapie. En effet, l'administration orale d'allergène alimentaire à une faible dose et répétée quotidiennement induit une tolérance locale vis-à-vis de l'allergène au niveau des muqueuses. Des essais cliniques montrent une efficacité de la désensibilisation par voie orale pour les allergies au lait, à l'œuf ou encore aux arachides. Cependant, le risque pour les patients de développer des réactions sévères associées au traitement reste fort. En effet, le risque que l'allergène se fixe sur les IgE reste présent, c'est pourquoi il est nécessaire de trouver une formulation de l'antigène permettant de le masquer tout en induisant une bonne réponse immunitaire et de réorienter celle-ci vers une réponse de type Th1 favorisant la production de T régulateurs (**Brimaud, 2017**).

D'autres approches d'immunothérapie non spécifiques utilisent des probiotiques afin d'exprimer en excès certaines cytokines anti-inflammatoires par le microbiote intestinal, ou encore des cytokines pour modifier certains compartiments cellulaires comme les lymphocytes T régulateurs.



**Figure 15** : Schéma du mécanisme d'action de l'immunothérapie spécifique (**Brimaud, 2017**).

### **11.2.2.2. Indication de la désensibilisation**

Les indications de l'ITS sont strictement réservées aux patients présentant une maladie allergique mettant en jeu les immunoglobulines E. Les patients pour lesquels s'applique l'ITS alimentaire sont les patients dont l'allergie n'a pas évolué favorablement après 3 ans pour les aliments de consommation courante comme le lait (**Averty, 2017**).

### **11.2.2.3. Les contre-indications de l'ITS**

L'ITS injectable est contre-indiquée dans un certain nombre de circonstances :

- Maladies auto-immunes et déficits immunitaires.
- Affections malignes, psychopathies sévères.
- Asthme sévère, non contrôlé par les traitements médicamenteux.
- Trouble ventilatoire obstructif important, non amélioré par les médicaments.
- Poly-sensibilisation à plus de 3 allergènes.
- Maladies buccales chroniques.

# **Conclusion générale**

## Conclusion

Il y a plus de 2385 ans, vers 370 avant J-C, Hippocrate a décrit les premières réactions adverses au lait de vache, il avait reconnu les troubles cutanés et digestifs dus au lait de vache. Cinq cents ans plus tard, Galien a décrit des symptômes qu'il a désignés comme allergie au lait de chèvre.

Actuellement, l'hypersensibilité est largement documentée sur le plan de la personnel. Les livres, les vidéos informatives, les bandes dessinées, les articles et les blogs traitant de ce sujet, fleurissent de toutes parts depuis ces cinq dernières années. Beaucoup disent même « c'est à la mode être hypersensible, zèbre, ultrasensible, super sensible, à ce rythme-là tout le monde est hyper ».

Les allergies aux protéines de lait de vache est une pathologie fréquente qui se place parmi les trois allergies alimentaires les plus retrouvées chez l'enfant.

L'APLV s'exprime de façon très variable, ses manifestations cliniques et ses mécanismes d'apparition peuvent se traduire d'une manière très différente d'un cas à l'autre. Les manifestations digestives et cutanées sont les plus fréquemment rencontrées. Son diagnostic nécessite des critères rigoureux basés sur l'épreuve d'exclusion-provocation.

L'avenir appartient probablement aux régimes thérapeutiques qui permettent ou accélèrent l'induction de tolérance aux aliments.

Le traitement de l'APLV repose sur un régime d'éviction strict et un traitement de secours médicamenteux des réactions aiguës après ingestion accidentelle (particulièrement adrénaline auto-injectable). L'avenir appartient probablement à l'immunologie spécifique.

# **Références bibliographiques**

**Adel-Patient, K. (2016).** Allergies alimentaires: mécanismes, biomarqueurs et impact de différents facteurs environnementaux. *Innovations Agronomiques*, 52, 1-14.

**André C. (1994).** L'allergie alimentaire, de la clinique aux recommandations. Dossier scientifique de l'IFN; 4 : p3-7.

**Averty E. (2017).** Allergies alimentaires chez l'enfant : fiches conseils destinées au pharmacien d'officine. Thèse doctorat, Université de Nantes, France .P :13-116

**Bertrand E. (2020).** Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Revue francophone des laboratoires*, 521 : 20-31.

**Blanchard A. (2016) :** Allergie alimentaire IgE médiée chez l'enfant. Elaboration et évaluation d'un outil informatique d'aide à la démarche diagnostique en médecine générale PEDIAA. Thèse de doctorat, l'Université Claude Bernard Lyon 1, France ;10-13.

**Bouchetara A., El Mecherfi K., Rahmoun N., Laredj A., Boudraa G., Touhami M. (2018).** Atopie familiale et allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons dans l'Ouest Algérien. *Journal de la Faculté de Médecine d'Oran*, 4 :273-279.

**BOUCHETARA, A. (2018).** L'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson : épidémiologie clinique et prise en charge. Eude du recrutement de l'ouest Algérien. Thèse de doctorat, Université d'Oran. P : 31-40.

**BOUGUENOUN, I. (2016).** Identification et caractérisation immunologique d'un type pollinique allergisant dans l'atmosphère d'Oued Zenati – GUELMA (Nord- Est de l'Algérie). Thèse de doctorat, Université 8 Mai 1945, GUELMA. P : 17-20.

**Bousquet J., Demoly P., Dhivert H., Bousquet P.G, Dutai G., Annesi-Maesannoi., Klossek J.M. et Dumur J.P. (2008).** La rhinite allergique et son impact sur l'asthme (ARIA 2008). *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 48 : 376-379.

**Bousquet J., Demoly P., Dhivert H., Bousquet P.G, Dutai G., Annesi-Maesannoi., Klossek J.M. et Dumur J.P. (2008).** La rhinite allergique et son impact sur l'asthme (ARIA 2008). *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 48 : 376-379.

**BREUX, B. (2013).** L'allergie alimentaire de la petite enfance à l'adolescence : cas de l'allergie aux protéines du lait de vache. Thèse de doctorat, Université de Lille 2, France. P : 9-58.

**Breux, B. (2013).**L'allergie alimentaire de la petite enfance à l'adolescence : cas de l'allergie aux protéines du lait de vache. Thèse de doctorat, Université de Lille 2, France. P : 9-58.

**Brimaud F. (2017).** Immunothérapie de l'allergie alimentaire et étude des mécanismes immunologiques associés, 42 : 574–582.

**Cerf-Bensussan, N., et Jabri, B. (2001).** La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*, 17(11), 1129–1138.

**Chihab Z. (2015).** Etude épidémiologique de L'allergie au lait chez les enfants scolarisées de la région de Fès-Boulmane. Master Sciences et Techniques.

**Chinthrajah S.R. (2016).** Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy clin Immunol.*, 137(4) : 14.



**Courtet Leymarios F. (2010).** Qualité nutritionnelle du lait de vache et de ses acides gras. Voies d'amélioration par l'alimentation. Thèse Doctorat vétérinaire, Faculté de médecine de Créteil, Val-de-Marne, France : 21-29.

**Daid, M., Jonathan, B., David, B.R., & Ivan, R. (2007).** Immunologie. Dragos Bobu. 62, rue Camille. Desmoulins, 92442 Tssy. Les-Moulineaux cedex, 7 : 468-469.

**Descamps M., Vervaecke E., Fréférique M.** Tout Savoir sur les Allergies Alimentaires : Guide pratique sur les Allergies à destination des industries de l'agro-alimentaire. 2003.

**Diabi F. Z, et Diboun K,** allergie aux protéines de lait de vache Tlemcen, université Abou Bekr Belkaid, thèse doctorat, 2013,8p .

**Dos Santos, S., et Lioté, F. (2016).** Manifestations ostéo-articulaires liées à la maladie cœliaque et aux intolérances au gluten. *Revue Du Rhumatisme Monographies*, 83(4), 218–221. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2016.05.004>

**Dubuisson, C ; LAVIEILLE, S ; et MARTIN, A. (2002).** Allergie alimentaire : Etat des lieux et propositions d'orientations. Thèse de doctorat, Université Saint Maurice, France. P : 11-22.

**Dullaers M., De Bruyne R., Ramadani F., Gould H. J., Gevaert P., & Lambrecht B. N. (2012).** The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 129(3), 635–645.

**Dumond P., Morisset M., Sergeant P., Kanny G. (2006).** Allergie alimentaire au lait de vache ou intolérance au lactose ? *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 19 : 256–260.

**Dupont C., Boissieu D. (2002).** Lait et atopie. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 42 : 574–582.

**Elong I. (2015).** Allergies alimentaires chez les enfants fréquentant l'hôpital pédiatrique d'el-mensourah de constantine (2014). Institut De La Nutrition De L'alimentation Et Des Technologies Agro-Alimentaires.

**Endo Y., Hirahara K., Yagi R., Damon J. T., Toshinori N. (2014).** Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation. *Trends in Immunology*, 35(2): 69-78.

**Essari L-A., Khayat N, Rancé F., Blay F. (2018).** Nutrition clinique pratique : Allergies alimentaires chez l'enfant et l'adulte. Ed Masson. Paris : P 291-269.

Estelle B. (2021) : L'hypersensibilité, un fonctionnement psychique et une pratique psychothérapique à définir. Thèse en préparation à l'université de lorraine.

**Ezri, J., Roethlisberger, S., Bianchi, N., Schappi, M.T.C., Wassenberg, J., & Angelini, F. (2016).** Recommandations pour la prise en charge du nourrisson avec allergie aux protéines du lait de vache. *Paediatrica*, 27 (4) : 20-24.

**Farrell, R J., KELLY C. (2002).** Celiac sprue. *N Engl J Med*; 346:180-188

**Garnier L., Bienven F. (2017).** Tests biologiques diagnostiques dans l'allergie au lait de vache. *Revue française d'allergologie*.

- Heyman M. (2010).** Antigènes alimentaires, barrière intestinale et immunité muqueuse. Cahiers de nutrition et de diététique, 45 : 65-71.
- Janeway CA., Traves P., Walport M. Et Shlomchik M. (2003).** Immunobiologie : le système immunitaire fondamental et pathologique. Ed. De Boeck. Paris : P 782.
- JANEWAYT CA, TRAVERS P, WALPORT M et SHLOMCHIKT MJ. (2003).** Allergies et hypersensibilité. In Immunobiologie, 2ème édition française. De Boeck Université : P472.
- Johansson S. G. O., Hourihane J. O'B., Bousquet J. (2001).** An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy, 56: 813-824.
- KINDT T.J., GOLDSLY R.A., OSBORNE B.A. (2008).** Immunologie le cours de janus kulry avec question de révision. 6ème édition dunod. Paris : P 382,390, 393.
- Lafitedupont, A. (2011).** Les différents laits et leur complexité. Les protéines du lait de vache : aspect nutritionnel et allergie alimentaire. Université De Limoges.
- Lakhab F Z. (2017).** Progression des maladies allergiques : impact du mode de vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du pharmacien. Thèse de doctorat, l'Université de Bordeaux, France. P : 22-62.
- Latreche A. (2009).** L'approche diagnostic de l'allergie alimentaire dans l'Est algérien. Mémoire de Magistère, Université Mentouri Constantine. P : 11-36.
- LAURALLEE SH. (2006).** Physiologie humain. 2édition de Boeck. Paris : P 354.
- Létard J.-C., Costil, V., Mion, F., Tarrerias, A.-L., Canard, J. et al ;-. (2012).** Allergie et intolérance alimentaires. Hegel, N° 4(4), 39. <https://doi.org/10.4267/2042/48712>
- Lifrani A. (2006).** Etude du risque allergique à différentes protéines alimentaires mise au point de modèle de souris allergiques à l'arachide, à l'albumine, à la caséine et à la colle de poisson. Life sciences [q-bio]. INAPG (Agro Pris Tech). English: 40
- Lignon L., CHINY P. (2013).** Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique ? Thèse de doctorat, Université Lorraine. France ,45-99 p.
- Malamut G., et Cellier, C. (2010).** Maladie cœliaque. Revue de Medecine Interne, 31(6), 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.04.009>
- Meyer P., Co Minh HB., Demoly P. (2004).** Nomenclature révisée des termes d'allergologie. Archives de pédiatrie, 11: 1131–1134.
- Mondoulet L. (2005).** Diversité de la réponse IgE dans l'allergie à l'arachide. Caractérisation des allergènes et devenir de leur potentiel allergénique lors des traitements thermiques et des processus digestifs. Institut National Des Sciences Appliquées De Toulouse.
- Moneret-Vautrin DA., Kanny G., Morisset M. (2006).** Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. In : Abrégés de médecine. Ed Masson. Paris : P 155.

- MONTOYO, A. (2017).** L'immunothérapie allergénique Vers de nouvelles approches thérapeutiques. Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, France. P: 13-29.
- Morin S. (2012).** Influence de la présence de la composition du microbiote intestinale sur le développement et la prévention des allergies alimentaires. Thèse de doctorat. Université Paris V René Descartes, France : 40-45.
- Nicolas M. C. (2019).** L'allergie aux protéines de lait de vache du nourrisson : physiopathologie, diagnostic et réglementation des denrées alimentaires pour la prise en charge Président. Thèse, 33(0).
- Pouessel G., Lezmi G. (2022).** Actualités dans l'immunothérapie orale pour les allergies alimentaires. Revue Française d'Allergologie : P 6S35-6S41.
- Rancé F., Dutau G. (2009).** Actualités sur l'exploration et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Revue française d'allergologie, 49 : S28–S33.
- Rasoamampianina EL. (2012) :** Les allergies alimentaires chez les adolescents dans la ville d'antananarivo. Thèse de doctorat. Docteurs de médecine diplôme d'Etat. Université d'antananarivo ; 111p.
- ROMMEL, S. (2012).** Hypersensibilités alimentaires allergiques chez l'enfant diagnostic, traitement et conseils du pharmacien. Thèse de doctorat, Université de Limoges, France. P : 13-73.
- Roulou M. (2013) :** Les allergies : données générales et protocoles diagnostiques. Thèse doctorat. Université Mohammed-Souissi. Rabat. 134p.
- Saleh R.** Mise en évidence de nouvelles lignées mastocytaires humaines exprimant un récepteur aux IgE fonctionnel et différents types de récepteurs KIT, utilisées comme modèles d'étude de l'allergie et des mastocytoses. Biochimie, Biologie Moléculaire. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. NNT : 2013PA11T009
- Salvi, C. (2018).** Les allergies chez l'enfant : physiopathologie, progression du phénomène et prise en charge. Thèse de doctorat, Université d'Aix-Marseille, France. P : 17-35.
- Schuppan D. (2000). Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology. 119 : 234-42.
- Teissier, T ; et Madet, N. (2005).** Les allergies alimentaires : cas de l'allergie aux céréales. Mémoire de magistère, Université Paris Valde Marne. P : 12-14.
- Vilain A-C. (2010).** Qu'est-ce que le lait. Revue française d'allergologie, 50,124-127
- Wakit F. (2008).** Allergie aux acariens de la poussière Domestique. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V. Rabat ;160p .
- Yu W., Freeland D.M. H.M., Nadeau K.C. (2016).** Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nature reviews. Immunology, 16 (12): 751-765.
- ZAPPA, M. (2016).** Le traitement de l'allergie par immunothérapie spécifique. Thèse de doctorat, Université de Limoges, France. P : 12-42.

## **Site Web**

**(Site 1) Mécanisme de l'allergie [online] :**

**<https://www.phyto-soins.com/content/12-allergie>**

**(Site 2) ANTIGEN [online] :**

**<https://steemkr.com/biology/@geeboy/antigen>(Consultation le 22/03/2018).**

## **Résumé**

La prévalence et la gravité des allergies alimentaires sont en constante augmentation, notamment chez l'enfant, en effet l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est parmi les plus importantes allergies dans le monde, elle peut être sévère et potentiellement mortelle. Les protéines de lait constituent des antigènes déclenchant une réaction de type allergique IgE médiée ou non. Elle se manifeste alors par des signes cliniques variés pouvant toucher différentes sphères : cutanées, respiratoires, digestives ou encore des manifestations d'ordre général. La biologie devient un partenaire souvent incontournable dans le diagnostic et le suivi des allergies alimentaires. Le diagnostic est difficile en raison de symptômes variés et peu spécifiques. L'existence de deux types d'allergie, immédiate et retardée, complique le diagnostic car le lien de causalité n'est pas toujours évident. Concernant le traitement, il repose quelle que soit la forme immunologique, sur une exclusion de toutes les protéines et leur remplacement par des hydrolysats de protéines. Les laits d'autres espèces animales sont contre-indiqués en cas d'allergie prouvée au lait de vache. Un traitement de secours médicamenteux des réactions aiguës après ingestion accidentelle est appliqué, mais la place de l'immunothérapie spécifique continue de croître.

### **Mots clés :**

Allergie alimentaires, APLV, protéines de lait de vache, IgE, immunothérapie.

## **Abstract**

The prevalence and severity of food allergies are constantly increasing, especially in children, indeed cow's milk protein allergy (CMPA) is among the most important allergies in the world, it can be severe and potentially fatal. Milk proteins are antigens that trigger an IgE-mediated or unmediated allergic type reaction. It is then manifested by various clinical signs that can affect different spheres : cutaneous, respiratory, digestive or even general manifestations. Biology is often becoming an essential partner in the diagnosis and monitoring of food allergies. Diagnosis is difficult due to varied and unspecific symptoms. The existence of two types of allergy, immediate and delayed, complicates the diagnosis because the causal link is not always obvious. Concerning the treatment, it is based, whatever the immunological form, on the exclusion of all proteins and their replacement by protein hydrolysates. Milk from other animal species is contraindicated in case of proven allergy to cow's milk. Rescue medication for acute reactions after accidental ingestion is applied, but the role of immunotherapy continues to grow.

## **KEY WORDS :**

Food allergies ; CMPA ; Cow's milk proteins ; IgE ; immunotherapy.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : Bensaha Insaf  
Khalifa Amira Dallele

## Les allergies alimentaires : lait de vache

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire Et Cellulaire

### Résumé :

La prévalence et la gravité des allergies alimentaires sont en constante augmentation, notamment chez l'enfant, en effet l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est parmi les plus importantes allergies dans le monde, elle peut être sévère et potentiellement mortelle. Les protéines de lait constituent des antigènes déclenchant une réaction de type allergique IgE médiée ou non. Elle se manifeste alors par des signes cliniques variés pouvant toucher différentes sphères : cutanées, respiratoires, digestives ou encore des manifestations d'ordre général. La biologie devient un partenaire souvent incontournable dans le diagnostic et le suivi des allergies alimentaires. Le diagnostic est difficile en raison de symptômes variés et peu spécifiques. L'existence de deux types d'allergie, immédiate et retardée, complique le diagnostic car le lien de causalité n'est pas toujours évident. Concernant le traitement, il repose quelle que soit la forme immunologique, sur une exclusion de toutes les protéines et leur remplacement par des hydrolysats de protéines. Les laits d'autres espèces animales sont contre-indiqués en cas d'allergie prouvée au lait de vache. Un traitement de secours médicamenteux des réactions aiguës après ingestion accidentelle est appliqué, mais la place de l'immunothérapie spécifique continue de croître.

**Mots-clefs :** Allergie alimentaires, APLV, protéines de lait de vache, IgE, immunothérapie.

**Laboratoire de recherche :**  
.....

**Président du jury :** Mme Elouar Ibtissem Maître de conférences - UFM Constantine 1.

**Encadrant :** Mme Aggoun Cherifa Maitre de conférences -UFM Constantine 1.

**Examineur :** Mme Haddad Souad -UFM Constantine 1.

