



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biologie Animale

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

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

**Evaluation de l'effet thérapeutique du Lentisque pistachier chez
des rats atteints de la maladie du poumon d'éleveurs d'oiseaux
(PEO)**

Présenté et soutenu par : Allaoua El Amine Mohamed Seddik

Le : 23 septembre 2021

Laraba Lyes Anis

Jury d'évaluation:

Président du jury : Mr Tebbani. S

Grade : MC.B UFM Constantine 1

Rapporteur : Mme El ouar. I

Grade : MC.A UFM Constantine 1

Examineur : Mme Haddad. S

Grade : MA.A UFM Constantine 1

Année universitaire :

2020 – 2021

Remerciements :

En préambule à ce mémoire, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Nous commencerons par remercier madame **I. Louar**, qui en tant qu'encadrante professionnelle, s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce travail, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous tenons à remercier sincèrement Monsieur **M.D Mokhtari**, pour son soutien au quotidien, pour ses nombreux conseils, pour sa générosité et la grande patience dont-il a su faire preuve malgré ses nombreuses charges professionnelles.

Nos remerciements s'adressent aussi à Monsieur **Behri** qui a veillé à ce qu'on ne manque de rien à l'animalerie et a toujours été là pour nous conseiller.

Nous exprimons aussi notre extrême gratitude à l'ensemble du corps médical de l'hôpital militaire de Constantine et plus précisément à Monsieur **F. Haouam**.

Nos remerciements vont également à l'endroit de nos enseignants, leur disponibilité et leurs précieux enseignements nous ont été d'une grande utilité durant notre cursus universitaire.

Pour finir nous adressons nos remerciements aux membres du jury (**Mr. Tebbani. S** et **Mme. Haddad. S**) et à l'Université de Constantine 1, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci à tous.



Dédi caces :

Nous dédions ce modeste travail accompli dans la rigueur, et l' intention d' être le plus près de l' essentiel à nos parents respectifs pour leur soutien, leur patience, leur encouragement durant notre parcours scolaire. A nos sœurs, nos grands-parents, nos cousins et cousines, nos oncles et tantes, ainsi qu' à tous nos amis, que dieu les gardes et les protèges.

A nos deux familles : Allaoua et Laraba.

Table des matières :

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Partie bibliographique

Chapitre I : l'hypersensibilité

I - L'hypersensibilité.....5

I – 1 / Définition de l'allergie.....5

II – Facteurs de risque entrant dans l'apparition de l'hypersensibilité.....6

II – 1 / Facteurs ou composants Génétiques.....6

II – 2 / Facteur ou composants environnementaux.....9

II – 3 / Le microbiote.....11

II – 4 / La théorie hygiéniste.....12

III – Classification des hypersensibilités immunologiques et allergiques.....13

III – 1 / L'hypersensibilité de type I.....13

III – 1 – 1 / L'atopie.....15

III – 1 – 2 / L'anaphylaxie.....16

III – 3 / L'hypersensibilité de type II.....18

III – 3 / L'hypersensibilité de type III.....19

III – 4 / L'hypersensibilité de type IV.....20

III – 4 – 1 / Hypersensibilité de contact.....20

III – 4 – 2 / Hypersensibilité tuberculinique.....21

III – 4 – 3 / Hypersensibilité granulomateuse.....21

Chapitre II : La maladie des poumons d'éleveurs d'oiseaux (PEO)

I – Origine et définition.....23

II – Les antigènes responsables de la PEO.....23

III – Diagnostic de la PEO.....24

IV – Aspects cliniques et évolution de la PEO.....25

V – Physiopathologie de la PEO.....27

Chapitre III : Le lentisque pistachier (*Pistacia lentiscus*)

I –	Origine et classification.....	30
II –	Régions phytogéographiques.....	31
III –	Utilisation traditionnelle du lentisque pistachier.....	32
III – 1 /	Utilisation de la résine ou du mastic.....	32
III – 2 /	Utilisation des feuilles.....	33
III – 3 /	Utilisation des fruits.....	33

Partie pratique

Matériels et Méthodes

I –	Matériels biologiques.....	36
I – 1/	Rat « Wistar albinos ».....	36
I – 1 – 1/	Conditions d'élevage.....	36
I – 2/	Perruches ondulées ou « <i>Melopisttacus undulatus</i> ».....	37
I – 2 – 1/	Extraction des protéines aviaires.....	37
I – 3/	Huile de fruits du lentisque pistachier ou « <i>Pistacia lentiscus</i> ».....	38
II –	Dosage des protéines aviaires.....	38
II – 1 /	Préparation de la solution de Bradford.....	38
II – 2 /	Dosage des protéines.....	39
III –	Répartition et traitement des rats.....	39
III – 1 /	Répartition des lots.....	39
	Phase d'immunisation.....	40
	Sensibilisation et traitement.....	40
IV –	Evaluation de la réaction allergique.....	41
V –	Réalisations de coupes histologiques et observations au microscope.....	41
V – 1 /	Réalisation des lames histologiques.....	41
	La déshydratation.....	41
	Inclusion et enrobage.....	42
	Coupe au microtome.....	42
	Fixation de la coupe sur la lame.....	43
	Déparaffinage.....	43

	Réhydratation.....	44
	Coloration des coupes histologiques.....	44
	Le montage des lames.....	44
	Observations au microscope trinoculaire.....	44
VI –	Sélection des échantillons sériques et électrophorèse capillaire.....	44
VI – 1 /	Sélection des échantillons sériques.....	44
VI – 2 /	Electrophorèse capillaire.....	45

Résultats

I –	Dosage des protéines aviaires.....	48
II –	Evaluation des résultats allergiques.....	49
III –	Profil électrophorétique.....	50
III – 1 /	Albumine sérique.....	50
III – 2 /	Fraction alpha-1.....	51
III – 3 /	Fraction alpha-2.....	52
III – 4 /	Fraction beta.....	53
III – 5 /	Fraction gamma.....	54
IV –	Etude de l'effet de l'huile de lentisque sur la structure pulmonaire chez les rats atteints de la maladie d'éleveurs d'oiseux.....	55
IV – 1 /	Tissu pulmonaire du lot control.....	55
IV – 2 /	Tissu pulmonaire du lot huile.....	56
IV – 3 /	Tissu pulmonaire du lot PHS.....	57
IV – 4 /	Tissu pulmonaire PHS traité avec l'huile de lentisque.....	58

Discussion

I –	Effet du Lentisque pistachier sur les scores allergiques.....	60
II –	Impact du Lentisque pistachier sur le bila électrophorétique des protéines Sériques.....	60
III –	Observation des coupes tissulaires.....	62
III – 1 /	Effet des protéines aviaires sur la structure pulmonaire des rats.....	62
III – 2 /	Effet de l'huile de Lentisque pistachier sur la structure pulmonaire des rats sains ou atteints de PEO.....	63

Conclusion et perspectives.....	66
Références bibliographiques.....	68
Annexes	
Résumé	

Liste des figures :

Figure 1 : Gènes de susceptibilité aux maladies allergiques.....	9
Figure 2 : Impact de la pollution atmosphérique sur les types cellulaires du système immunitaire.....	10
Figure 3 : l’hypothèse hygiéniste et théorie de la « contre-régulation » pour l’allergie.....	13
Figure 4 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type I.....	15
Figure 5 : Voies potentielles dans l’anaphylaxie médiée par les anticorps.....	17
Figure 6 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type II.....	18
Figure 7 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type III.....	19
Figure 8 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV.....	20
Figure 9 : Schéma de la dynamique et de l’évolution possible de la maladie du PEO.....	26
Figure 10 : Physiopathologie de la pneumopathie d’hypersensibilité.....	28
Figure 11 : Feuille, fleur, graine du <i>Pistacia lentiscus</i>	30
Figure 12 : Fruits mûrs du Lentisque pistachier.....	30
Figure 13 : Aires de répartition géographiques du genre pistacia.....	31
Figure 14 : Rat <i>Wistar albinos</i>	36
Figure 15 : Photo d’une perruche ondulée « <i>Melopisttacus undulatus</i> ».....	37
Figure 16 : Méthode d’extraction de l’huile végétale du lentisque pistachier...	38
Figure 17 : Gavage des rats (l’huile) à l’aide d’une sonde.....	39

Figure 18 : Administration intranasale des protéines allergènes.....	40
Figure 19 : Cassette contenant un fragment d'organe (foie).....	42
Figure 20 : Rubans contenant les coupes tissulaires obtenus par découpe à l'aide du microtome.....	43
Figure 21 : Automate SEBIA CAPILLARYS 2 conçu pour l'électrophorèse capillaire.....	45
Figure 22 : Système de l'électrophorèse capillaire	46
Figure 23 : Profil électrophorétique normal montrant les 6 fractions : l'albumine, la fraction Alpha 1 (α 1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde et α 1 anti-trypsine), la fraction Alpha 2 (Céruleoplasmine, Haptoglobine et α 2- macroglobuline), la fraction Bêta 1 (Hémopexine et Transferrine), la fraction Bêta2 (Complément et IgA) et la fraction Gamma (IgM, IgG, IgD, IgE).....	46
Figure 24 : Gamme d'étalonnage.....	48
Figure 25 : Courbe d'étalonnage.....	48
Figure 26 : Histogramme de la répartition des scores allergiques chez les rats des lots 2 (allergique), et 3 (allergie + huile) au cours d'une semaine.....	49
Figure 27 : Taux d'albumine sérique. (C) control, (H) : huile, (A) : PHS, (AH) : PHS + huile.....	50
Figure 28 : Taux de la fraction alpha-1 dans les échantillons sériques des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).....	51
Figure 29 : Taux de la fraction alpha-2 dans les échantillons sériques des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).	52

Figure 30 : Taux de la fraction beta dans les échantillons sériques des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).....	53
Figure 31 : Taux de la fraction gamma dans les échantillons sériques des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).....	54
Figure 32 : Structure histologique des tissus pulmonaires chez les rats du lot Control. BRR = bronchiole respiratoire, BRT = bronchiole terminale, VP = veine pulmonaire. A et B : G = x40. C : G = x100.....	55
Figure 33 : Structure histologique des tissus pulmonaires chez les rats du lot huile. BRT = bronchiole terminale. A : G = x40. B et C : G = x100.....	56
Figure 34 : Structure histologique des tissus pulmonaires chez les rats du lot PHS. BRT : bronchiole terminale. A et B : G = x40, C et D : G = x100.....	57
Figure 35 : Structure histologique des tissus pulmonaires chez les rats du lot PHS + huile. BRT = bronchiole terminale. A et B : G = x40, C : G = x100.....	58
Figure 36 : Migration des IgG sériques vers le tissu pulmonaire.....	62
Figure 37 : Structure cellulaire d'une bronchiole.....	64
Figure 38 : Effet des molécules antioxydantes du lentisque pistachier dans la neutralisation des radicaux libres sécrétés durant la phase aigüe et subaiguës de la PEO.....	65

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Localisations chromosomiques de 7 locus associés à l’asthme ou à l’allergie dans au moins 5 GWAS sur l’asthme ou au moins 2 GWAS sur des maladies allergiques.....	07
Tableau 2 : Bactéries présentes au niveau de la flore intestinale d'enfants âgés de 3 semaines.....	12
Tableau 3 : Les espèces d’oiseaux impliqués dans l’apparition de la maladie d’éleveur d’oiseaux.....	24
Tableau 4 : Classification botanique du Lentisque Pistachier.....	31
Tableau 5 : concentration et temps des bains alcooliques utilisés pour de la déshydratation des tissus.....	42
Tableau 6 : Concentration et temps des bains alcooliques utilisés pour la réhydratation.....	44

Lite des abréviations

Ag : Antigène

BCR: B-Cell Receptor

BRR : Bronchiole respiratoire

BRT : Bronchiole terminale

C3a: Complement factor 3a

C5a: Complement factor 5a

CI: Complexe Immun

DA : Dermatite atopique

GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

GWAS: genome-wide association study

HS : Hypersensibilité

HSIA : Hypersensibilité Immunologique Allergique

HSINA : Hypersensibilité Immunologique Non Allergique

HSNI : Hypersensibilité Non Immunologique

Ig : Immunoglobuline

IgE : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL: Interleukine

INF γ : Interféron gamma

LBA: Lavage Bronchoalvéolaire

LPS: Lipopolysaccharide

LTB : Leucotriène B

MIF: Macrophage migration Inhibitory Protein

MIP: Macrophage Inhibitory Protein

ORMDL3: Orosomucoid-like 3

OVA: Ovalbumine

PAF : Platelet-activating factor

PEO : Poumon d'éleveurs d'oiseaux

PGD : Prostaglandine

PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité

SNP: Single-Nucleotide Polymorphism

TCR: T-Cell Receptor

Th1: T Helper cell type 1

Th2: T Helper cell type 2

TLR: Toll-like receptor

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

INTRODUCTION

Introduction :

Les pneumopathies d'hypersensibilités (PHS) ou alvéolites allergiques extrinsèques sont des pathologies des voies aériennes résultantes d'une exposition prolongée et répétée aux allergènes organiques issus d'animaux, de plantes, et parfois à des substances chimiques causant principalement des inflammations au niveau des alvéoles pulmonaires (**Leone et Richeldi, 2020**).

L'une des formes les plus fréquentes des PHS est la maladie d'éleveurs d'oiseaux ou Poumon d'éleveurs d'oiseaux (PEO), sa prévalence reste rare surtout chez la population pédiatrique.

Les antigènes provoquant le PEO proviennent majoritairement de protéines d'origine aviaire (fientes, plumes, sérum...etc.). Les chercheurs au fil des découvertes ont pu identifier plusieurs espèces d'oiseaux impliquées dans l'apparition de cette maladie, plus particulièrement les *Colombiformes* (pigeons, colombes, tourterelles) et les *Psittaciformes* (perruches, perroquets, les inséparables...etc.) (**Habra et AbdulWahab, 2018 ; Rouzet et al., 2018**).

La maladie d'éleveur d'oiseaux se présente sous trois phases successives : une phase aiguë présentant des symptômes comparables à une infection virale (fièvre, asthénie, toux...etc.) facilement réversible par l'éviction des sources allergéniques suspectées. Une phase subaiguë, intermédiaire, difficile à diagnostiquer, ses symptômes ressemblent à ceux de la phase aiguë. Une phase chronique, c'est l'étape finale de la maladie, mais aussi le stade le plus dangereux pour le système respiratoire humain en raison des dégâts tissulaires irréversibles (fibrose et formation de granulomes pulmonaires) engendrés par une réaction inflammatoire persistante. Diverses approches thérapeutiques sont disponibles pour ce stade de la maladie mais la corticothérapie prolongée reste le traitement le plus efficace malgré sa lourdeur et ses nombreux effets indésirables (immunodépression, troubles hormonaux, hypertension artérielle) (**D'souza et Donato, 2017 ; Walters et al., 2018**).

Par ailleurs, la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques plus efficaces avec moins d'effets secondaires est actuellement un des objectifs principaux de la recherche scientifique dans le monde. Dans ce contexte, ce travail vise à étudier l'effet thérapeutique de l'huile de lentisque, un remède naturel utilisé en médecine traditionnelle Algérienne pour traiter les reflux gastroœsophagiens, l'asthme, la jaunisse, et les allergies (**Abdeldjalil et al., 2014**).

Dans cette étude nous procédons d'abord au développement d'un modèle animale de la maladie d'éleveurs d'oiseaux chez des rats. Ces derniers seront traités avec l'huile de lentisque pistachier. Différents paramètres seront évalués tels que les scores allergiques, le profil des protéines sériques et l'histologie pulmonaire.

CHAPITRE I :

L'HYPERSENSIBILITE

I – L'hypersensibilité :

C'est une réaction excessive contre un agent infectieux, un agent exogène inoffensif, ou un antigène appartenant au soi avec comme conséquences des dommages tissulaires et des manifestations auto-immunes.

Selon les mécanismes, on peut distinguer plusieurs types d'hypersensibilité :

- L'hypersensibilité Immunologique Allergique (HSIA) : qui repose sur des mécanismes immunologiques dépendants des récepteurs de l'immunité adaptative (BCR/TCR).
- L'hypersensibilité Immunologique Non Allergique (HSINA) : dont les mécanismes reposent sur des récepteurs dépendants de l'immunité innée non spécifique à l'antigène.
- L'hypersensibilité Non Immunologique (HSNI) : impliquant des mécanismes toxiques, enzymatiques, ou pharmacologiques, où les cellules immunitaires ne sont pas la cible initiale de l'antigène (**Evrard, 2020**).

I – 1 / Définition de l'allergène :

Un allergène est une substance antigénique pouvant provoquer une réaction d'hypersensibilité immédiate avec une réaction clinique associée chez un individu génétiquement prédisposé et dans un environnement propice.

Les allergènes courants sont : les pollens, les spores fongiques, les acariens, les médicaments, mais aussi les venins d'insectes et certains produits biologiques.

La réponse allergique dépend de la voie d'exposition aux allergènes. Les aéroallergènes inhalés provoquent des réponses allergiques de nature respiratoire. L'exposition par ingestion ou par injection donne lieu à des réactions gastro-intestinales, cutanées ou anaphylactiques (**Lei et Grammer, 2019**).

La plupart des allergènes sont des protéines ou des glycoprotéines dont le poids moléculaire varie de 5 000 à 100 000 Da, bien que les polysaccharides et les substances de faible poids moléculaire puissent également être des allergènes (**Stewart et al., 2014**).

La prédisposition génétique et les facteurs environnementaux déterminent si un individu sera sensibilisé à un allergène, et qu'une exposition ultérieure au même allergène (d'une concentration suffisante) pourra déclencher une réponse physiologique, en interagissant avec les IgE spécifiques liées aux mastocytes et aux basophiles.

Les allergènes peuvent induire la production d'IgE (HS I), mais certains allergènes induisent d'autres réponses immunologiques (IgG, IgA et cellulaire).

L'immunogénicité d'un antigène augmente avec : la taille, la solubilité, la stabilité (à la chaleur et à la protéolyse), le pliage conformationnelle, et la durée d'exposition (**Viswanathan et al., 2018**).

II – Facteurs de risque entrant dans l'apparition de l'hypersensibilité :

L'hypersensibilité sous toutes ces formes est un groupe de pathologies courantes d'origine multifactoriel (plusieurs facteurs peuvent influencer sur sa survenue ou du moins augmenter le risque d'apparition d'une hypersensibilité).

Après plusieurs études, les différents chercheurs ont pu isoler et classer ces facteurs de risque comme suit :

II – 1 / Facteur ou composante génétique :

Un enfant, dont les deux parents sont allergiques a plus de chance de souffrir d'une allergie qu'un enfant qui a un seul parent ou – plus encore - aucun parent allergique. Cette notion définit les « enfants à risque », bien identifiés pour l'asthme allergique (**Willemsen et al., 2008**).

A propos de la composante génétique de l'allergie, il n'existe pas « un gène de l'allergie » au contraire cette composante génétique est souvent polymorphe (**Vicente et al., 2017 ; Schlapbach et al., 2014**).

De nombreuses études G-WAS (Genome-Wide Association Studies) ont analysé simultanément des centaines de SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) dont plusieurs concernent des gènes impliqués dans les réponses immunitaires innées ou adaptatives (ex : TLR1, IL13, HLA-DQ) (**Pividori et al., 2019 ; Hernandez-Pacheco et al., 2019**).

Tableau 1 : Localisations chromosomiques de 7 locus associés à l'asthme ou à l'allergie dans au moins 5 GWAS sur l'asthme ou au moins 2 GWAS sur des maladies allergiques (**Pividori et al., 2019**).

Régions chromosomiques	Nombre d'associations avec l'asthme	Nombre d'associations avec l'allergie	Les gènes
6p21.3	28 (10)	6 (5)	HLA-DQB1, HLA-DRB1, HLA-DRB6, HLA-DQA1, HLA-DPA1, HLA-B, HLA-C, MICA, MICB, COL11A1, TCP11, SCUBE3, HLA-DOB, HCP5, MCCD1
10p14	15(7)	3(2)	GATA3, CELF2, SFTA1P, loc101928272, RP11
2q12.1	13(7)	2(2)	IL1R1, IL1RL1, IL1RL2, IL18R1, IL18RAP, MIR4772, SLC9A2, SLC9A4
5q22.1	12(7)	3(2)	CAMK4, WDR36, SLC25A46, TMEM232, TSLP
5q31.1	11(9)	1(1)	C5orf56, SLC22A5, IRF1, KIF3A, IL4, CCNI2, IL13, RAD50, SEPT8
9q24.1	11(8)	3(2)	RANBP6, IL33, KIAA2026, MIR4665, TPD52L3, GLDC, UHRF2
17q12-21	11(7)	1(1)	ORMDL3, GSDMB, ZPBP2, ERBB2, MED1, CSF3, ERBB2, GRB7, GSDMA, GSDMB, IKZF3, LRRC3C, MED24, MIEN1, MIR4728, MIR6884, PGAP3, PNMT, PSMD3, SNORD124, STARD3, TCAP

Tous les gènes qui ont une relation avec la survenue d'une maladie allergique sont appelés les gènes de susceptibilité aux maladies allergiques et sont divisés en 4 groupes majeurs (voir figure 5) :

Premièrement, les gènes de détection de l'environnement. Ce groupe de gènes code pour des molécules qui modulent directement l'effet des facteurs de risque environnementaux pour les maladies allergiques, par exemple, des gènes comme TLR2, TLR4 et CD14, qui codent pour les composants du système immunitaire inné, interagissent avec les niveaux d'exposition microbienne pour modifier le risque de réponses immunitaires allergiques. Les polymorphismes des gènes glutathion-S-transférase (GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM5, GSTT1 et GSTP172) modulent l'effet des expositions au stress oxydant, comme la fumée de tabac et la pollution atmosphérique sur la sensibilité à l'asthme (**London *et al.*, 2009**) (**Breton *et al.*, 2009**).

Deuxièmement, les gènes qui influent sur la fonction des membranes cellulaires en tant que barrière. Une forte proportion des nouveaux gènes identifiés pour la susceptibilité aux maladies allergiques grâce à des approches de liaison et d'association à l'échelle du génome a été démontrée pour être exprimée dans l'épithélium. Cela comprend des gènes comme le FLG, qui affectent directement la fonction de la barrière cutanée et qui sont associés non seulement à un risque accru de dermatite atopique, mais aussi à une sensibilisation atopique accrue. D'autres gènes de susceptibilité, tels que l'ORMDL3/GSDML, PCDH1, et C11orf30, sont également exprimés dans l'épithélium et pourraient jouer un rôle dans la régulation éventuelle de la fonction de la barrière épithéliale (**Koppelman *et al.*, 2009** ; **Esparza-Gordillo *et al.*, 2009**).

Troisièmement, les gènes de régulation de l'inflammation (atopique). Ce groupe, comprend les gènes qui régulent la différenciation TH1/TH2 et la fonction des effecteurs (par exemple : IL13, IL4RA et STAT674 ; TBX21 [facteur de transcription codant pour la boîte T] ; et GATA376), ainsi que des gènes tels que l'IRAKM, PHF11 et UPAR23 qui régulent la sensibilisation atopique et le niveau d'inflammation produit à l'emplacement de l'organe final pour les maladies allergiques. Cela comprend également les gènes qui régulent le taux d'éosinophilie sanguin (IL1RL1, IL33, MYB et WDR36) (**Suttner *et al.*, 2009** ; **Barton *et al.*, 2009**).

Et enfin quatrième, les gènes de réponse tissulaire. Ce groupe comprend les gènes qui modulent les conséquences de l'inflammation chronique (par exemple, le remodelage des voies respiratoires), tels que l'ADAM33 et PDE4D, qui sont exprimés dans les fibroblastes et les muscles lisses, et l'COL29A1 ; codant un nouveau collagène exprimé dans la peau liée à la dermatite atopique. Certains gènes, peuvent affecter plus d'une composante de la maladie. Par exemple l'IL13 régule à la fois la sensibilisation atopique par le changement d'isotype IgE mais a également des effets directs sur l'épithélium des voies aériennes et le mésenchyme, favorisant ainsi la métaplasie des cellules de gobelet et la prolifération des fibroblastes (**Himes *et al.*, 2009 ; Holloway *et al.*, 2008**).

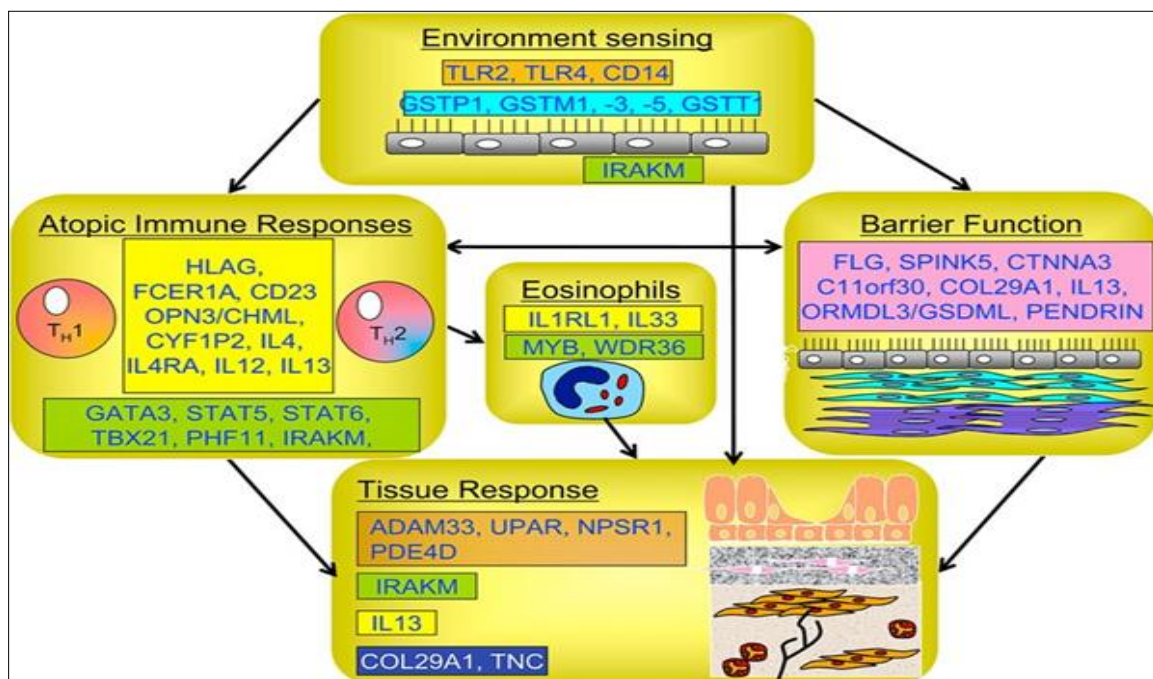


Figure 1 : Gènes de susceptibilité aux maladies allergiques (**Holloway *et al.*, 2010**).

II – 2 / Facteurs ou composants environnementaux :

La modification des habitudes alimentaires ; la diminution de la consommation d'acides gras oméga 3 (**Ye *et al.*, 2019**), l'augmentation de la consommation d'acides gras oméga 6, la diminution des apports d'antioxydants seraient des facteurs de risque d'atopie (**Gardner *et al.*, 2020**). L'allaitement a été jusqu'à présent considéré comme un facteur de protection vis-à-vis du risque atopique à la condition d'être prolongé (> 3 mois) et sa diminution dans les pays

riches pourrait contribuer au développement de l'atopie mais les études sont contradictoires sur le sujet (**Matheson *et al.*, 2012 ; Kramer, 2011**).

Le tabagisme actif et le tabagisme passif maternel (in utero, actif et passif) augmenterait la synthèse des IgE et favoriserait la sensibilisation aux pneumallergènes, voire aux trophallergènes (**Ahmed *et al.*, 2020 ; Accordini *et al.*, 2012**).

L'environnement allergénique ; une forte quantité d'allergènes dans l'environnement favorise généralement la sensibilisation. Ce point est actuellement discuté pour les phanères de chats et de chien et semble plus net pour certains allergènes professionnels (**Voisin, 2013 ; Lodge *et al.*, 2012**).

Les allergies sont plus fréquentes depuis l'avènement des antibiotiques et de la vaccination (**Metzler *et al.*, 2019 ; Arumugham, 2015**).

La pollution atmosphérique ; certains polluants comme les particules de diesel favoriseraient la synthèse d'IgE et la sensibilisation aux allergènes (**Moradi *et al.*, 2018**).

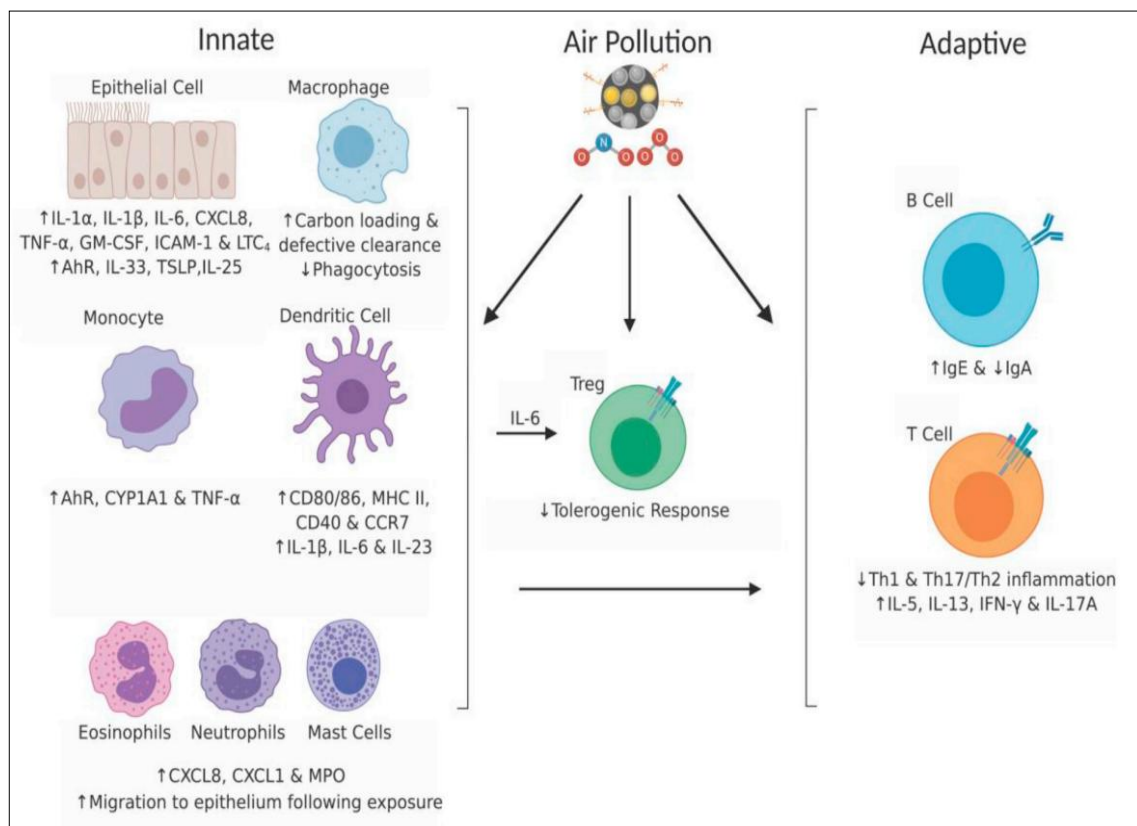


Figure 2 : Impact de la pollution atmosphérique sur les types cellulaires du système immunitaire. (**Glencross *et al.*, 2020**).

La vitamine D possède un effet immunomodulateur sur les réponses inflammatoires des voies respiratoires médiée par les allergènes en agissant sur les récepteurs (VDR) exprimés par plusieurs cellules immunitaires dont les lymphocytes B et T, les macrophages, et les cellules dendritiques.

La vitamine D a montré sa capacité à inhiber les réponses Th1 et Th2 en inhibant la production de l'INF γ ainsi que l'IL4 et l'IL13 (Mirzakhani *et al.*, 2014).

II – 3 / Le microbiote :

Le microbiote représente l'ensemble des microorganismes, bactéries, virus, ou champignons, qu'on trouve dans la peau et tout au long du tube digestif. Ce microbiote a différentes fonctions dont une majeure qui permet de stimuler, développer et orienter les réponses immunes. Sans le microbiote le système immunitaire ne peut se développer (Aitoro *et al.*, 2017).

La fonction la plus importante du microbiote intestinal est probablement la résistance à la colonisation, en s'opposant à la colonisation des bactéries pathogènes, cette flore entre en compétition avec les sites de fixation et produit des substances antibactériennes.

Le GALT est l'organe de l'immunité le plus grand, exposé quotidiennement à des quantités importantes d'antigènes bactériens (agents infectieux) et alimentaires, ce qui lui confère un rôle majeur dans le développement de la tolérance immunitaire (Penders *et al.*, 2007).

Parmi les bactéries du microbiote intestinal on peut distinguer trois groupes :

- Les lactobacilles, dont la plupart semblent induire une réponse Th1.
- Les bifidobactéries, ayant des rôles similaires aux lactobacilles.
- Le groupe constitué d'entérobactéries, staphylocoques et clostridium est quant à lui potentiellement associé à des allergies.

La composition de la flore intestinale est différente chez les nouveaux nés. En effet, il a été observé selon une étude que la flore des enfants atopiques et non atopiques avait une composition bactérienne différente à l'âge de trois semaines (tableau 2) (Kalliomäki *et al.*, 2001).

La flore intestinale est donc un facteur très important dans la mise en place précoce et future du système immunitaire.

Tableau 2 : Bactéries présentes au niveau de la flore intestinale d'enfants âgés de 3 semaines (Kalliomäki *et al.*, 2001).

	Bactéries présentes en plus grande proportion	Bactéries présentes en proportion intermédiaires	Bactéries présentes en plus faible proportion
Non atopiques	Bifidobactéries	Lactobacilles Enterobactéries	Clostridia
Atopiques	Clostridia	Lactobacilles Enterobactéries	Bifidobactéries

II – 4 / La théorie hygiéniste :

La théorie hygiéniste a été proposée par Strachan en 1989 en faisant une étude prospective sur plus de 17000 enfants Anglais, démontrant le lien entre le développement de symptômes allergiques et le nombre de frères et sœurs.

En effet, selon cette théorie, les derniers nés sont les moins susceptibles de développer des allergies par rapport à leurs frères et sœurs aînés.

Ceci, est dû au fait que les plus petits sont exposés aux pathogènes, ayant des contacts non-hygiéniques avec leurs frères et sœurs, et sont donc plus susceptibles de développer des infections que leurs aînés (Scudellari, 2017). Strachan a mis l'accent sur le fait que ces infections auraient un rôle protecteur contre les manifestations allergiques chez l'enfant.

A la naissance, le système immunitaire adaptatif vire beaucoup plus vers des réponses TH2, à l'origine de la stimulation des lymphocytes B producteurs d'anticorps de type IgE, et la production de cytokines tels que l'IL-4 et IL-5, activant ainsi les éosinophiles (Delves *et al.*, 2011).

De nos jours, les enfants se lavent fréquemment les mains, et se douchent de façon régulière, réduisant ainsi l'opportunité d'infections et en même temps, augmentant les chances de développer des manifestations allergiques telles que l'asthme ou l'eczéma. Les bases de la théorie hygiéniste sont donc posées : un environnement trop propre ou l'utilisation exagérée

d'antibiotiques seraient susceptibles d'augmenter le risque de développement des allergies, et ce par un manque d'infections durant l'enfance (**Bloomfield et al., 2016**).

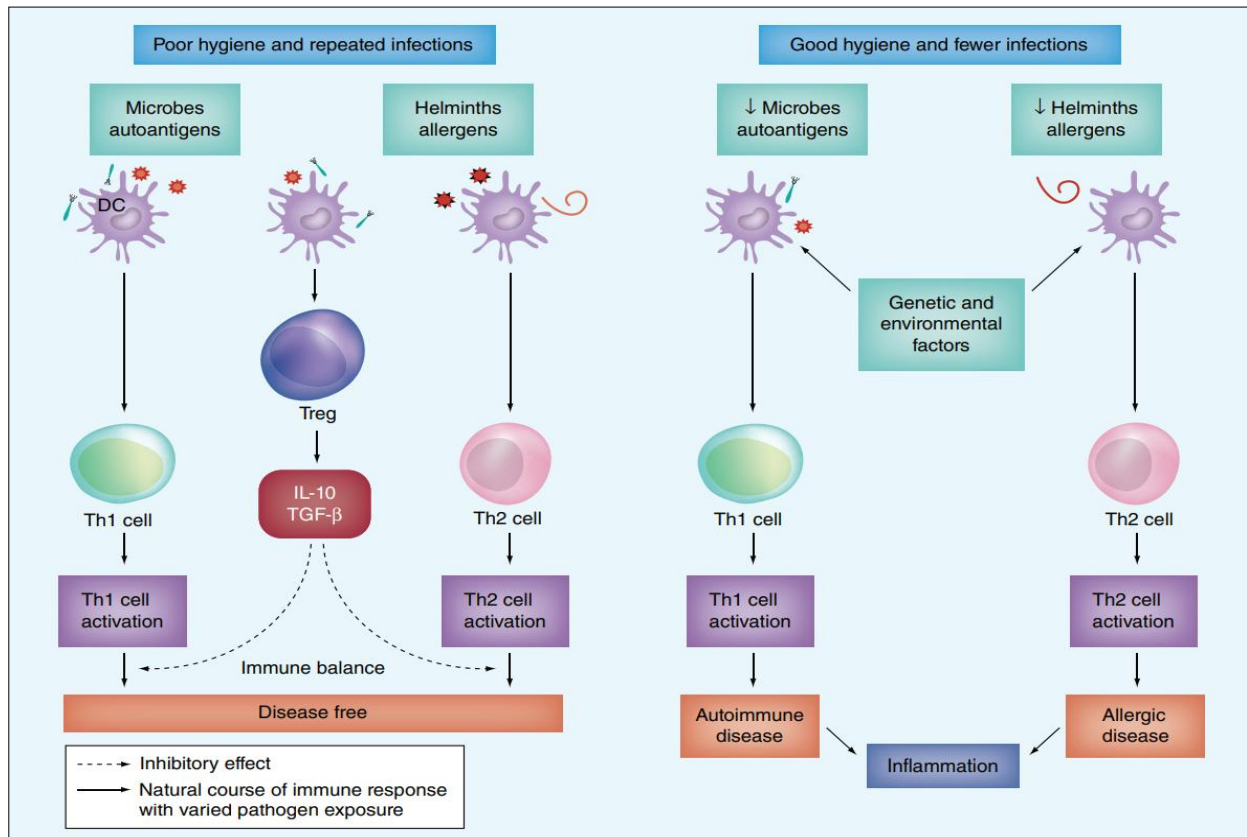


Figure 3 : l'hypothèse hygiéniste et théorie de la « contre-régulation » pour l'allergie (**Kumar et Bhatia, 2013**).

III – Classification des hypersensibilités Immunologiques Allergiques :

Gell et Coombs ont classé les réactions d'hypersensibilité en quatre sous-types en fonction du type de réponse immunitaire et le mécanisme effecteur responsable des lésions cellulaires et tissulaires (**Uzzaman et Cho, 2012**).

II – 1 / L'hypersensibilité de type I :

Dépendante d'un mécanisme impliquant les effecteurs de l'immunité adaptative, plus précisément les lymphocytes B et T (Th2), elle est médiée par les IgE.

Elle correspond cliniquement aux conséquences de l'activation brutale des mastocytes et des polynucléaires basophiles (**Dispenza, 2019**).

La production des IgE passe d'abord par une phase de sensibilisation durant laquelle l'allergène est présenté aux lymphocytes T naïfs par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Les lymphocytes se différencient en Th2 (en présence de l'IL4 et l'IL13) qui sécrètent l'IL4, IL5, IL13 et activent les lymphocytes B induisant une commutation de classe vers la chaîne lourde epsilon (Cε) pour produire des IgE.

Les LB secrètent des IgE spécifiques à l'allergène qui se lient à leurs récepteurs à haute affinité (FcεRI) présents à la surface des basophiles et des mastocytes (**Galli et Tsai, 2012**).

Après une deuxième exposition au même allergène, celui-ci est capté par au moins deux IgE fixés aux cellules (pontage), puis un signal intracellulaire est transmis causant la dégranulation rapide des mastocytes et des polynucléaires basophiles, c'est la phase de déclenchement (figure 4).

Ces granules contiennent des médiateurs préformés (ex : l'histamine, l'héparine, la sérotonine) qui sont à l'origine de l'apparition des symptômes allergiques en quelques minutes, tels que l'urticaire, l'œdème, l'hypotension, et l'éternuement (**Burton et Oettgen, 2011**).

Une réaction retardée (phase tardive de l'HS immédiate) peut avoir lieu quelques heures après la réponse primaire, caractérisée par l'accumulation des cellules inflammatoires activées (neutrophiles, monocytes/macrophages, éosinophiles) (**Lambrecht et Hammad, 2015**).

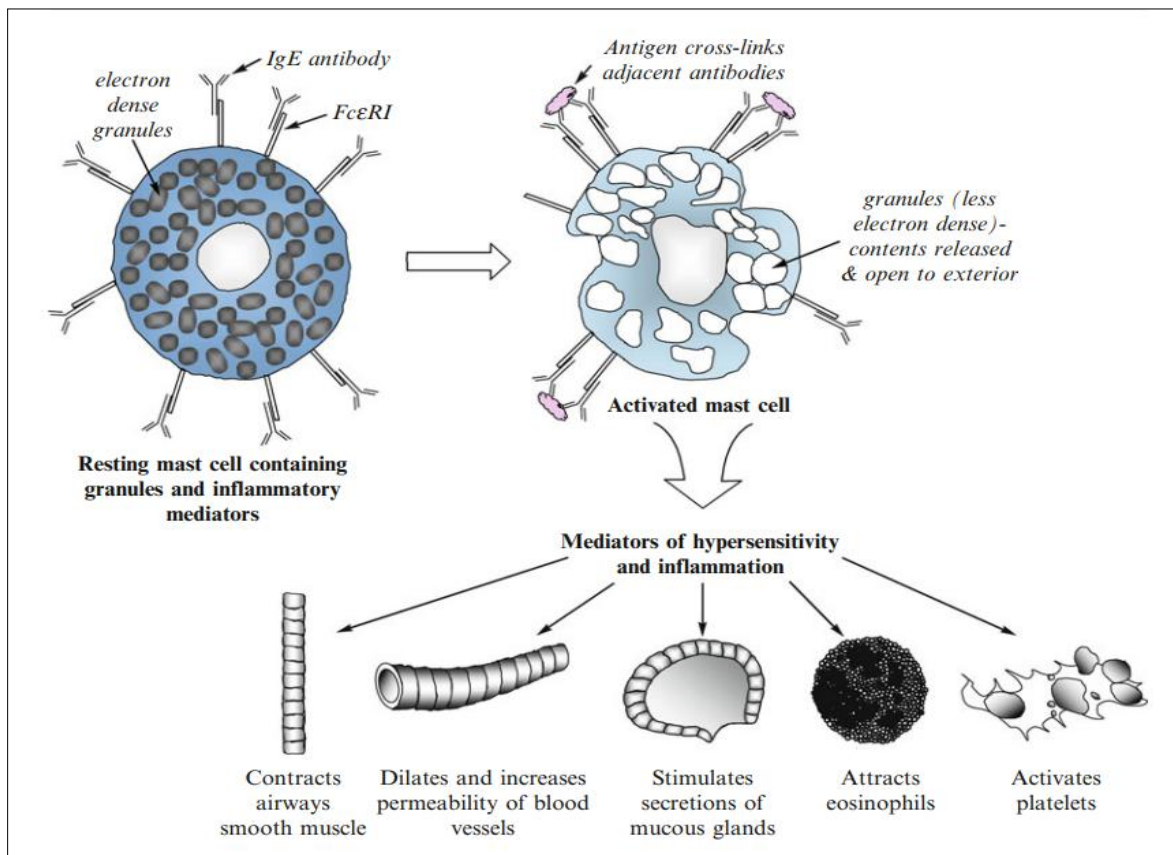


Figure 4 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type I (**Baldo et Pham, 2013**).

III – 1 – 1 / L'atopie :

C'est l'ensemble des symptômes associés à une prédisposition génétique le plus souvent familiale, favorisant la production d'immunoglobulines de type IgE spécifiques à un allergène. Cette prédisposition se traduit par le développement de la dermatite atopique (DA), l'allergie alimentaire, de l'asthme et d'autres manifestations allergiques (**De Wit et al., 2019**).

L'hérédité de plusieurs gènes influence la tendance à la surproduction d'IgE, et cela se retrouve dans des familles, comme le montre clairement la transmission autosomique de l'allergie, mais les chercheurs pensent que le modèle d'hérédité complet est multigénique (**Qi et al., 2018**).

Une théorie expliquant la genèse de l'atopie suggère qu'elle pourrait résulter d'une régulation anormale des cellules T helper et des lymphocytes T suppresseurs qui devraient contribuer à la production d'IgE par les plasmocytes (**Kim et al., 2018 ; Hemler et al., 2015**).

Il existe plusieurs chromosomes et gènes associés à l'atopie dont, le chromosome 5 (5q) associé au groupe de gènes des cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13), le CD14, le récepteur bêta-2-adrénérgique, et le GM-CSF (**Asquith et al., 2008 ; Løset et al., 2019 ; Şahin et al., 2014**).

III – 1 – 2 / l'anaphylaxie :

L'anaphylaxie est une réponse allergique systémique de type I, potentiellement mortelle. Elle survient après l'exposition d'une personne sensibilisée aux allergènes tels que des aliments, des médicaments, venins d'insectes urticants, venins d'insectes piqueurs, et les vaccins (**Lieberman et al., 2015 ; Simons et al., 2015**).

Elle peut se manifester sous différents symptômes : l'urticaire, sifflement, des difficultés à respirer, des vomissements et des diarrhées, une hypotension, une diminution du niveau de conscience. Les symptômes apparaissent en général 30 min après l'exposition à l'allergène mais peuvent parfois être plus tardifs. Ils peuvent survenir dans n'importe quel ordre chronologique et indépendamment les uns des autres (**Ellis, 2020**).

Les données concernant les mécanismes immunologiques de l'anaphylaxie chez des sujets humains sont limitées, en raison de préoccupations éthiques, évidentes et de la nature de cette réaction potentiellement mortelle. Les études humaines sur l'anaphylaxie ont consisté à induire chez des volontaires des piqûres d'hyménoptères et à collecter des échantillons chez des patients se présentant aux urgences. L'IgE est l'isotype dont la concentration dans la circulation est de loin la plus faible (50 – 200 ng/mL d'IgE circulantes totales chez les sujets sains contre environ 10 mg/mL pour les IgG). Cependant les IgE peuvent être trouvées à des niveaux beaucoup plus élevés chez des patients allergiques (**Dullaers et al., 2012 ; Oettgen, 2016**).

Les mastocytes sont les cellules majoritairement impliquées dans les réactions anaphylactiques IgE-dépendantes (mécanisme de dégranulation cité précédemment). Les médiateurs de ces cellules (à l'origine des symptômes) sont : l'histamine, la tryptase, la sérotonine, les protéoglycanes, les protéases, les facteurs chimiotactiques et les médiateurs lipidiques néosynthétisés : la prostaglandine D2 (PGD2), leucotriène B4 (LTB4), facteur

d'activation des plaquettes (PAF), cystéinyl leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄), cytokines (TNF-alpha, IL4, IL-5, IL-6, IL-8) (Tomasiak-Łozowska, 2018).

Les anticorps IgG, les composants du système du complément (C3a, C5a), et les substances qui provoquent la dégranulation directe des mastocytes, peuvent jouer un rôle dans la pathogénèse des réactions anaphylactiques indépendante des IgE. Dans les anaphylaxies IgG-dépendantes, des complexes IgG/antigène se forment, et se lient aux récepteurs (FcγR) à la surface des monocytes, basophiles, et des neutrophiles, ce qui entraîne la libération de médiateurs (PAF) (figure 5). Les observations cliniques suggèrent que l'anaphylaxie dépendante des IgG est induite par l'administration parentérale de grandes quantités d'antigène, par exemple des produits médicaux biologiques (anticorps chimériques humanisés et anticorps monoclonaux humains), le dextran, l'aprotinine ou le facteur de von Willebrand (Finkelman *et al.*, 2016).

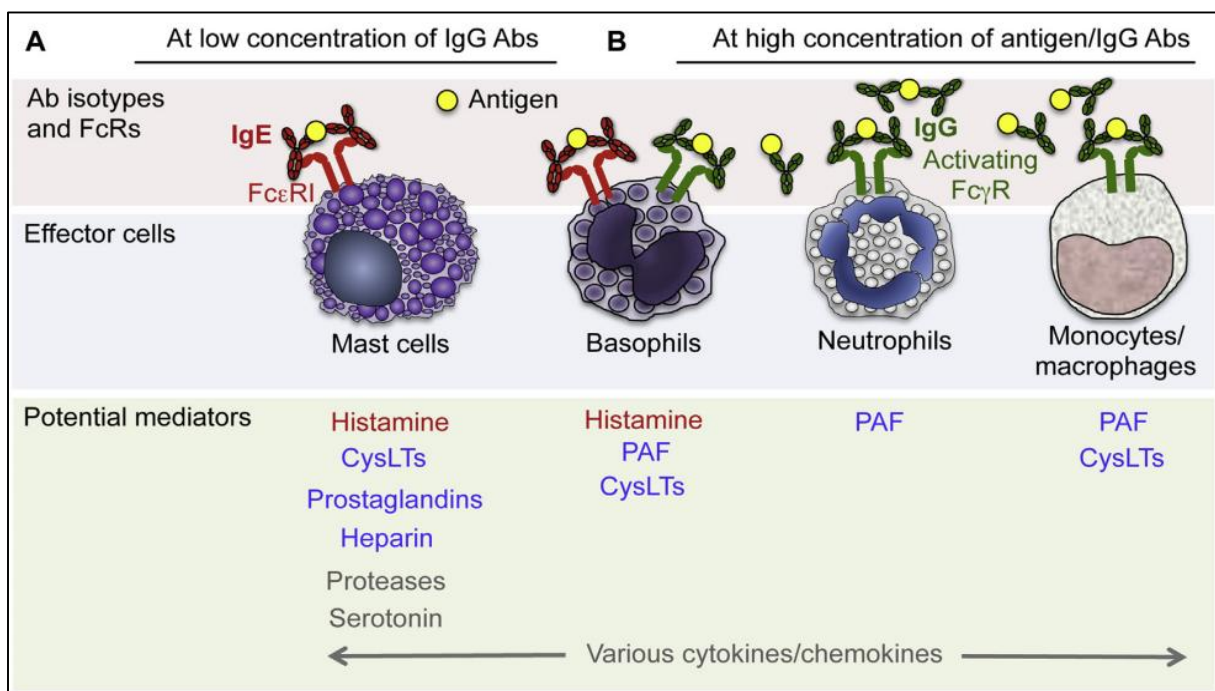


Figure 5 : Voies potentielles dans l'anaphylaxie médiée par les anticorps (Reber *et al.*, 2017).

III – 2 / L'hypersensibilité de type II :

Les réactions d'HS II, appelées réaction cytotoxique, se caractérisent par la présence d'anticorps IgM et/ou IgG contre des antigènes de surface des cellules.

Ces antigènes se trouvent généralement sur les leucocytes circulants, les érythrocytes, les plaquettes, ou sur les cellules épithéliales des muqueuses et des membranes basales.

Les complexes immuns (CI) présents à la surface des cellules activent la voie classique du complément (C5-C9) causant ainsi la lyse de la cellule cible.

Les IgG peuvent induire une ADCC en se liant à leur récepteur (FcγRIIb) exprimé par les NK et les macrophages ce qui provoque la libération des granules contenant des perforines et des granzymes qui éliminent la cellule (**Celik *et al.*, 2014**).

Et enfin, les IgM et les IgG peuvent se lier à leur récepteur Fc exprimé par les phagocytes afin de les activer et d'initier la phagocytose.

Les maladies relevant de ce type d'hypersensibilité sont généralement : des accidents de transfusions sanguines incompatibles, le syndrome de Good Pasture, la maladie de Graves, et les cytopénies médicamenteuses (**Basu et Banik, 2018**).

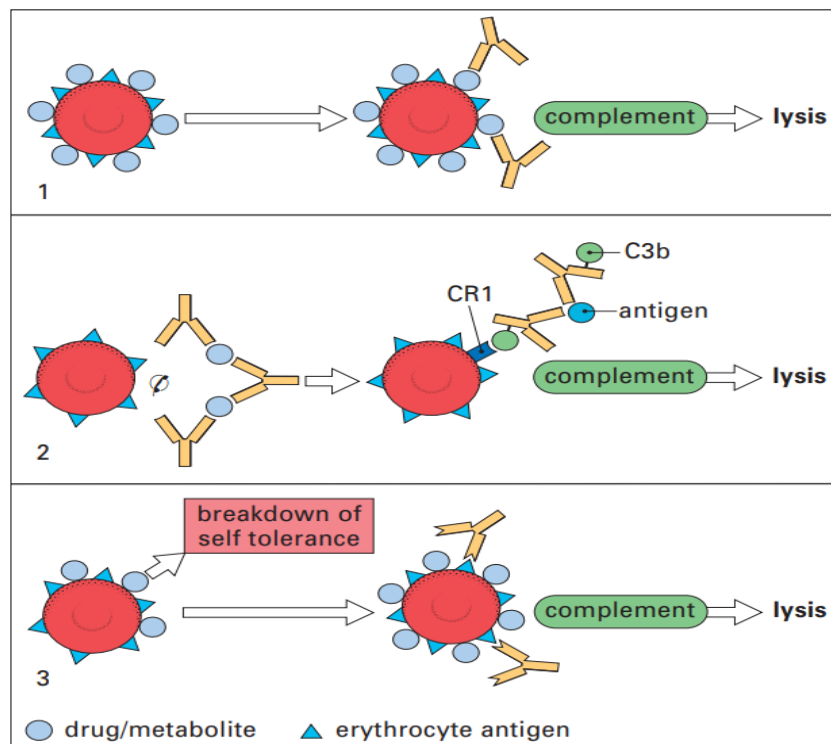


Figure 6 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type II (**Male *et al.*, 2013**).

III – 3 / L'hypersensibilité de type III :

Dans les réponses de type III, des anticorps IgG et IgM sont formés et dirigés contre des antigènes (du soi ou étrangers) pour ensuite former des complexes immuns qui ne sont pas suffisamment éliminés de la circulation par le système immunitaire inné (**Roncati et al., 2020**).

Ces complexes se déposent dans les tissus et activent la voie classique du complément engendrant des lésions dans l'organe. Les sites de dépôt des complexes immuns sont généralement les petites artères, les glomérules rénaux, et les capsules synoviales des articulations provoquant ainsi des vascularites, des glomérulonéphrites, et des arthrites respectivement (**Celik et al., 2014**).

Les neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires sont attirés dans les sites de dépôt des CI par les anaphylatoxines (C3a et C5a) causant des dégâts tissulaires par libération de radicaux libres et d'enzymes lysosomales (**Fan et al., 2020**).

Certaines maladies auto-immunes présentent les caractéristiques cliniques des réponses d'HS III, notamment le Lupus Erythémateux Disséminé (LED) et la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) (**Eggleton, 2013**).

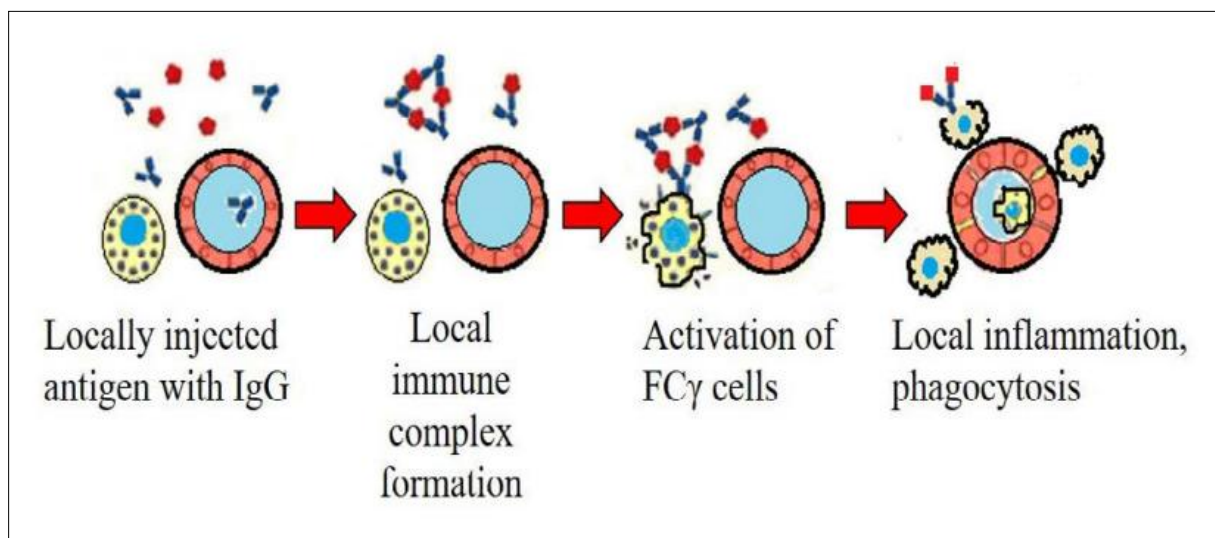


Figure 7 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type III (**Basu et Banik, 2018**).

III – 4 / Hypersensibilité de type IV :

L'hypersensibilité de type IV est principalement définie par le temps nécessaire au développement de la réactivité, normalement initiée dans les 12-24 heures suivant l'exposition à l'antigène avec un temps de réaction compris entre 48 et 72 heures. Comme cette réponse n'est pas immédiate, elle est également appelée "hypersensibilité retardée". Elle est due à l'exposition à une variété d'antigènes dérivés de microorganismes, ou à des composés chimiques spécifiques. Contrairement aux autres types d'hypersensibilité, l'hypersensibilité retardée n'est pas directement médiée par les anticorps mais plutôt par des lymphocytes T CD4+ (Th) spécifiques à l'antigène (Hwang et Jeffrey, 2015).

Les antigènes (endogènes ou exogènes) sont reconnus par les CPA (cellules de Langerhans, macrophages) et présentés aux lymphocytes Th1 spécifiques qui deviennent sensibilisés. En reconnaissant l'antigène, les lymphocytes Th1 initient une réponse inflammatoire locale. Les cytokines sécrétées (principalement l'INF γ , le TNF α , et l'IL2) recrutent les macrophages et d'autres lymphocytes spécifiques participant dans la réaction inflammatoire (Druszczyńska *et al.*, 2017).

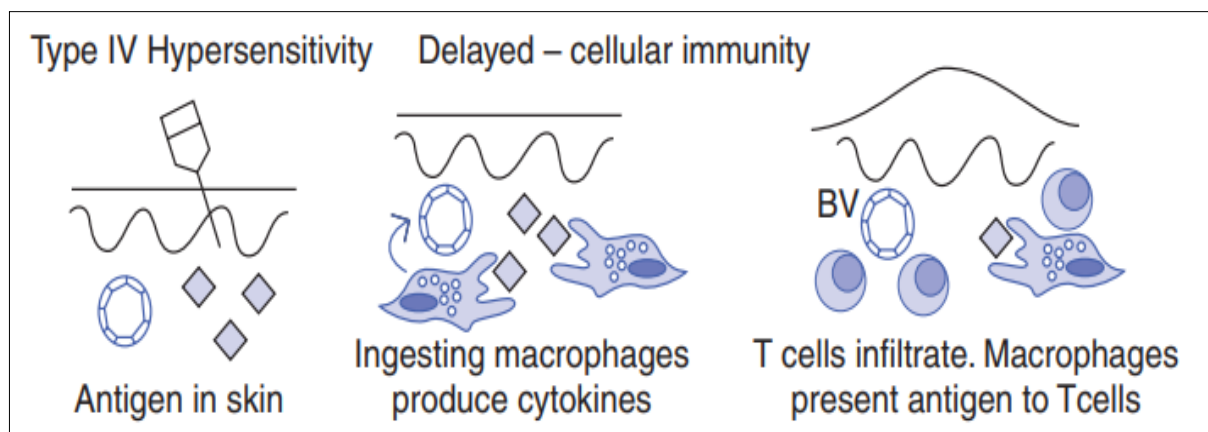


Figure 8 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV (Keogan *et al.*, 2006)

Il existe trois variantes de l'atteinte qui diffèrent selon le temps d'apparition de la réaction :

III – 4 – 1 / Hypersensibilité de contact (48 – 72h) :

C'est une maladie inflammatoire récurrente de la peau qui débute le plus souvent dans l'enfance. L'activation des lymphocytes T spécifiques par les cellules dendritiques présentant

des haptènes est considérée comme un événement clé du processus allergique et le début de la pathologie (**Vocanson *et al.*, 2017**).

III – 4 – 2 / Hypersensibilité tuberculinique (48 – 72h) :

Initialement décrite par Koch, survient chez les patients atteints de tuberculose ou vaccinés contre la tuberculose lorsqu'on leur injecte de la tuberculine (produit dérivé du bacille tuberculeux) par voie sous-cutanée. Ils réagissent par une induration, un gonflement et une rougeur de la peau (**Pelzer *et al.*, 2018**).

III – 4 – 3 / Hypersensibilité granulomateuse (21 – 28 jours) :

L'hypersensibilité de type granulomateux résulte de la persistance dans les macrophages d'agents pathogènes intracellulaires ou d'autres substances que la cellule est incapable de traiter ou de détruire. Elle se produit pour divers antigènes, notamment le béryllium, le talc et la silice, lorsque les macrophages sont incapables de les digérer. Dans l'alvéolite allergique, la CPA est incapable de traiter et d'assimiler les complexes immuns, et des granulomes se développent. Une autre maladie est la sarcoïdose, dont l'antigène est inconnu mais qui entraîne la formation de granulomes (**Thangaraju et Venkatesan, 2018 ; Mortaz *et al.*, 2016**).

CHAPITRE II :
LA MALADIE D'ELEVEURS
D'OISEAUX

I – Origine et définition :

C'est en 1965 que la maladie fut décrite pour la première fois chez un éleveur de pigeon ayant été hospitalisé plusieurs fois avec des symptômes similaires à ceux d'une pneumonie.

La maladie d'éleveurs d'oiseaux ou poumon d'éleveurs d'oiseaux (PEO) est une maladie pulmonaire immunologique causée par une exposition prolongée aux protéines aviaires antigéniques chez des personnes sensibilisées. Ces protéines sont présentes dans les fientes d'oiseaux, mais aussi dans les plumes de certaines espèces aviaires, elles provoquent une réaction d'hypersensibilité humorale et/ou cellulaire chez l'hôte (**Rouzet et al., 2017 ; Asdell et Fox, 2017**).

Cette maladie représente la forme la plus courante des pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) dans le monde avec une prévalence correspondant à 66 – 68% de toutes les formes de PHS et de 6 à 20% chez les éleveurs de pigeons. Cependant, la prévalence chez la population pédiatrique est extrêmement rare ; estimée à quatre cas sur un million d'enfants.

La prévalence de la PEO varie géographiquement, ce qui peut s'expliquer en partie par le climat local, la disponibilité des ressources médicales, la culture locale, les conditions de vie, les facteurs raciaux, le tabagisme, mais aussi la durée et l'intensité de l'exposition aux antigènes (**Nogueira et al., 2018 ; Soumagne et al., 2019**).

Selon le nombre des cas, l'atteinte est très rare. Les chercheurs pensent qu'elle se développe en passant par deux étapes, la première étant une prédisposition génétique et/ou une exposition environnementale, la seconde représente l'exposition aux antigènes eux même (**Selman et al., 2012**).

II – Les antigènes responsables de la PEO :

Les antigènes responsables de la survenue des PHS peuvent être classés en trois grandes catégories : les micro-organismes et les moisissures, les protéines d'animaux et d'insectes, et les composés chimiques (**Dalphin et Gondouin, 2015**).

Ces substances antigéniques répondent à certains critères généraux communs : elles sont « respirables » d'une taille d'environ 3 à 5 microns (pour pouvoir atteindre les alvéoles pulmonaires), résistantes à l'épuration mucociliaire, capables de fixer le complément et d'agir comme adjuvants pour induire la réponse immunologique par la production d'IgG (**Dalphin, 2001**).

De nombreuses espèces d'oiseaux sont impliquées dans la maladie, surtout les colombiformes (pigeons, colombes) et les psittaciformes (perruche, perroquets) pour les cas les plus fréquents. L'exposition aux pigeons est le cas le plus étudié dans la PEO (**Chan et al., 2011**).

Tableau 3 : Les espèces d'oiseaux impliqués dans l'apparition de la maladie d'éleveur d'oiseaux (**Chan et al., 2011**).

Les oiseaux impliqués dans la PEO	
Colombiformes	Pigeon, colombe, tourterelle
Psittaciformes	Perruche, perroquet, les inséparables, calopsitte, cacatuidé
Passeriformes	Canarie
Ansériformes	Canard, oie
Galliformes	Poule, dinde, faisan, perdrix

Des études ont montré que la composition protéique des fientes d'oiseau est plus similaire entre deux souches de la même espèce qu'entre des espèces différentes. Il a été montré que les antigènes aviaires et les mycobactéries non tuberculeuses sont les causes les plus fréquentes des PHS aiguës et chroniques (**Rouzet et al., 2014 ; Suhara et al., 2014**).

III – Diagnostic de la PEO :

Le diagnostic de la PEO repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques, il nécessite une analyse approfondie de l'environnement car cette maladie est difficile à diagnostiquer, et les symptômes n'y sont pas spécifiques et peuvent mimer d'autres maladies (**Jallouli et al., 2020**). Les questions sur le mode de vie font partie intégrante de l'anamnèse et doivent inclure une évaluation des risques potentiels liés à l'exposition professionnelle et animale. Les cliniciens doivent recueillir les antécédents professionnels et les loisirs chez tout patient présentant un essoufflement inexplicé. Le diagnostic précoce de cette entité est important car il peut inverser la maladie et, s'il n'est pas pris en charge, il peut conduire

à des lésions pulmonaires irréversibles, à une insuffisance respiratoire et même à la mort (**Chopra et al., 2017**).

Actuellement, la PEO est diagnostiquée en mettant en évidence la présence d'anticorps dirigés contre les protéines des fientes d'oiseaux dans le sérum des patients. Plusieurs méthodes pour rechercher les précipitines (l'immunodiffusion et l'immunoélectrophorèse) ou les IgG totaux (ELISA et l'immunoCAP) ont été utilisées de manière routinière en laboratoires d'analyses (**Rouzet et al., 2017**).

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est l'outil le plus sensible et le plus précis pour identifier une alvéolite chez des patients suspectés d'avoir une PHS, avec des valeurs de lymphocytes et de mastocytes dépassant les 60% et 1% respectivement. La mise en évidence d'une infiltration lymphocytaire peut aider à différencier une PHS d'autres atteintes pulmonaires comme la pneumonie interstitielle idiopathique (**Sullivan et al, 2020 ; Villar et al., 2016**).

Pour confirmer le diagnostic on peut recourir à une biopsie transbronchique. Les biopsies peuvent révéler une pneumonie lymphocytaire interstitielle, des cellules géantes, des granulomes (sans nécroses), et de bronchiolites cellulaires. Au cours des stades chroniques, la fibrose peut imiter d'autres types de pneumopathies interstitielles. Un diagnostic certain peut toujours être étayé par des données cliniques et radiologiques, cependant, il n'existe aucune méthode approuvée pour diagnostiquer les PHS. L'exposition professionnelle ou environnementale à l'agent causal, des symptômes récurrents après l'exposition, les tests sérologiques positifs, et éventuellement une perte de poids sont des signes révélateurs des PHS. Le lavage bronchoalvéolaire, la scanographie, et si nécessaire, une biopsie sont des procédures qui peuvent confirmer le diagnostic (**Riario Sforza et Marinou, 2017**).

IV – Aspects cliniques et évolution de la PEO :

Les aspects cliniques de la PEO et des autres PHS ont été catégorisés en trois formes, aiguë, subaiguë et chronique selon la quantité d'antigène et la durée d'exposition. Dans la forme aiguë, les symptômes pseudogrippaux prédominent et associent fièvre, frissons, toux, fatigue, myalgies et arthralgies, qui surviennent de quatre à huit heures après l'exposition et durent quelques heures, parfois quelques jours. La dyspnée n'est pas constante. La forme subaiguë est difficile à identifier car elle n'est pas particulièrement différente de la forme aiguë, elle apparaît progressivement sur une période de quelques jours à quelques semaines et associe toux et dyspnée. Elle peut évoluer vers une insuffisance respiratoire sévère, qui conduit à l'hospitalisation. La forme chronique regroupe généralement toux, dyspnée, fatigue et

amaigrissement sur une période qui va de quelques mois à quelques années. La PHS chronique est encore divisée en deux types : le type récurrent et le type insidieux (Cagle et Kerr, 2018 ; Oliveira et al., 2017).

Une nouvelle classification en deux catégories a été récemment proposée ; Le type 1 avec des symptômes systémiques récidivants (frissons, myalgies et arthralgies) et une radiographie pulmonaire standard normale, et le type 2 avec souvent un hippocratisme digital, une hypoxémie, un trouble ventilatoire restrictif et une fibrose au scanner thoracique à haute résolution. Le type 1 est similaire à la forme aiguë des PHS et survient préférentiellement chez les individus exposés aux micro-organismes (en particulier le Poumons Du Fermier). À l'inverse, le type 2 correspond à la forme chronique classique fibreuse et survient principalement chez les individus ayant une exposition chronique aux antigènes aviaires. La plupart des « anciennes » formes subaiguës appartiennent maintenant au type 1. L'évolution et le pronostic de la PHS s'accordent mieux avec cette nouvelle proposition de classification et semblent dépendre du type et du mode d'exposition (Dalphin, 2018).

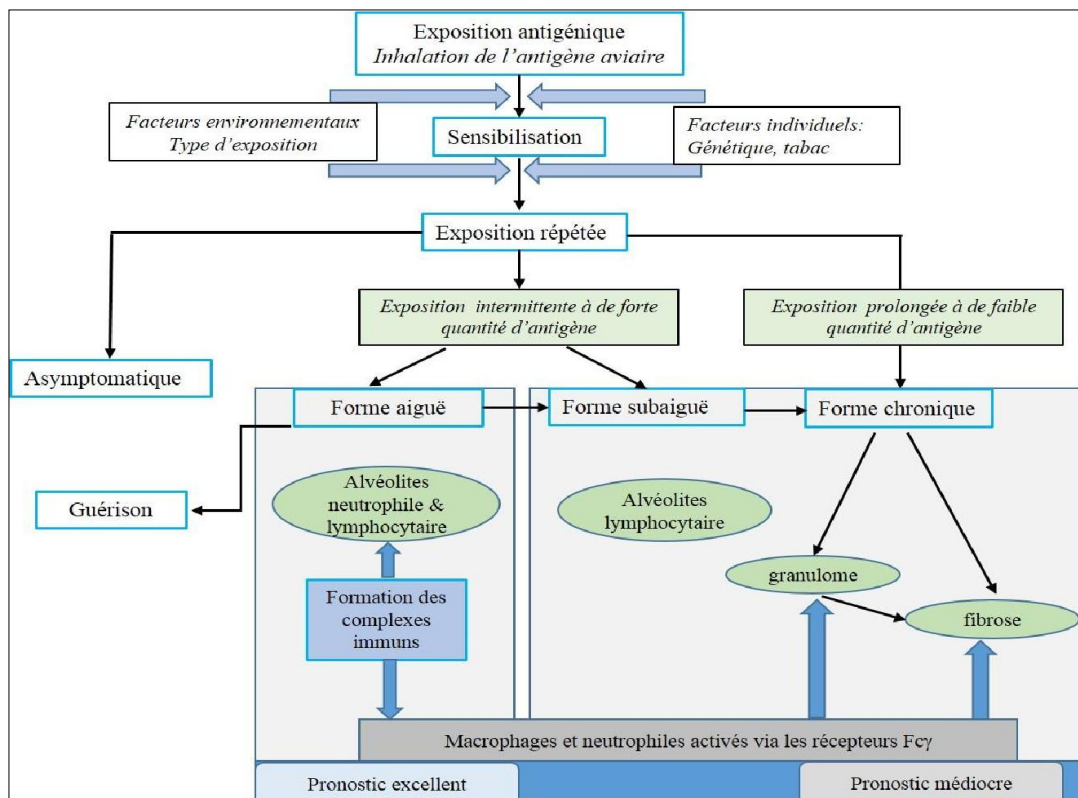


Figure 9 : Schéma de la dynamique et de l'évolution possible de la maladie du PEO (Rouzet, 2017).

IV – Physiopathologie de la PEO :

Les mécanismes immunologiques impliqués dans cette maladie ont été décrits comme une combinaison de réponses HS III (réaction médiée par les complexes immuns) et HS IV (formation de granulome), avec une activation des macrophages alvéolaires et des lymphocytes T (Costabel *et al.*, 2012).

La phase aiguë est initiée lorsque l'antigène inhalé se lie à un anticorps IgG spécifique. La formation de complexes immuns déclenche la cascade du complément et active les macrophages (C5). En conséquence, ces macrophages sécrètent diverses chimiokines, telles que l'IL-8, et la protéine inflammatoire des macrophages- α 1 (MIP-1 α). D'autres cytokines sont libérées entraînant une infiltration importante de leucocytes, principalement les polynucléaires neutrophiles. La MIP- α 1 contribue à la différenciation des cellules Th0 en cellules Th1 et agit comme une molécule chimiotactique pour les macrophages et les lymphocytes (Jose et Craigh, 2016).

Les phases subaiguë et chronique sont caractérisées par une réponse immunitaire exagérée médiée par les lymphocytes T (réaction d'HS-IV), ceci est due à une exposition continue et répétée aux antigènes. La migration accrue de ces lymphocytes, leur prolifération locale, et la diminution de l'apoptose contribuent à l'alvéolite lymphocytaire T. Ce processus est dépendant du facteur de transcription STAT-4 et de T-bet, un régulateur majeur de la lignée Th1. Plusieurs études ont montré le rôle de l'INF γ et l'IL-12 dans la polarisation vers cette lignée. Les processus immunitaires qui conduisent à la persistance de la maladie et la progression vers la fibrose sont moins clairs. Cependant les caractéristiques associées à la forme chronique de la maladie sont : une augmentation des lymphocytes T-CD4+, un ratio CD4+/CD8+ plus important dans l'LBA, et une polarisation Th2 avec une diminution importante du nombre des lymphocytes T-CD8+. La sécrétion importante de cytokines et des protéases par les T-CD4+ au niveau des alvéoles pulmonaires, des branches, et dans les zones interstitielles des poumons contribue : aux lésions pulmonaires, à la formation de granulomes, et provoque des fibroses (Spagnolo *et al.*, 2015 ; Jacobs et Kligerman, 2018).

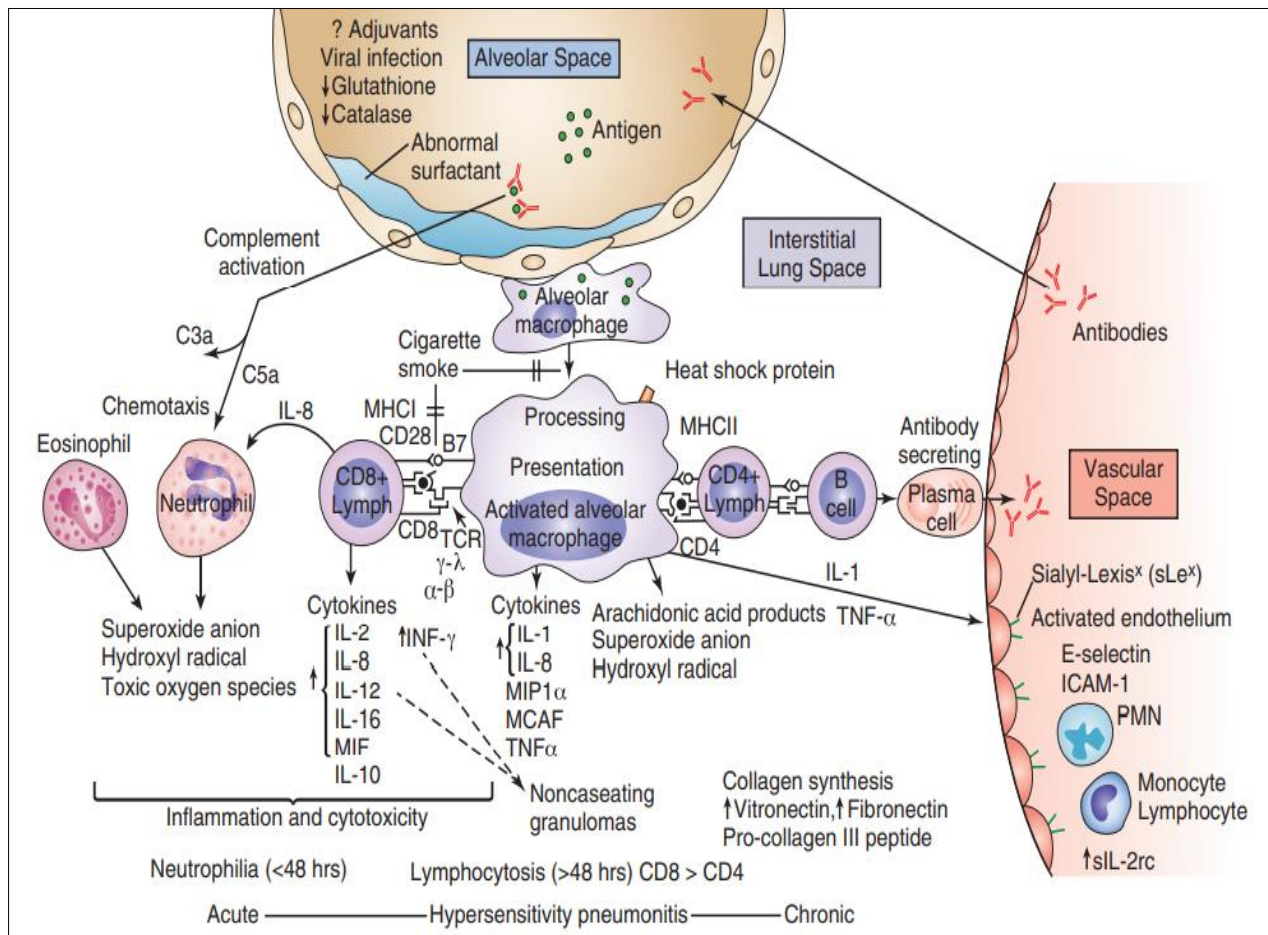


Figure 10 : Physiopathologie de la pneumopathie d'hypersensibilité (Knutsen *et al.*, 2019).

Les fumeurs possèdent un faible taux d'anticorps sériques dirigés contre les antigènes impliqués dans les PHS, cet effet a été attribué aux effets immunomodulateurs de la nicotine. Dans les modèles murins, la nicotine induit une diminution de la phagocytose des macrophages alvéolaires et de la présentation d'antigènes, une réduction de la formation d'anticorps et une diminution de sécrétion de cytokines proinflammatoires. La nicotine diminue également la réactivité des sous-types lymphocytaires Th1 et Th17, qui sont impliqués respectivement dans la formation de granulomes et l'apparition fibroses pulmonaires. Ainsi la nicotine semble étouffer l'inflammation et la fibrose. Plusieurs autres composants de la fumée de tabac ont démontré des effets immunosuppresseurs dans des modèles animales et peuvent également être responsables de la diminution de l'incidence des PHS (Hutton *et al.*, 2020).

CHAPITRE III :

LE LENTISQUE PISTACHIER
(PISTACIA LENTISCUS)

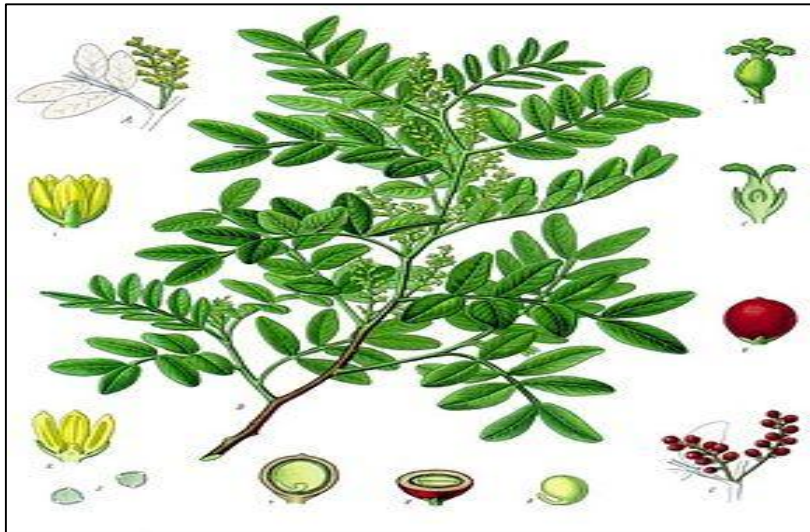
I – Origine et classification :

Figure 11 : Feuille, fleur, graine du *Pistacia lentiscus* (Tela Botanica, 2011).

Le genre *Pistacia* de la famille des *Anacardiaceae* comprend au moins 11 espèces ayant en quasi-totalité une aire de distribution tropicale ou subtropicale (Trabelsi *et al.*, 2012).

Parmi ses espèces, le Lentisque pistachier, *Pistacia lentiscus*, Lentisque ou Arbre au mastic est un arbrisseau dioïque appartenant à l'ordre des *sapindales*, à la famille des *Anacardiaceae* et au genre *Pistacia*. Caractérisé par sa forte odeur de résine. Ses fleurs sont plus ou moins marrons et regroupées en racèmes, ses fruits sont des drupes de couleur verte (fruits non murs) et de couleur rouge ou noir (fruits mûrs) (Djerrou *et al.*, 2011).



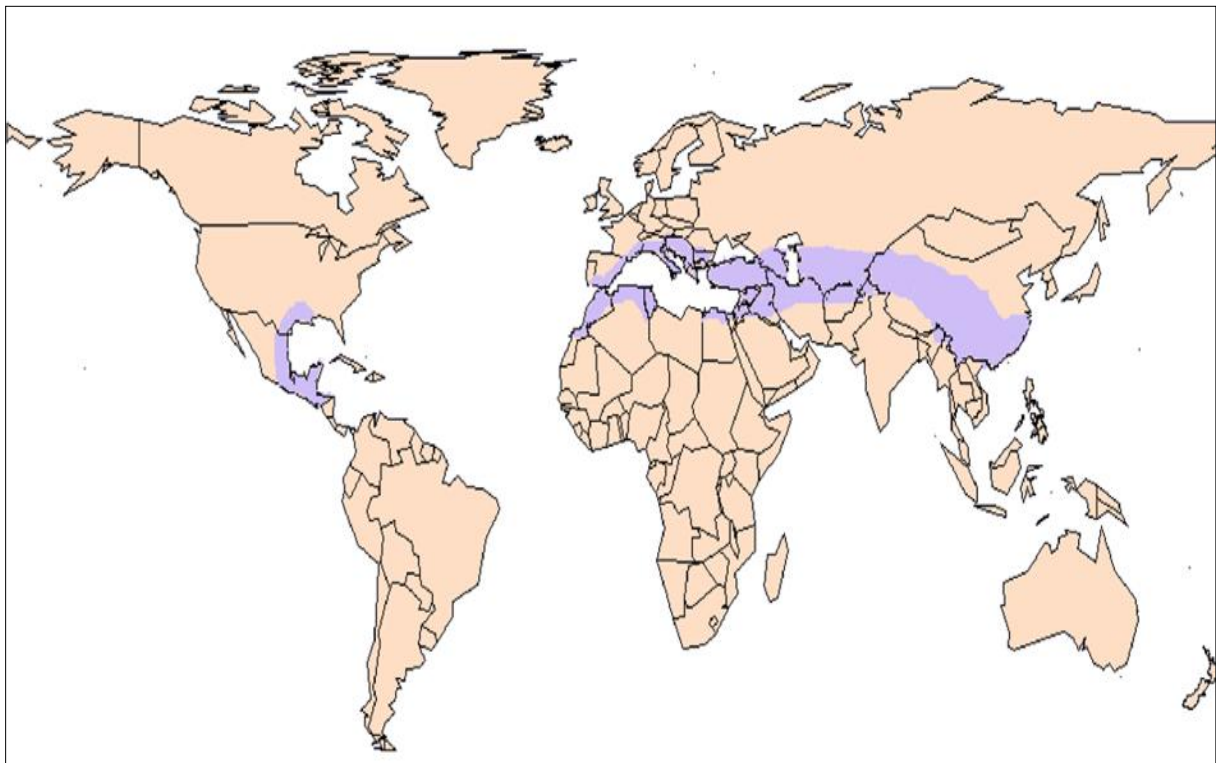
Figure 12 : Fruits mûrs du Lentisque pistachier (Boudieb *et al.*, 2019).

Tableau 4 : Classification botanique du lentisque pistachier (Gacem *et al.*, 2020).

	<i>Pistacia lentiscus</i>
Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Tracheophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Sapindales</i>
Famille	<i>Anacardiaceae</i>
Genre	<i>Pistacia</i>
Espèce	<i>Pistacia lentiscus</i>

Le Lentisque pistachier se dénomme en dialecte local dans la région de Constantine (Algérie) : dro ou droo ; et dans la région de la Kabylie (Algérie) : l'amadagh, et le fruit se dénomme tidekt (Benselem, 2015).

II – Régions phytogéographiques :

**Figure 13** : Aires de répartition géographiques du genre pistacia (Belfadel, 2009).

Le genre *Pistacia* compte quatre régions phytogéographiques : méditerranéenne, irano-touranienne, sino-japonaise et mexicaine (**Polese, 2011**).

Alors que l'espèce en elle-même (*Pistacia lentiscus*) se retrouve sous forme d'arbustes qui contribuent à constituer les forêts, broussailles et les maquis le plus souvent dans les terres arides ou semi-arides et est d'origine méditerranéenne (**Bacchetta et al., 2015**) plus précisément dans 6 pays : le Maroc, le nord de l'Algérie, la Tunisie, le sud de l'Espagne, le sud de la France et enfin l'Italie (**Bardaeu, 2009**).

III – Utilisation du lentisque pistachier :

Le Lentisque pistachier ou *Pistacia lentiscus* a eu un large éventail d'applications au cours des siècles. L'une des plus anciennes remonte à la civilisation nuragique (1800 à 238 avant J.-C.) et a été attribuée à la population sarde : l'huile obtenue par pressage à froid des baies a été largement utilisée à des fins sociales, c.-à-d., maison ou lampes votives, la cuisine, ainsi que comme remède populaire. Cette habitude est confirmée par la présence de résidus d'« *olium lentiscinum* » souvent trouvés lors de fouilles archéologiques dans des « torculaires » (anciens moulins à huile) (**Rauf et al., 2017 ; Treitler et al., 2017**).

Aujourd'hui, le Lentisque pistachier est considéré comme un phytostabilisateur de l'environnement en raison de sa capacité à désintoxiquer le sol des polluants nocifs et des métaux lourds. En outre, son utilisation représente une source importante pour augmenter la qualité du lait et les produits laitiers provenant de ruminants parcourant le maquis méditerranéen (**Elgubbi et al., 2017 ; Cabiddu et al., 2019**).

III – 1 / Utilisation de la résine ou mastic :

La résine du Lentisque pistachier a été utilisée en Europe, au début du siècle, en médecine (comme anti diarrhéique pour les enfants et comme antiscorbutique ainsi que sous forme de cataplasme ou pour faire des fumigations), en dentisterie (pour l'occlusion des dents cariées) (**Pachi et al., 2020**).

En Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie) cette résine servait de parfum. En Orient, la résine est traditionnellement utilisée comme masticatoire parfumé pour protéger les gencives et rafraichir l'haleine. Cette résine est connue par son effet analgésique, antibactérien, antifongique, antioxydant, anti-théogonique, expectorant, stimulant, diurétique et spasmolytique (**Saiah et al., 2016 ; Jamila et al., 2014 ; Dedoussis et al., 2004**).

Le mastic est souvent cité comme un remède efficace contre certaines maladies telles que l'asthme, diarrhée, infections bactériennes, ulcères gastroduodénaux et comme un agent antiseptique du système respiratoire (**Paraschos, 2010**).

III – 2 / Utilisation des feuilles :

En Afrique du Nord, une infusion de feuilles traitées à la chaux était utilisée pour chasser la mauvaise haleine ainsi que l'odeur de sueur. En Libye, les feuilles, riches en tannins, étaient utilisées pour le tannage, alors qu'en Italie elles étaient utilisées pour soulager les rages de dents (**Louhaichi et al., 2011 ; Guarrera et al., 2005**).

Les feuilles sont toujours employées au Maroc et en Tunisie et en Palestine sous forme de décoction comme diurétique et emménagogue, et/ou réduites en poudre pour traiter les maladies du ventre et de l'intestin et calmer le pyrosis (reflux du liquide acide gastrique de l'estomac vers l'œsophage) (**Muklada et al., 2013 ; Hafsé et al., 2015**).

Elles sont également utilisées dans le traitement d'autres maladies telles que l'eczéma, infections buccales, diarrhées, lithiases rénales, jaunisse, maux de tête, ulcères, maux d'estomac, asthme et problèmes respiratoires (**Lev et Amar, 2002 ; Said et al., 2002**).

III – 3 / Utilisation des fruits :

En Algérie les fruits du lentisque sont consommés pour apaiser les reflux gastro-œsophagiens, l'asthme, la jaunisse, les allergies respiratoires. Et les fruits non comestibles fournissaient une huile claire pouvant servir à l'éclairage (**Abdeldjalil et al., 2014**).

En Sardaigne les fruits du lentisque sont traditionnellement utilisés pour traiter les obstructions fécales ; ou constipation (**Bullitta et al., 2007**).

Les fruits du lentisque pistachier produisent une encre indélébile lorsqu'elles sont cuites avec de l'alun (**Maxia et al., 2013**).

Les baies sont essentiellement utilisées pour extraire une huile de couleur verte ou marrons suivant la nature des fruits (l'huile utilisée dans nos recherches) (**Mezni et al., 2012**).

MATERIELS
ET
METHODES

I – Matériels biologiques :

Pour notre expérimentation, nous avons utilisés des rats *Wistar* albinos comme modèle animal, des protéines de fientes de perruche ondulées comme antigène pour induire une réaction allergique et provoquer l'apparition de la maladie d'éleveur d'oiseau. Ainsi que, l'huile de fruits du lentisque pistachier ou *pistacia lentiscus* comme traitement potentiel pour cette maladie.

I – 1 / Rat « Wistar albinos » :



Figure 14 : Rat *Wistar albinos*.

Les rats Wistar sont une souche non consanguine polyvalente utilisée dans toutes les disciplines de la recherche médicale et biologique. Cette souche a été sélectionnée par « Donaldson » au « Wistar Institute » (USA) en 1906 à partir d'un stock de l'université de Chicago.

I – 1 – 1 / Conditions d'élevage :

Notre étude a été réalisée sur 24 rats (femelle) fournies par l'animalerie de l'université des frères Mentouri à Constantine. L'élevage est réalisé dans des cages en plastique, avec un couvercle sous forme d'une grille en métal et des copeaux de bois comme litière, elle-même remplacée chaque 48h. L'élevage s'est déroulé à une température et un degré d'humidité ambiants compris entre 20-25°C et 40-70% respectivement.

L'alimentation journalière des rats lors de notre expérimentation était assez standard ; composée de 200 g de petits bâtonnets à ronger accompagnés d'un litre d'eau.

I – 2 / Perruches ondulées ou « *Melopsittacus undulatus* » :

La perruche ondulée est un perroquet appartenant à l'ordre des *psittaciformes* et à la famille des *psittacidés*. Les perruches se différencient des perroquets par la longueur plus importante de leur queue. Originaires d'Australie, la perruche ondulée mesure entre 18 et 24 centimètres de long et pèse entre 25 et 45 grammes. Cet oiseau est caractérisé par son plumage vert et sa tête jaune. En captivité, la couleur de sa robe peut varier du violet, au bleu ou au gris. Des rayures noires sont également visibles sur le haut du crâne et sur ses ailes, et des tâches noires se trouvent autour de sa gorge. Son bec est court et de couleur olive, et ses yeux sont de couleur noire (Prin et al., 2018).



Figure 15 : Photo d'une perruche ondulée « *Melopsittacus undulatus* ».

I – 2 – 1 / Extraction des protéines aviaires :

Dans un tube sec 1.1g de déjections sont pesé et mélangé avec 2.2 ml de solution aqueuse (ratio 0.5\1) et laisser reposer pendant 24h. La solution est ensuite centrifugée pendant 20 min avec une vitesse de rotation de 1500 tours/min. Le surnageant est ensuite utilisé pour l'immunisation des rats contre les protéines des fientes de perruches ondulées.

I – 3 / Huile de fruits du lentisque pistachier ou « *Pistacia lentiscus* » :

L'huile utilisée dans notre expérimentation provient de la wilaya de Collo et a été extraite des fruits du lentisque pistachier et en utilisant une méthode d'extraction traditionnelle.

L'extraction de l'huile végétale du lentisque pistachier comporte plusieurs étapes :

La récolte des baies du lentisque suivi de l'effeuillage, le lavage à l'eau et le séchage à l'air libre des fruits. Après le séchage, les fruits sont broyés et malaxés pour être transformés en pâte et enfin, le mélange obtenu subit une décantation (séparation de l'huile des déchets à l'aide d'eau) puis stockés dans un flacon hermétique à l'abri de la lumière.



Figure 16 : Méthode d'extraction de l'huile végétale du lentisque pistachier (Djerrou., 2011).

II – Dosage des protéines dans les fientes aviaires :

II – 1 / Préparation de la solution de Bradford :

Dans un erlenmeyer, 50 mg de Bleu Brillant de Coomassie (BBC) sont mélangé avec 25 ml d'éthanol à 97°. Après agitation pendant 2h (à 200 tours/minute), 50ml d'acide orthophosphorique sont ajouté au volume et complété jusqu'à 0.5 L avec de l'eau distillée.

II – 2 / Dosage des protéines aviaires :

Le dosage des protéines dans la solution de fientes d’oiseaux a été réalisé selon la méthode de Bradford en mélangeant 1 ml de solution protéique avec 4 ml de solution de Bradford. L’absorbance est ensuite mesurée à une longueur d’onde de 465 nm.

III – Répartition et traitement des rats :

III – 1 / Répartition des lots :

Lors de nos recherches, les rats ont été distribués en 4 lots de 6 rats :

* **Lot 1** : control, reçoivent une injection intrapéritonéale de 1ml de PBS.

* **Lot 2** : les rats de ce lot reçoivent 0,5 ml d’huile de lentisque chaque jour pendant une semaine



Figure 17 : gavage des rats (l’huile) à l’aide d’une sonde.

* **Lot 3** : PHS

* **Lot 4** : PHS + huile.

Les lots 3 et 4 sont traités selon deux étapes, comme suit :

- Etape 1 : phase d'immunisation :

La phase d'immunisation consiste à provoquer une réponse immunitaire contre les protéines de fientes d'oiseaux. Les rats des lots 3 et 4 reçoivent 3 injections intrapéritonéales de **10 mg/kg** d'ovalbumine, à raison d'une injection par semaine. La dernière injection est accompagnée de protéines de fientes aviaires (allergènes) avec une concentration de **9,40 mg/kg**. L'LPS (à **10 mg/kg**) est utilisé comme adjuvant.

- Etape 2 : sensibilisation et traitement :

Les rats des lot 3 et 4 reçoivent quotidiennement **10 µL** d'allergène dans chaque narine (Figure 16), chaque jour pendant 1 semaine. Les rats du lot 4 sont traités en même temps avec **0.5 ml** d'huile de *Lentisque pistachier*. (figure 15).



Figure 18 : Administration intranasale des protéines allergènes.

IV – Evaluation de la réaction allergique :

L'évaluation de la réaction allergique se fait quotidiennement, après chaque traitement, durant la phase de sensibilisation. Les rats restent sous observation durant les 60 minutes qui suivent la sensibilisation afin de déterminer les scores allergiques (compris entre 0 et 5) assignés par les symptômes suivants :

0 ; Aucun symptômes.

1 ; Grattement autour du museau et de la tête.

2 ; Poches autour des yeux et de la bouche.

3 ; Respiration difficile et/ou cyanose autour de la bouche et de la queue.

4 ; Perte d'activité ou tremblement et convulsion.

5 ; Décès de l'animal.

Après une semaine de traitement, les rats sont disséqués et les échantillons sériques sont conservés à -20°C et les organes poumons et foies sont conservés dans le formol à 10% pour l'étude histologique.

V – Réalisation des lames histologiques et observation au microscope :

V – 1 / Réalisation des lames histologique :

La réalisation de coupes histologiques comporte 8 étapes successives ; la déshydratation, l'inclusion ou l'enrobage, la coupe au microtome, fixation de la coupe sur la lame, le déparaffinage, la réhydratation, la coloration de la coupe et enfin le montage.

- **La déshydratation :**

Les fragments d'organes fixés précédemment sont placés dans des cassettes. Ces dernières sont immergées dans des bains d'alcool avec une concentration croissante pour déshydrater l'organe sachant que la paraffine est très hydrophobe.

Tableau 5 : concentration et temps des bains alcooliques utilisés pour de la déshydratation des tissus

Alcool	70°	85°	90°	100°
Temps	10 min	30 min	45 min	1h30

Ensuite les cassettes sont mises dans 3 bains successifs de safsolvant (xylène) de concentration identique pendant 15, 30 et 45 min.

- **Inclusion et enrobage :**

Les cassettes sont enrobées dans de la paraffine préalablement fondue dans des moules métalliques (la paraffine est chauffée pendant 1h dans une étuve à 56°C - 60°C). L'organe est placé, à l'aide de pinces, en veillant au sens pour obtenir une coupe de tous les tissus. Le moule est ensuite fermé et placé dans un congélateur pour refroidir la paraffine et faciliter le démoulage.



Figure 19 : Cassette contenant un fragment d'organe (foie).

- **Coupe au microtome :**

Après le refroidissement de la paraffine, les échantillons sont démoulés des cassettes. Les blocs de paraffine obtenus sont ensuite dégrossés à la main et coupé à l'aide d'un microtome en coupes fines de 3µm d'épaisseur. Enfin, les coupes sont recueillies sur des lames en verre.



Figure 20 : Rubans contenant les coupes tissulaires obtenus par découpe à l'aide du microtome.

- **Fixation de la coupe sur la lame :**

Sur une plaque chauffante maintenue à une température de 50°C, on place une lame sur laquelle on dispose une solution d'eau distillée albuminée à 1% en veillant à faire un dôme d'eau sur la lame pour éviter les bulles d'air. L'eau albuminée permet à la coupe de bien glisser sur la lame, on dépose alors la coupe histologique sur la lame. On égoutte la lame, en renversant simplement l'eau en excès sur un sopalin, on place la lame de façon droite pour bien la faire sécher puis on met la lame dans une étuve à 56°C pendant 1h. Cela permettra d'enlever le reste de la paraffine plus facilement et de bien fixer la coupe sur la lame.

- **Déparaffinage :**

Pour enlever la paraffine en veillant à ne pas enlever la coupe de la lame ; on passe notre lame dans 2 bains de 2 min de toluène.

- **Réhydratation :**

La réhydratation de notre coupe histologique passe par plusieurs bains d'alcool avec une concentration décroissante.

Tableau 6 : Concentration et temps des bains alcooliques utilisés pour la réhydratation.

Alcool	100°	80°	50°
Temps	2 min	2 min	2 min

Pour terminer on place la lame dans 2 bains ; un bain d'eau du robinet et un autre bain d'eau distillée pendant quelques secondes.

- **Coloration des coupes histologiques :**

Les lames sont immergées dans un bain d'hématoxyline pendant 5 min, puis rincées à l'eau. Elles sont de nouveau trempées dans un autre bain d'éosine pendant 3 min et laver à l'eau distillé. La première coloration permet de colorer les noyaux alors que la seconde colore le cytoplasme en rose.

2 autres bains d'alcool à 90° et 100° pendant 1 min chacun va permettre d'enlever les résidus de colorant restants dans les lames.

- **Montage et lecture des lames.**
- **Observation au microscope optique trinoculaire.**

VI – Sélection des échantillons sériques et électrophorèse capillaire :

VI – 1 / Sélection des échantillons sériques :

Nous avons sélectionné des échantillons sériques pour l'électrophorèse ; deux rats ayant eu les scores allergiques les plus élevé dans les lots 2 (H) et 3 (PHS).

D'autres échantillons ont été choisis ; un rat du lot 4 (PHS + Huile), et un autre rat du lot 1 (C) comme échantillon témoin.

VI – 2 / Electrophorèse capillaire :

La séparation électrophorétique des protéines a été réalisée à l'aide de l'appareil SEBIA CAPILLARYS 2, qui utilise un tampon alcalin pour séparer les protéines sériques en 6 fractions principales (albumine, alpha1 globuline, alpha 2 globuline, beta 1 globulin, beta 2 globuline et gammaglobuline).

Chaque fraction, à l'exception de l'albumine, contient au moins 2 composants. La proportion relative de ces différentes fractions peut aider à établir un diagnostic et un pronostic pour certaines pathologies.



Figure 21 : Automate SEBIA CAPILLARYS 2 conçu pour l'électrophorèse capillaire.

Les tubes Eppendorf contenant les sérums sont placés dans un rack, celui-ci est glissé dans le porte-objet de l'automate. L'analyse se fait un échantillon à la fois depuis le premier. L'échantillon est d'abord déposé dans un tampon (PH = 10), l'utilisation d'un courant électrique (700V) provoque une migration contrôlée par un effet thermoélectrique.

La séparation des protéines est rapide et avec une très bonne résolution.

La détection est effectuée par un système optique (lampe au deutérium).

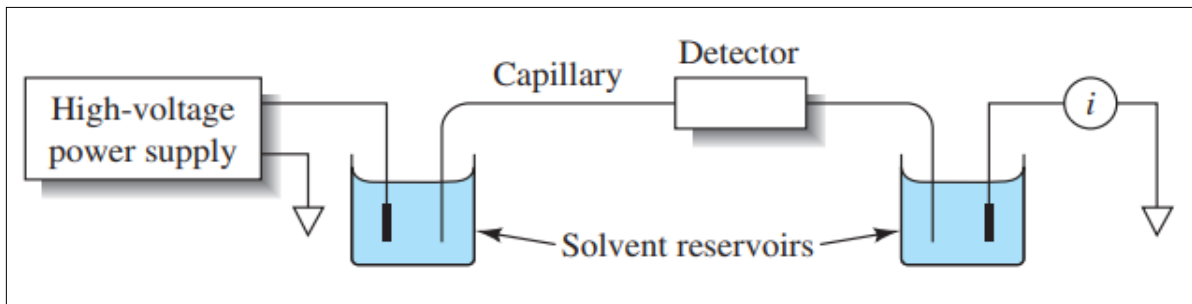


Figure 22 : Système de l'électrophorèse capillaire (Skoog *et al.*, 2014).

Il existe une forte différence de potentiels électriques (charges positives dans la solution tampon / charges négatives des parois du capillaire) générant un courant d'électroendosmose important qui entraîne les protéines du coté cathodique.

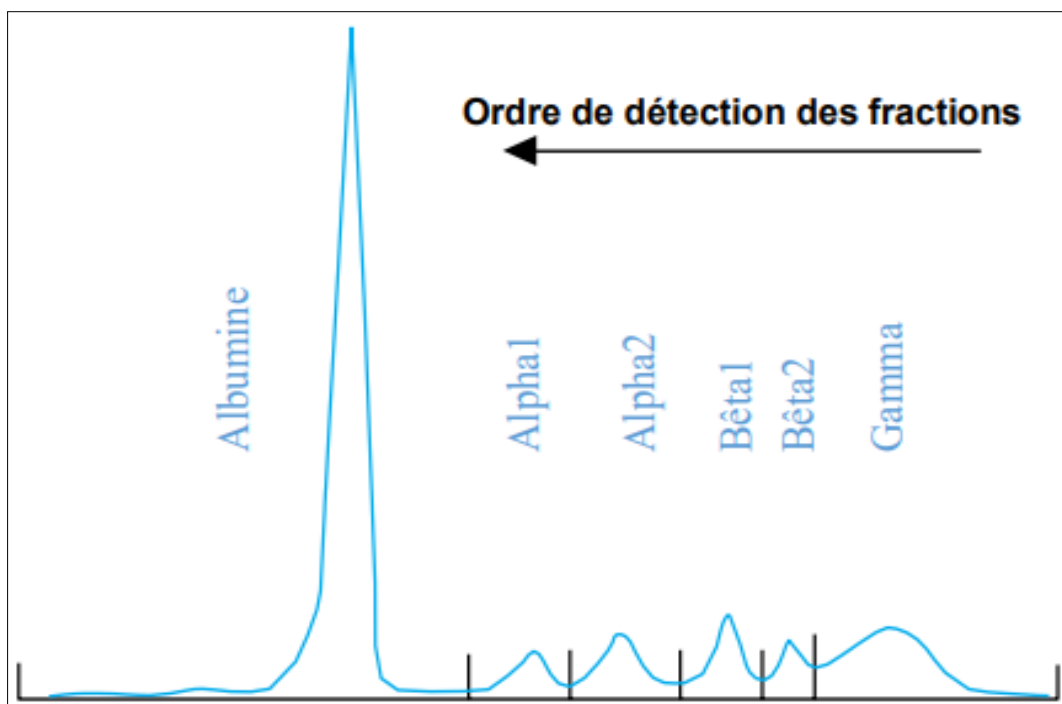
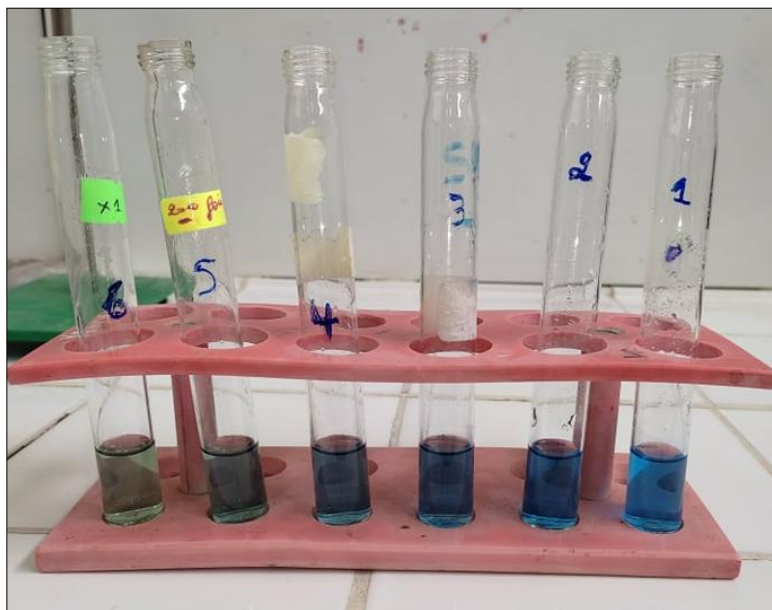
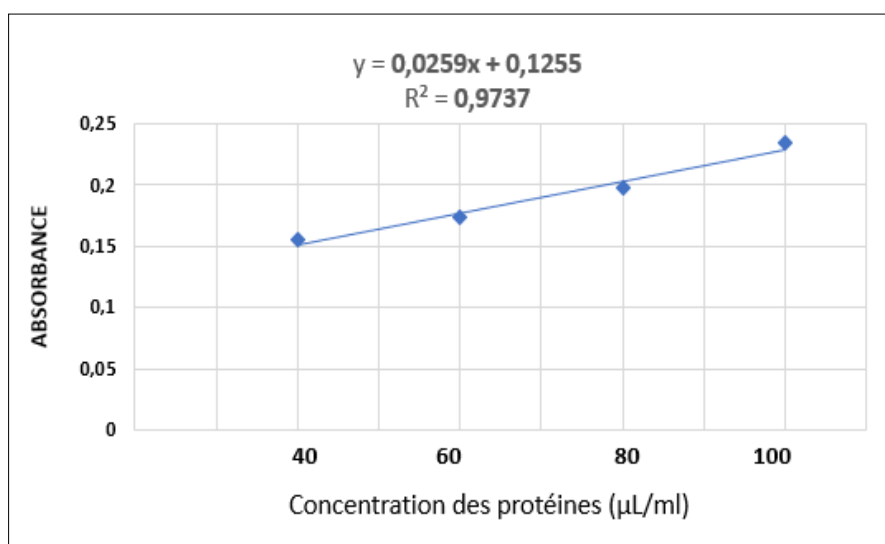


Figure 23 : Profil électrophorétique normal montrant les 6 fractions : l'albumine, la fraction Alpha 1 ($\alpha 1$ glycoprotéine acide ou orosomucoïde et $\alpha 1$ anti-trypsine), la fraction Alpha 2 (Céruleoplasmine, Haptoglobine et $\alpha 2$ -macroglobuline), la fraction Bêta 1 (Hémopexine et Transferrine), la fraction Bêta2 (Complément et IgA) et la fraction Gamma (IgM, IgG, IgD, IgE).

RESULTATS

I – Dosage des protéines aviaires :**Figure 24 :** Gamme d'étalonnage.

On remarque d'après notre gamme d'étalonnage (figure 24) une variation de couleur selon la concentration des protéines extraites dans chaque tube (plus la concentration des protéines est élevée plus la couleur bleue s'intensifie).

**Figure 25 :** Courbe d'étalonnage

Le taux de protéines dans les fientes des oiseaux a été calculé selon la gamme d'étalonnage (figure 25). La teneur en protéines des fientes est estimée de **9.45 mg/ml**.

II – Evaluation des résultats allergiques :

Selon la figure 26, on constate que :

Au bout du septième jour de l'induction allergénique, la majorité (**67%**) des rats du **lot 03** (PHS) ont atteint le **stade 4** et seulement **33%** d'entre eux ont atteint le **stade 1**.

Alors que par comparaison, seulement **40%** des rats du **lot 04** (PHS + huile) ont atteint le **stade 4**, **20%** ont atteint le **stade 3** et **40%** ont atteint le **stade 1**.

Donc, les rats traités avec l'huile du Lentisque pistachier ont **27%** ($67 - 40$) moins de chances d'arriver au **stade 4** de la réaction allergique.

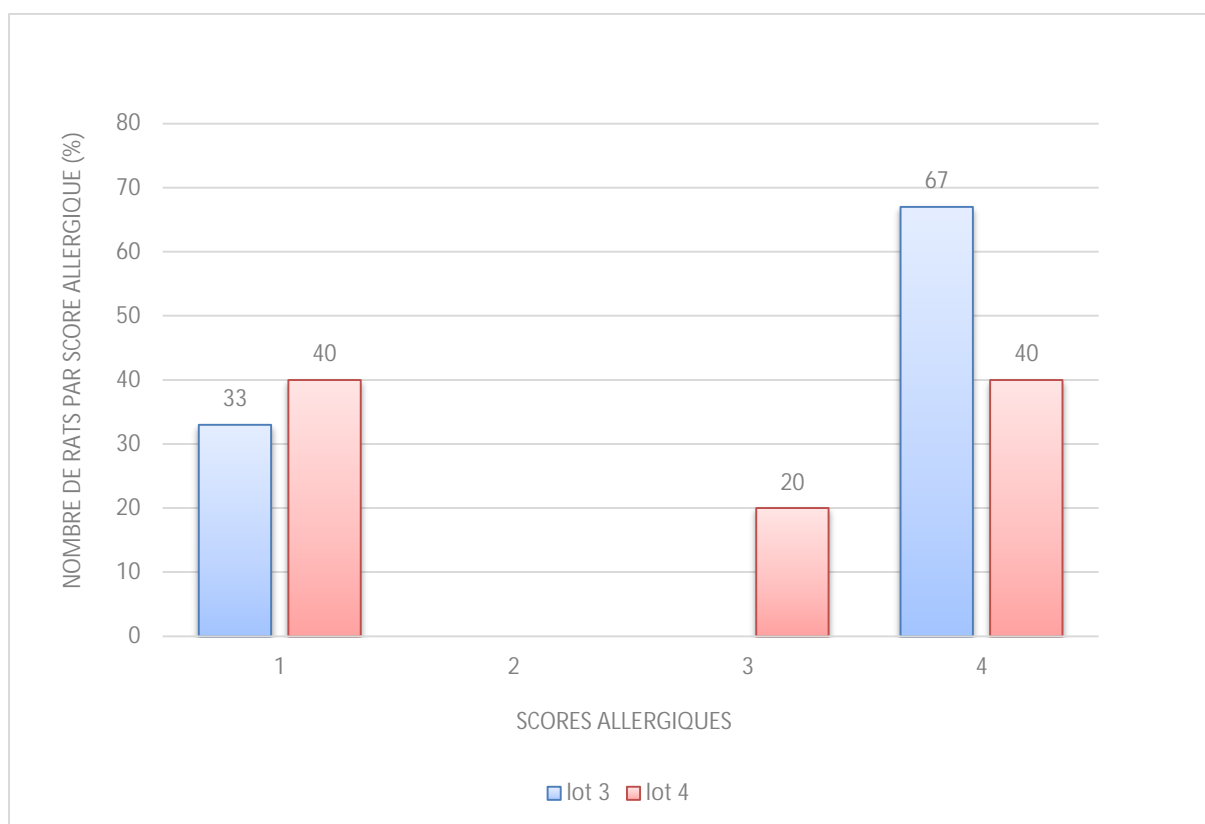


Figure 26 : Histogramme de la répartition des scores allergiques chez les rats des lots 3 (PHS), et 4 (PHS + huile) au cours d'une semaine.

III – Profile électrophorétique des protéines sériques :

III – 1 / Albumine sérique :

Les résultats (figure 27) montrent que le traitement avec l'huile de lentisque entraîne une diminution des taux d'albumine. L'administration de l'huile réduit le taux de l'albumine chez les rats sains (réduction de 10%) ou traités avec l'allergène (une réduction de 4%). Les rats atteints de PHS par contre présentent des taux comparables à ceux du lot contrôle.

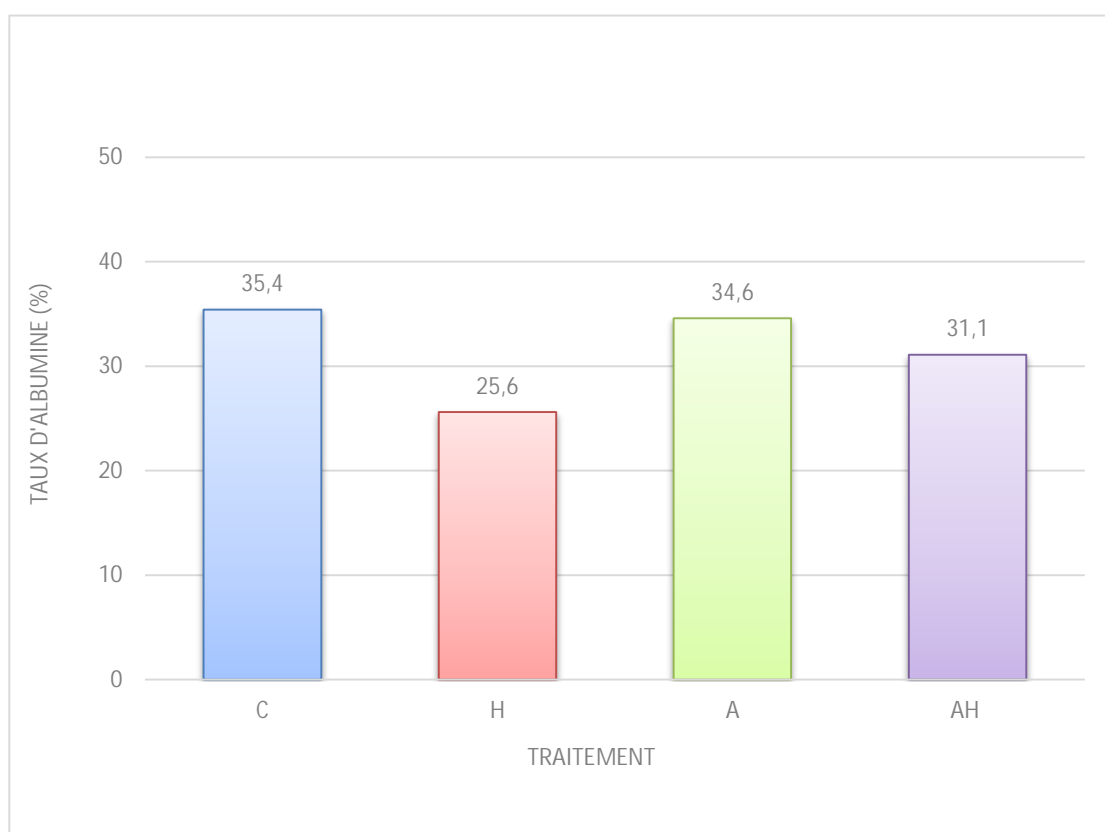


Figure 27 : Taux de l'albumine sérique des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).

III – 2 / Fraction alpha-1 :

Les résultats (figure 28) montrent que le traitement avec l'huile de lentisque entraîne une augmentation des taux de la fraction alpha-1. L'administration de l'huile augmente le taux de la fraction alpha-1 chez les rats sains traités avec l'huile (augmentation de 5%) ou traités avec l'huile en présence de l'allergène (augmentation de 2%). Les rats allergiques par contre présentent des taux comparables à ceux du lot contrôle.

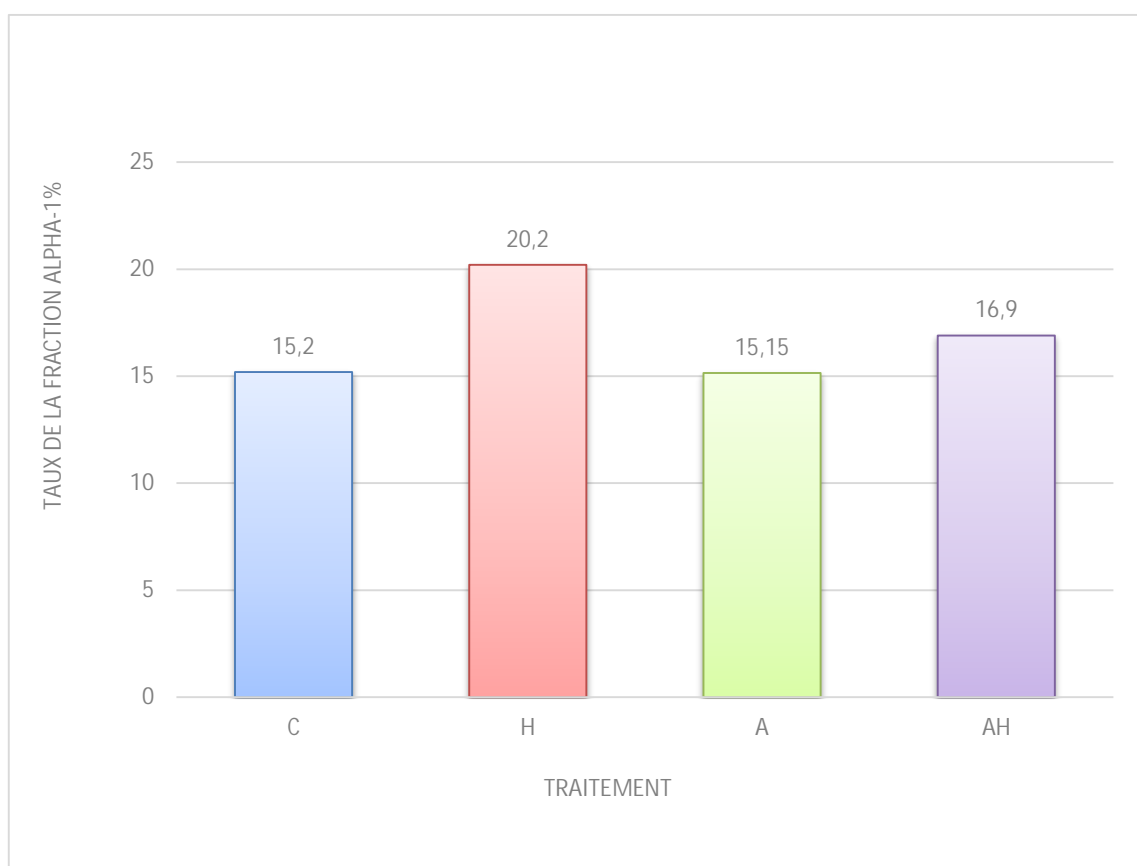


Figure 28 : Taux de la fraction alpha-1 dans les échantillons sériques des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).

III – 3 / Fraction alpha-2 :

Les résultats (figure 29) montrent que le traitement avec l'huile de lentisque entraîne une augmentation des taux de la fraction alpha-2. L'administration de l'huile augmente le taux de la fraction alpha-2 chez les rats sains traités avec l'huile (augmentation de 4%) ou traités l'huile en présence de l'allergène (augmentation de 2%). Les rats allergiques par contre présentent des taux comparables à ceux du lot control.

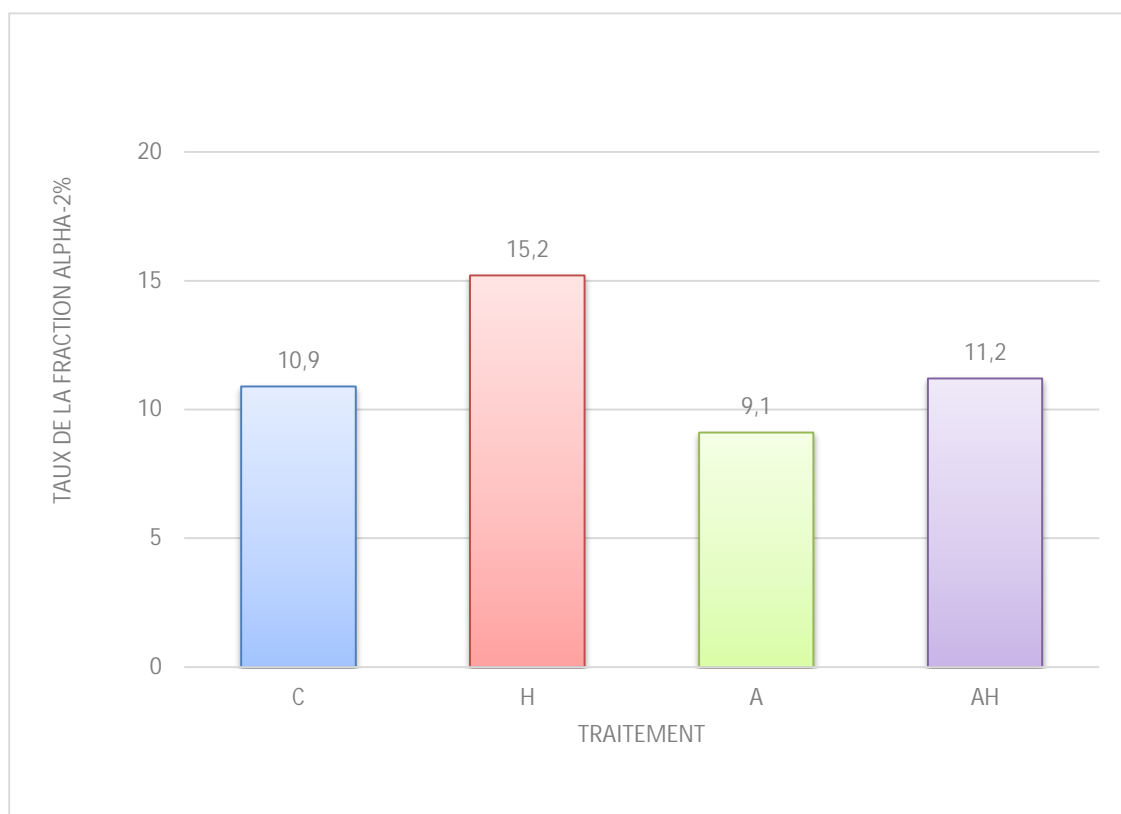


Figure 29 : Taux de la fraction alpha-2 dans les échantillons sériques des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).

III – 4 / Fraction beta :

Les résultats (figure 30) montrent que le traitement avec l'huile de lentisque entraîne une augmentation des taux de la fraction beta chez des rats sains (augmentation de 2%), alors que l'allergène diminue le taux de cette fraction (diminution de 2%).

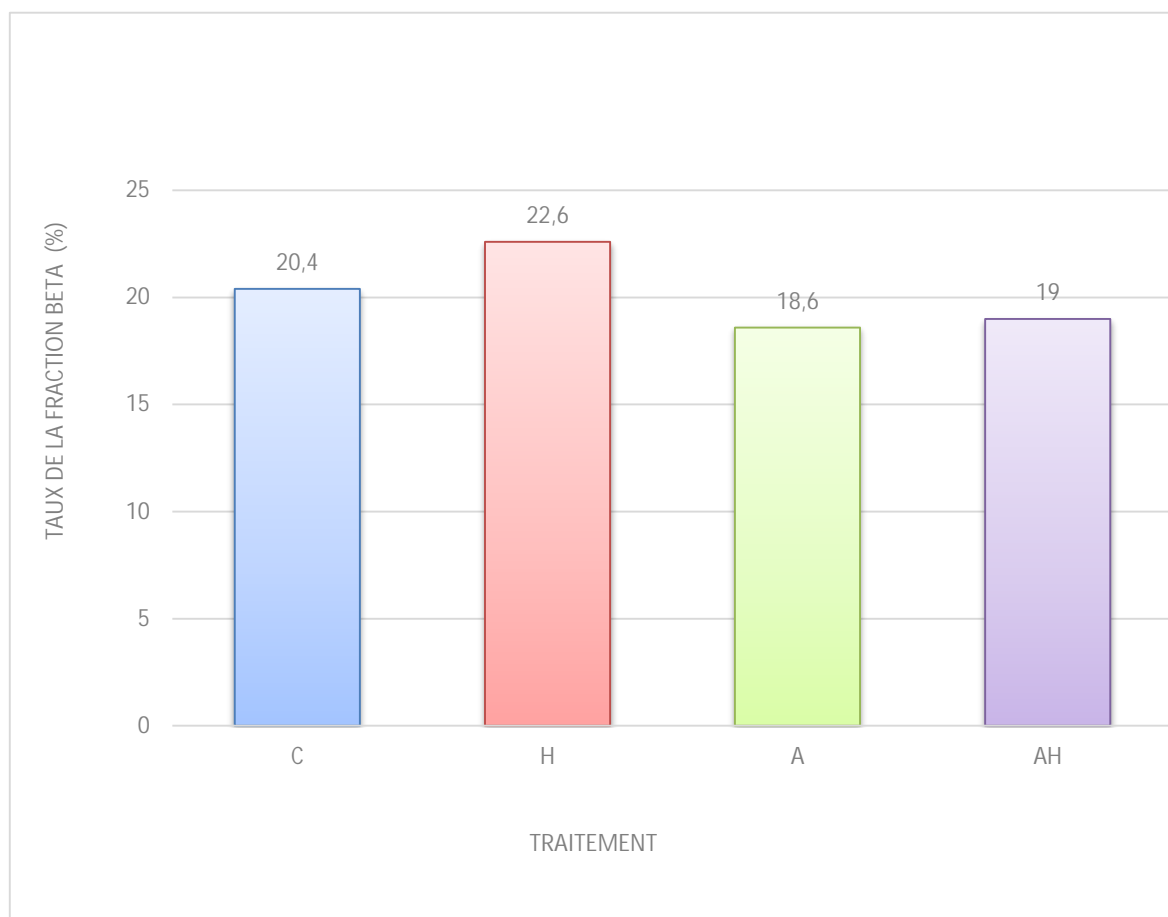


Figure 30 : Taux de la fraction beta dans les échantillons sériques des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).

III – 5 / Fraction gamma :

Les résultats (figure 31) montrent que le traitement avec l'huile de lentisque entraîne une diminution des taux de la fraction gamma. L'administration de l'huile réduit le taux de la fraction gamma chez les rats sains traités avec l'huile (baisse de 2%) mais fait augmenter les taux de la fraction gamma chez les rats traités avec l'huile en présence de l'allergène (augmentation de 4%). Les rats allergiques par contre présentent des taux supérieurs de 4.5% à ceux du lot contrôle.

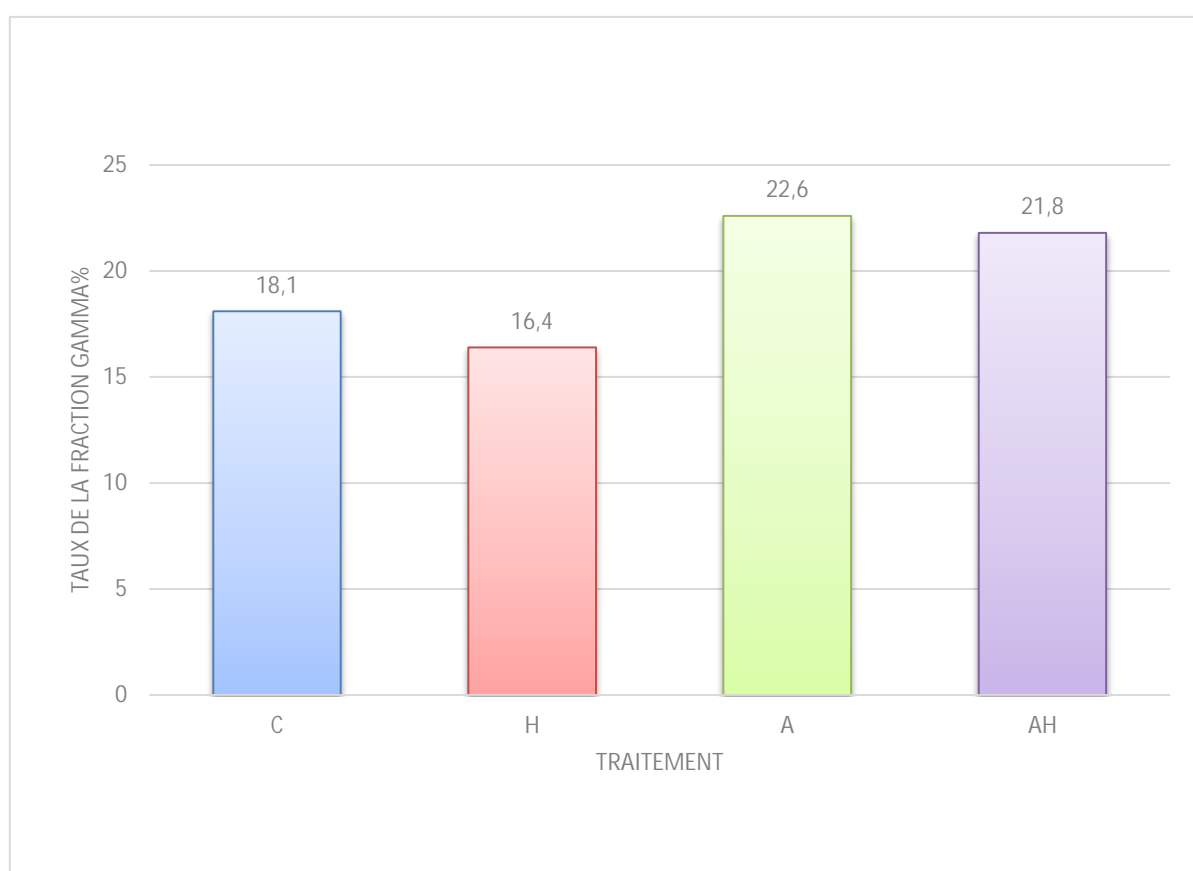


Figure 31 : Taux de la fraction gamma dans les échantillons sériques des lots : C (control), H (huile), A (PHS), AH (PHS + huile).

IV – Etude de l’effet de l’huile de lentisque sur la structure pulmonaire chez les rats atteints de maladie d’éleveurs d’oiseaux :

IV – 1 / Tissu pulmonaire du lot control :

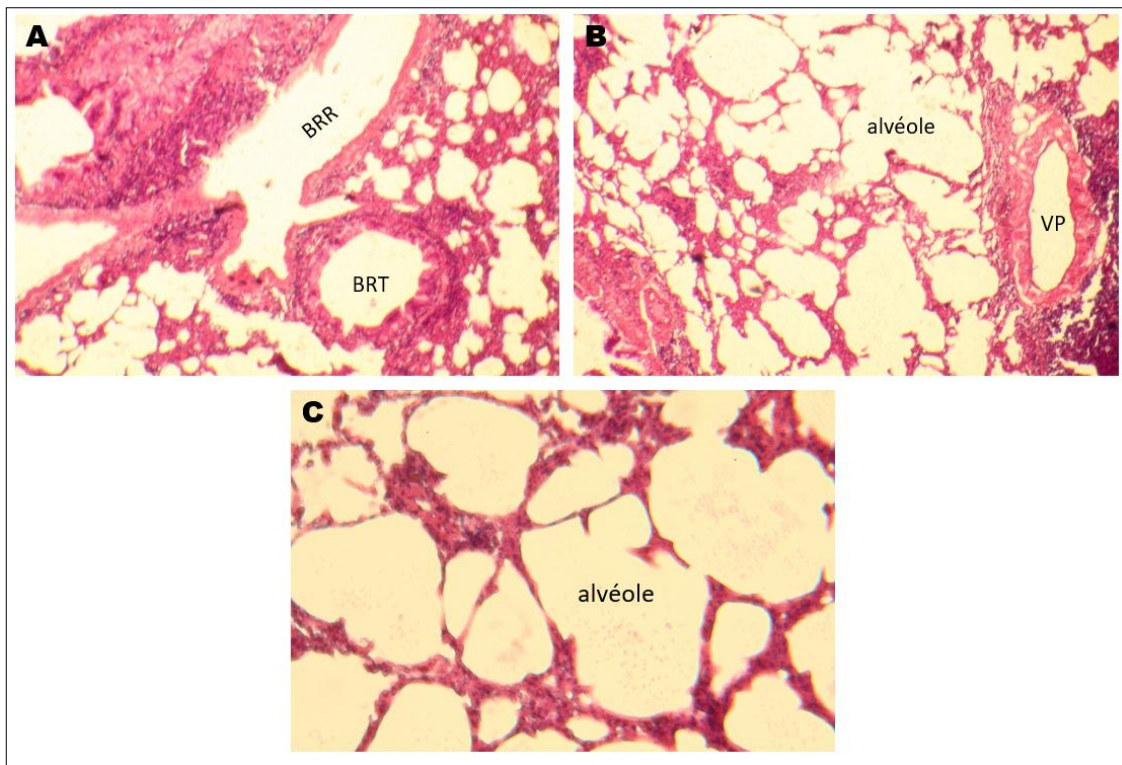


Figure 32 : Structure histologique des tissus pulmonaires chez les rats du lot Control.
 BRR = bronchiole respiratoire, BRT = bronchiole terminale, VP = veine pulmonaire.
 A et B : G = x40. C : G = x100.

Les coupes histologiques des tissus pulmonaires chez les rats du lot control (figure 32) désignent une structure pulmonaire standard sans aucune altération structurale. La figure montre deux bronchioles, l’une terminale (BRT) et l’autre respiratoire (BRR) (figure 32A). Ces bronchioles ont une structure préservée, Les BRT se caractérisent par une lumière très régulière interrompue seulement par le départ des bronchioles respiratoires. Tandis que les BRR apparaissent comme un conduit à paroi incomplète ou de nombreux canaux y débouchent. Les alvéoles pulmonaires apparaissant comme des cavités arrondies (figure 32A), entourées d’un tissu conjonctif renfermant de nombreux capillaires, et un épithélium endothéliforme dont seuls les noyaux aplatis apparaissent nettement.

IV – 2 / Tissu pulmonaire du lot huile :

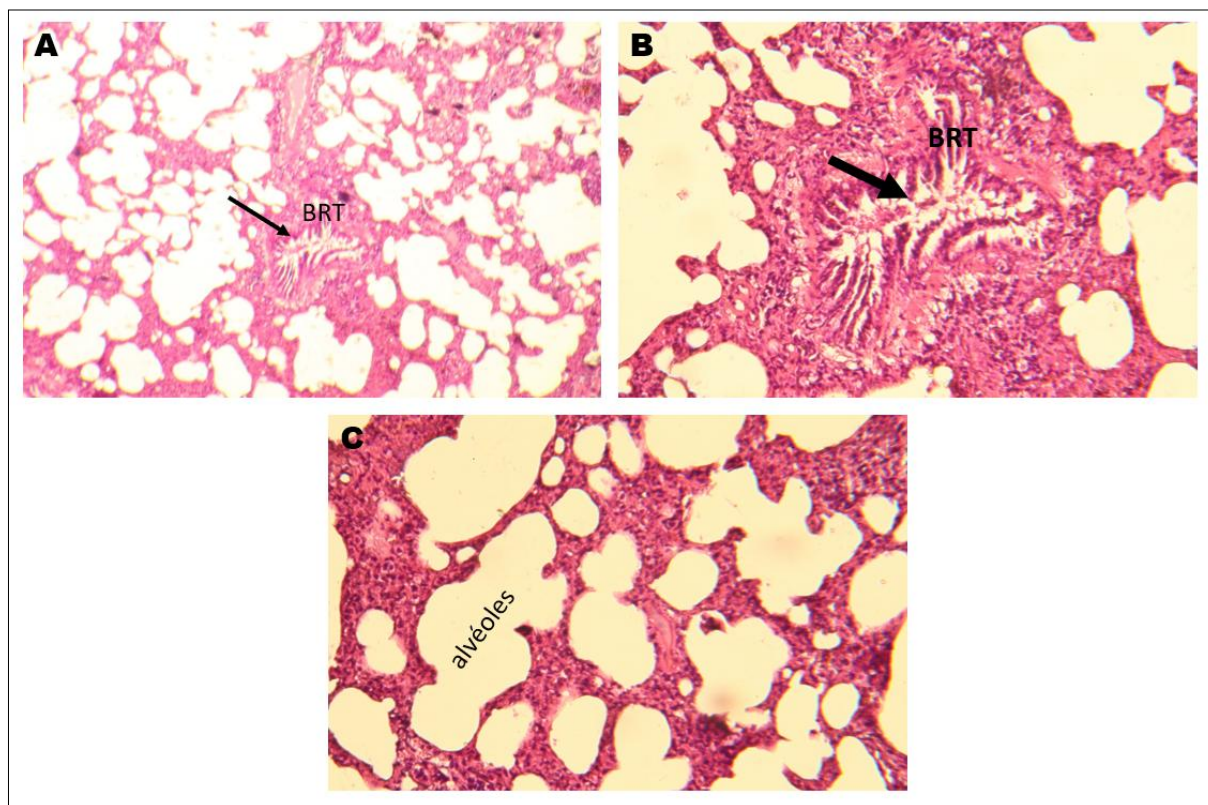


Figure 33 : Structure histologique des tissus pulmonaires chez les rats du lot huile (A : GX40). BRT = bronchiole terminale. (B) BRT dilatée avec lumière contenant du mucus GX100. (C) : structure des alvéoles pulmonaires préservée GX100

Les coupes histologiques des tissus pulmonaires chez les rats du lot traité avec l'huile de lentisque (figure 33) montrent un changement structural au niveau des BRT, les bronchioles sont plus larges présentant une forme irrégulière témoignant l'existence d'une dilatation musculaire (muscle de Reissessen) avec sécrétion de mucus dans la lumière (figure 33B flèche).

La structure fonctionnelle des alvéoles pulmonaires, par contre, est préservé (tissu conjonctif et l'épithélium endothéliforme).

IV – 3 / Tissu pulmonaire du lot PHS :

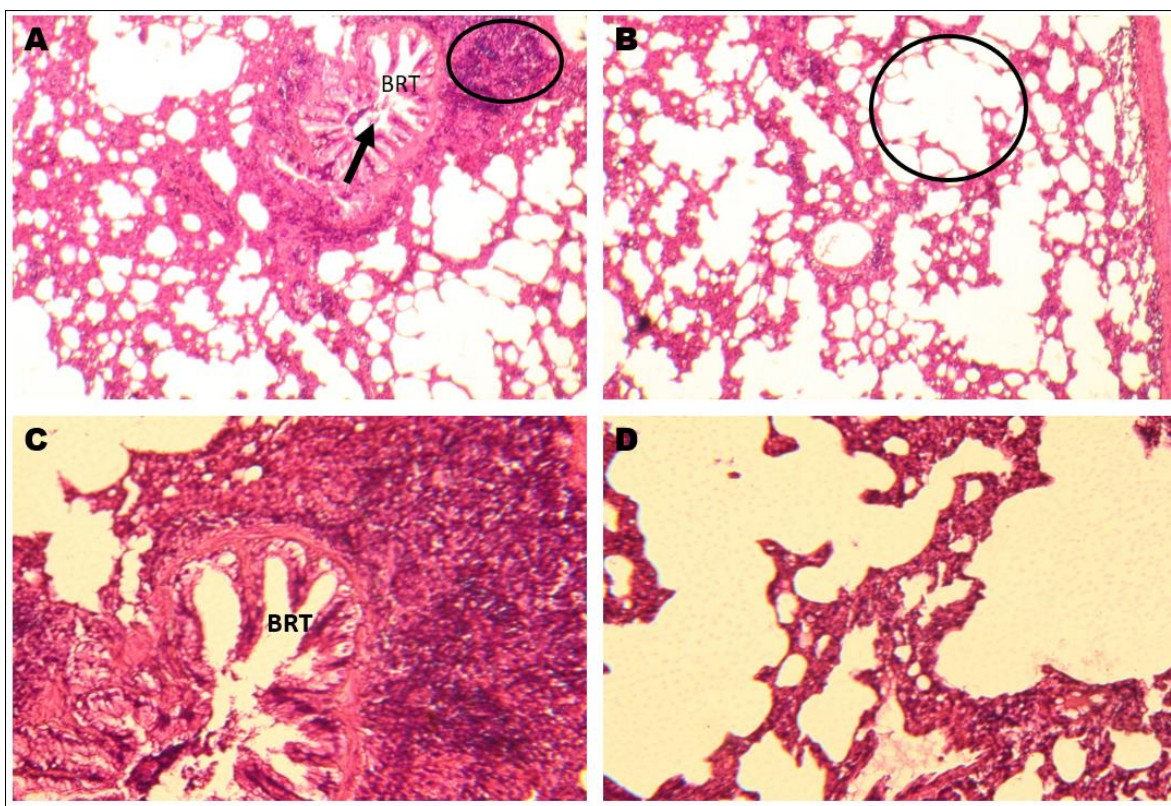


Figure 34 : Structure histologique des tissus pulmonaires chez les rats du lot PHS (A, B : GX40). BRT : bronchiole terminale. (C) : bronchoconstriction du BRT, et une agrégation lymphocytaire avec un grossissement plus important. G = x100. (D) : fusion alvéolaire G = X100.

Les coupes histologiques des tissus pulmonaires chez les rats du lot PHS représenté dans la figure 34 désignent des altérations structurales caractérisant les deux phases aiguë et subaiguë de la PEO. On note la présence d'une bronchoconstriction de BRT (désignée par une flèche noire), et une agrégation lymphocytaire importante (cercle noir) (figure 34A). On observe également (figure 34B) la fusion de plusieurs alvéoles pulmonaires (cercle) provoquée par la perte des tissus conjonctifs et de l'épithélium endothéliforme qui les entouraient.

IV – 4 / Tissus pulmonaires du lot rats PHS traité à l'huile de lentisque :

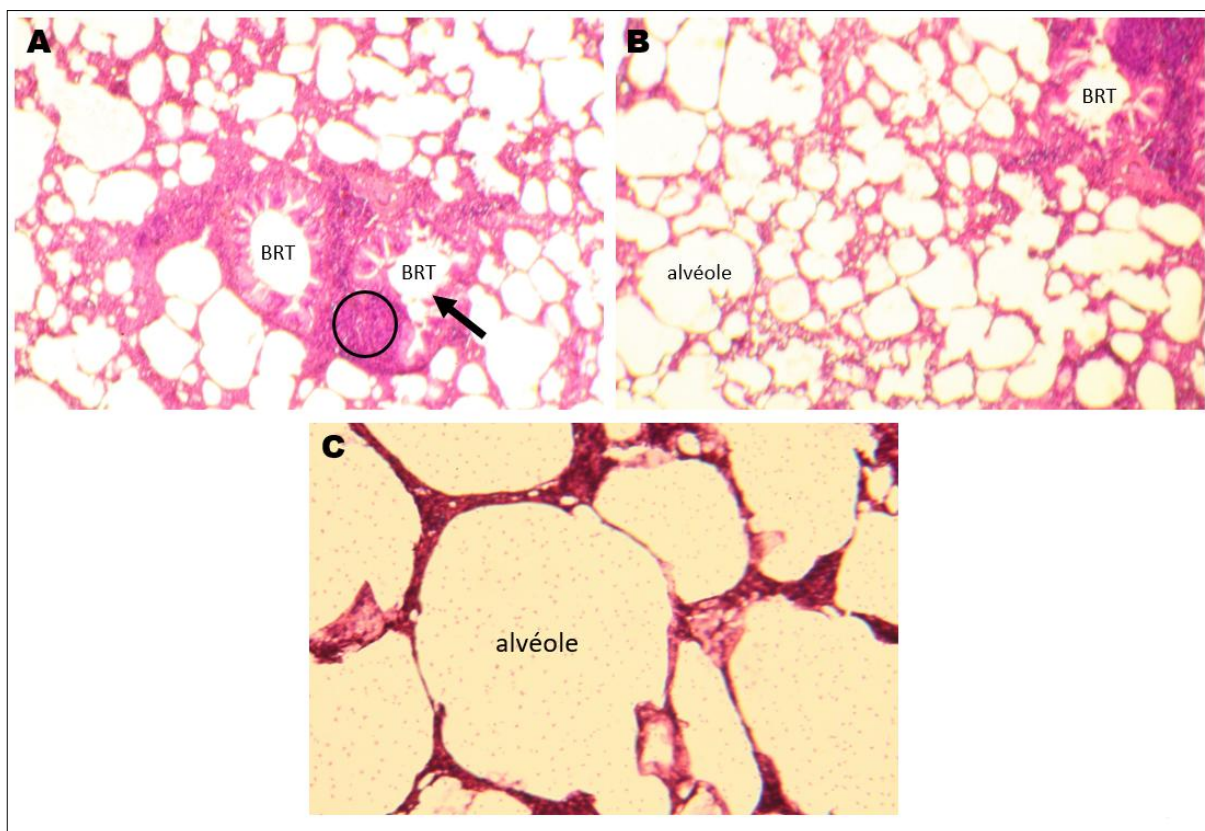


Figure 35 : Structure histologique des tissus pulmonaires chez les rats du lot PHS + huile (A et B : G = x40, C : G = x100). BRT = bronchiole terminale.

Les coupes histologiques des tissus pulmonaires du lot PHS + huile (figure 35) désignent une atténuation des atteintes liées aux phases aiguë et subaiguë de la PEO montrant un effet protecteur de l'huile de Lentisque pistachier. On observe sur la figure 35A la présence d'une légère bronchoconstriction (flèche noir) au niveau d'une BRT et une agrégation lymphocytaire modérée (cercle). La structure fonctionnelle des alvéoles pulmonaires (tissu conjonctif et l'épithélium endothéliforme) est préservée (figure 35B).

DISCUSSION

Le but de notre travail est d'évaluer l'effet thérapeutique du lentisque pistachier sur l'une des formes les plus courantes des pneumopathies d'hypersensibilité ; la maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux ou PEO. Nous avons choisi une technique d'immunisation suivie par une sensibilisation aux protéines des fientes d'oiseaux. Il existe plusieurs méthodes pour induire la PEO chez les animaux ; induction des protéines aviaires par voie intraveineuse, les injections intrapéritonéales et sous-cutanées, ainsi que l'induction par voie nasale, bien que l'injection par voie intraveineuse peut causer la formation importante de complexes immuns ayant comme conséquence une réponse immunitaire systémique accompagnée par des lésions importantes au niveau hépatique et une insuffisance multi-organe (Mitaka *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2020).

Notre méthode est avantageuse comparativement aux autres car elle mime la réaction naturelle, l'utilisation des LPS entraîne une réponse par les IgG ce qui caractérise la réponse naturelle. En effet, plusieurs travaux ont prouvé que l'LPS pouvait stimuler la signalisation TLR4/BCR chez les lymphocytes B naïfs et ainsi induire une commutation de classe vers la chaîne lourde gamma (IgG) et ceci indépendamment des lymphocytes T (Pone *et al.*, 2012).

I – Effet du lentisque pistachier sur les scores allergiques :

Lors de notre évaluation des scores allergiques chez les rats des lots 3 (PHS) et 4 (PHS + huile) nous avons remarqué une forte disparité entre nos deux lots ; au bout du 7 jours d'induction, la majorité des rats du lot 3 (67%) ont atteints le stade 4 de la réaction allergique (stade avancé), alors qu'au bout de la même période, seulement 40% des rats du lot 4 ont atteint le stade 4 ce qui fait une différence de 27% entre les deux lots. Ces résultats prouvent que le lentisque pistachier a un effet limitant l'évolution des scores allergiques et ainsi réduisant les symptômes inflammatoires.

II – Impact du Lentisque pistachier sur le bilan électrophorétique des protéines sériques :

L'analyse du profil électrophorétique montre quelques changements dans les différentes fractions de protéines sériques, mais le traitement avec l'huile de lentisque à l'effet le plus marqué.

L'albumine est la protéine majoritaire du plasma sanguin, synthétisé par le foie. Son rôle principal est le transport des acides gras libres, des hormones et des médicaments, ces multiples capacités de liaison et sa forte concentration plasmique en font une protéine de transport et de détoxification importante pour l'organisme (Yuwen *et al.*, 2017). Nos résultats montrent que la

sensibilité aux fientes des oiseaux chez les rats n'affecte plus les fractions sériques et par conséquent la production hépatique de l'albumine. Cependant, le traitement avec l'huile de lentisque pistachier entraîne une diminution des taux d'albumine sérique chez les rats des deux lots : huile et PHS + huile (figure 27). Cette diminution peut être expliquée par la diminution des taux de la forme libre de l'albumine (qui est la fraction détectée par l'électrophorèse). Diverses études ont montré que l'albumine peut se lier aux polyphénols et aux flavonoïdes (**Xue et al., 2020**), composés richement représentés dans l'huile du Lentisque pistachier (**Arab et al., 2014**). Mais aussi, aux acides gras libres dont l'huile de lentisque contient des quantités très élevées (**Yousfi et al., 2003**), ce qui entraîne la diminution de la fraction d'albumine libre.

Nos résultats montrent également que le profil électrophorétique des trois fractions alpha-1, alpha-2, et beta ($\alpha 1$ anti-trypsine, $\alpha 2$ - macroglobuline, la transferrine, C3 et C4...etc.) n'a pas été affecté chez les rats atteints de PHS ou les rats PHS + lentisque. Néanmoins, il est à noter que le traitement des rats avec l'huile du lentisque uniquement provoque une augmentation du taux de ces trois fractions (figures 28, 29, 30). Cette augmentation s'explique par la perturbation du statut lipidique (LDL) induite par l'huile. Cette conclusion est soutenue par l'étude de **Benhammou et al., 2018** qui a démontré que l'huile du Lentisque pistachier possède une teneur très élevée en acides gras insaturés (70%) et en acides gras saturés (26%). Il est à noter également que nous avons constaté une augmentation du poids pondérale chez rats traités à l'huile, ce qui supporte cette hypothèse (tableau annexes).

L'huile du lentisque pistachier a induit une diminution des taux de la fraction gamma chez les rats du lot (huile) mais aucun changement n'a été observé chez les rats le lot (PHS + huile).

La gammaglobuline est l'une des trois principales fractions de globuline déterminée par l'électrophorèse. Les gammaglobulines sont répertoriées comme ayant une fraction composée principalement d'immunoglobuline G (IgG) (**Niwa et al., 2019 ; Johnson, 2012**).

Durant la phase d'immunisation qui précède la survenue du PEO, il y a une sécrétion importante d'IgG spécifiques aux protéines aviaires. La phase aiguë et subaiguë de la PEO (hypersensibilité de type III) est caractérisée par la formation de complexes immuns (IgG – protéines aviaires). Cependant, selon notre profil électrophorétique (taux de la fraction gamma), cette augmentation importante d'IgG n'a pas été constatée (figure 31). Ce phénomène s'explique par la physiopathologie de la PEO ; lors de la phase aiguë de la maladie, l'augmentation de la perméabilité vasculaire provoque la migration des IgG sériques vers les

tissus pulmonaires ce qui entraîne une baisse de leur concentration dans le sang (figure 36) (Hernandez, 2014 ; Costabel *et al.*, 2020).

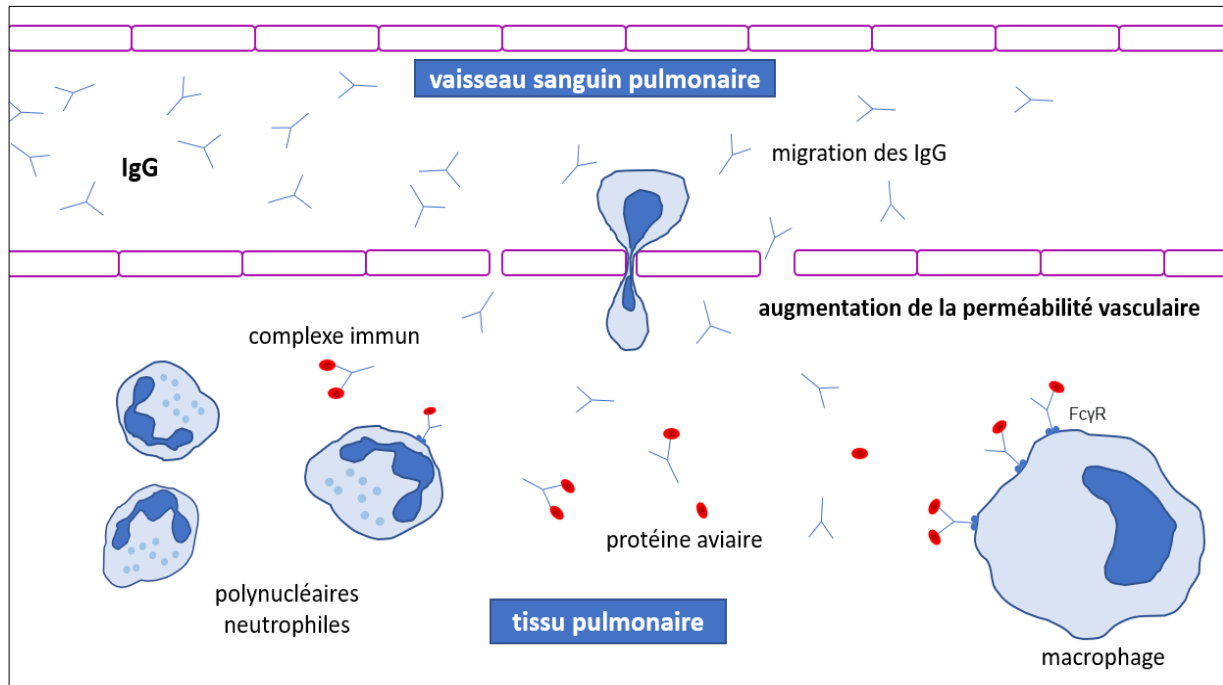


Figure 36 : Migration des IgG sériques vers le tissu pulmonaire (Schéma de synthèse).

III – Observation des coupes histologiques :

III – 1 / Effet des protéines aviaires sur la structure pulmonaire des rats :

Les observations des coupes histologiques du lot PHS (exposé aux protéines aviaires uniquement) ont montré une bronchoconstriction des BRT, une infiltration lymphocytaire importante, une fusion alvéolaire avec perte des tissus conjonctifs et des épithéliums endothéliformes (figure 34).

L'infiltration lymphocytaire serait la conséquence de la sécrétion des cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, TNF, MIP-1, CCL18), cette dernière étant fortement chimio-attractrice vis-à-vis des lymphocytes. Ces cytokines sont également impliquées dans l'expression de molécules telle que l'ICAM-1 qui va renforcer l'interaction entre les macrophages et les lymphocytes (Girard *et al.*, 2009).

Selon Wiegman *et al.*, 2020, les lésions alvéolaires sont dues à la libération de facteurs inflammatoires tels que l'IL-1 α , IL-6, IL-8, CXCL-12, CCL2, ICAM-1, KEAP-1 et MIF, à l'activation de voies intracellulaires telles que la voie MAPK, le TLR, etc. Et enfin, à l'induction

d'un stress oxydatif causé par une diminution de la réponse antioxydante et une augmentation de la production de radicaux libres.

La bronchoconstriction est une contraction anormale de la paroi lisse des voies respiratoires résultante de l'interaction complexe entre les cellules et les médiateurs proinflammatoires. Cette contraction est due à une sécrétion importante par les granulocytes (neutrophiles, éosinophiles) de médiateurs inflammatoires dont l'histamine, la prostaglandine D2/ F2 α , et les leucotriènes C4, D4, E4 (**Lumb et Horncastle., 2019**).

Ainsi, ces lésions pulmonaires confirment nos observations des scores allergiques (la majorité du lot PHS a atteint un score avancé de la réaction allergique). Ces lésions pulmonaires caractérisent la phase aiguë et subaiguë de la PEO.

III – 2 / Effet de l'huile du Lentisque pistachier sur la structure pulmonaire des rats sains ou atteints de PEO :

Lors de nos observations, on a constaté la présence d'une bronchodilatation (figure 33) au niveau d'une BRT, avec une sécrétion importante de mucus dans sa lumière chez les rats traités uniquement avec l'huile du Lentisque pistachier.

Ces résultats valident les travaux de plusieurs chercheurs, **Boutemine et al., 2018** ont démontré que le Lentisque pistachier a un effet gastro-protecteur en stimulant les cellules caliciformes (cellules en gobelet) responsables de la sécrétion du mucus, cette sécrétion va former une couche protégeant le tractus gastro-intestinal. Les cellules caliciformes sont aussi présentes dans les poumons, plus précisément au niveau des parois entourant les bronchioles (dans l'épithélium en dessous des muscles de Reissessen et à côté des cellules ciliées) (voir figure 37).

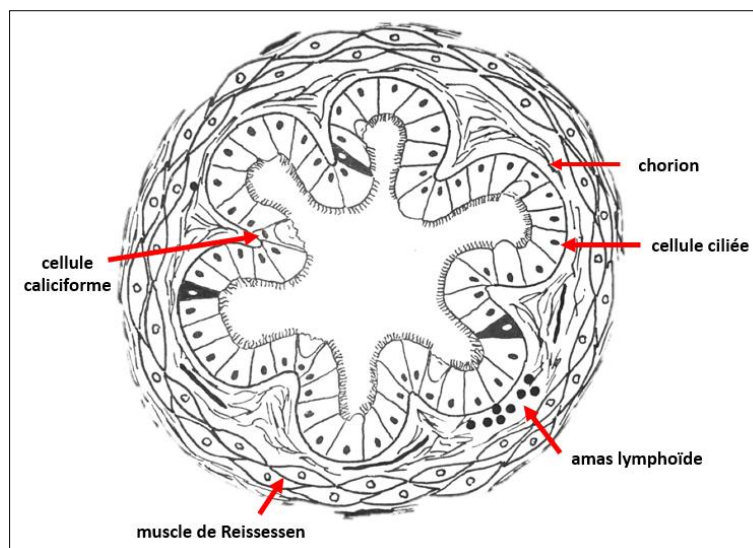


Figure 37 : Structure cellulaire d'une bronchiole (Schéma de synthèse).

La stimulation de ces cellules par le Lentisque pistachier au niveau des tissus pulmonaires a provoqué une sécrétion anormale de mucus visible dans la figure 33B.

D'un autre part, les coupes histologiques chez les rats atteints de PEO et traités par l'huile de Lentisque pistachier ont montré une atténuation substantielle des lésions au niveau pulmonaire par rapport aux rats traités par l'huile uniquement ; on remarque une diminution de la bronchoconstriction et de l'infiltration lymphocytaire avec la préservation des alvéoles pulmonaires.

L'huile de lentisque pistachier est pourvue d'une composition chimique assez complexe, il contient une multitude de molécules ayant un pouvoir antioxydant. Ces molécules sont classées en deux grandes catégories : les phénols/polyphénols et les monoterpènes/sesquiterpènes (**Djebari et al., 2021**).

Les polyphénols peuvent bloquer les réactions en chaîne des radicaux libres, agissant comme inhibiteurs d'enzymes ou agents chélateurs de métaux, alors que les monoterpènes/sesquiterpènes peuvent neutraliser les radicaux libres et fonctionnent par le biais d'un mécanisme de donneur d'électrons (**Arab et al., 2014 ; Aissi et al., 2016**).

La préservation de la structure fonctionnelle des alvéoles pulmonaires serait la conséquence de l'effet antioxydant du lentisque pistachier ; la neutralisation des radicaux libres sécrétés par les neutrophiles lors de la phase aiguë/subaiguë de la PEO (hypersensibilité de type III) proviendrait des molécules qui composent l'huile du lentisque pistachier.

Ces molécules (phénols, polyphénols, monoterpènes...etc.) en neutralisant les radicaux libres permettraient une diminution de la réaction inflammatoire et ainsi la sauvegarde des structures pulmonaires (figure 38).

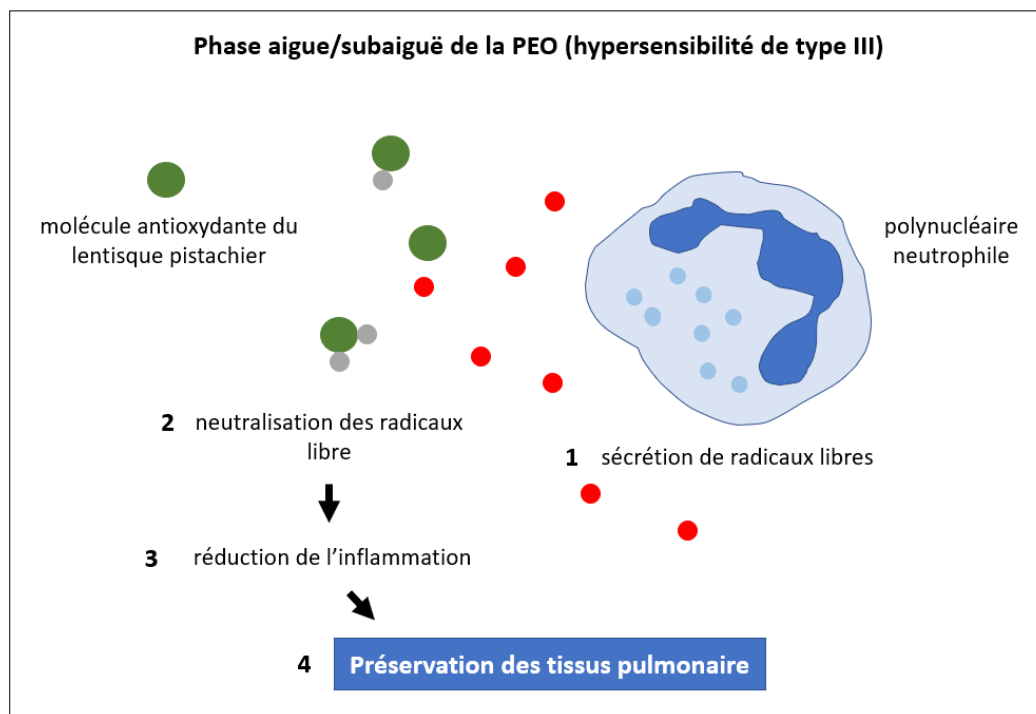


Figure 38 : Effet des molécules antioxydantes du lentisque pistachier dans la neutralisation des radicaux libres sécrétés durant la phase aigüe et subaiguës de la PEO (**Schéma de synthèse**).

Durant la phase aigüe de la PEO, l'inflammation provoque une sécrétion de cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α), ces dernières causent une infiltration importante de neutrophiles et de macrophages dans l'interstitium alvéolaire (**Knutsen *et al.*, 2019**).

Il a été prouvé que l'huile du lentisque pistachier pouvait inhiber la sécrétion des cytokines proinflammatoires, plus précisément l'IL-6 et le TNF α , et réguler l'expression du facteur nucléaire NF- κ B. On donc peut conclure que l'huile de lentisque pistachier réduit la migration des leucocytes vers le tissu endommagé et présente une activité anti-inflammatoire (**Maxia *et al.*, 2011**).

CONCLUSION ET
PERSPECTIVES

La PEO est l'une des formes les plus communes des PHS, décrite comme une alvéolite médiée par des réponses immunitaires exagérées vis-à-vis d'antigènes aviaires chez des personnes sensibilisées. Elle combine les mécanismes cellulaires des hypersensibilités de type III et IV selon son degré d'évolution,

Ce travail a permis d'évaluer l'effet thérapeutique de l'huile de lentisque pistachier sur un modèle murin atteint de PEO.

Sur la base de nos résultats nous avons constaté que l'huile de lentisque réduit les symptômes (scores) allergiques et par conséquent ralentit l'évolution de la maladie. Sur le plan histologique, l'huile de lentisque pistachier a montrée des propriétés antiinflammatoires traduites par : une diminution de la bronchoconstriction (effet bronchodilatateur), baisse de la réaction inflammatoire dans le tissu pulmonaire (préservation de sa structure générale).

Et enfin nos recherches ont pu affirmer l'effet stimulateur du lentisque pistachier sur les cellules productrices de mucus se trouvant dans les bronchioles (action mucolytique).

Cependant, d'autres données expérimentales sont encore nécessaires pour consolider nos propos :

- Effectuer d'autres tests complémentaires ; CRP, myélopéroxydase, bilan cytokinique, un lavage bronchoalvéolaire, test ELISA, NFS, pour mieux définir les médiateurs cellulaires protéiques impliqués dans la PEO.
- Tester d'autres voies d'induction et de traitement ; voie atopique, nébulisation, injections trachéales et voir leurs impacts dans l'évolution de la PEO.
- Modifier les doses et la durée de l'induction et/ou le traitement pour essayer d'atteindre la phase chronique de la PEO (Granulomes, fibroses).
- Isoler plus précisément les molécules antioxydantes d'intérêt du Lentisque pistachier et étudier leurs possibles synergies afin de maximiser l'effet thérapeutique du Lentisque sur la PEO

Le Lentisque pistachier semble être une solution thérapeutique prometteuse, qui pourrait à terme remplacer ou du moins diminuer la corticothérapie nécessaire pour traiter la PEO et ainsi améliorer sa prise en charge.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdeldjalil, M. C., Bensegueni, A., Messaï, A., Benazzouz, H. (2014). Medicinal use of *Pistacia lentiscus* fixed oil in Constantine province, north-east Algeria. *Scholars Research Library J. Nat. Prod. Plant Resour*, 4 (1):48-51.
- Accordini, S., Janson, C., Svanes C., Jarvis D. (2012). The Role of Smoking in Allergy and Asthma: Lessons from the ECRHS. *Curr Allergy Asthma Rep*; 12:185–191.
- Adeline Rouzet, Gabriel Reboux, Bénédicte Rognon, Coralie Barrera, Paul De Vuyst, Jean-Charles Dalphin, Laurence Millon & Sandrine Roussel (2014). Immunogenic Proteins Specific to Different Bird Species in Bird Fancier’s Lung, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 77:12, 724-730.
- Ahmed, N. J., Husen, A. Z., Khoshnaw, N., Getta, H. A., Hussein, Z. S., Yassin, A. K., Jalal, S. D., Mohammed, R. N., & Alwan, A. F. (2020). The Effects of Smoking on IgE, Oxidative Stress and Haemoglobin Concentration. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(4), 1069–1072.
- Aissi, O., Boussaid, M., & Messaoud, C. (2016). *Essential oil composition in natural populations of Pistacia lentiscus L. from Tunisia: Effect of ecological factors and incidence on antioxidant and antiacetylcholinesterase activities. Industrial Crops and Products*, 91, 56–65.
- Aitoro, R., Paparo, L., Amoroso, A., Di Costanzo, M., Cosenza, L., Granata, V., ... Berni Canani, R. (2017). *Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. Nutrients*, 9(7), 672.
- Arab, K., Bouchenak, O., Yahiaoui, K. (2014). *Phytochemical study and evaluation of the antimicrobial and antioxidant activity of essential oils and phenolic compounds of Pistacia lentiscus L. Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 6(1), 77-91.
- Arumugham, V. (2015). *Evidence that Food Proteins in Vaccines Cause the Development of Food Allergies and Its Implications for Vaccine Policy.*
- Asdell, P. et Fox, N. (2017). Bird Fancier’s Disease in a 50-Year-Old Woman. *Journal of Case Reports*, 7(2), 180–183.
- Asquith, K. L., Ramshaw, H. S., Hansbro, P. M., Beagley, K. W., Lopez, A. F., & Foster, P. S. (2008). The IL-3/IL-5/GM-CSF Common β Receptor Plays a Pivotal Role in the Regulation of Th2 Immunity and Allergic Airway Inflammation. *The Journal of Immunology*, 180(2), 1199–1206.

- Baccheta, G., Cappai, G., Carrucci, A et al... (2015). Use of native plants for the remediation of abandoned mine site in Mediterranean semiarid environment. *Bull Environ Contam Toxicol* 94 :326-333.
- Bahwere, P., James, P., Abdissa, A., Getu, Y., Getnet, Y., Sadler, K., & Girma, T. (2017). Use of tuberculin skin test for assessment of immune recovery among previously malnourished children in Ethiopia. *BMC Research Notes*, 10(1).
- Baldo, B. A., & Pham, N. H. (2013). *Mechanisms of Hypersensitivity. Drug Allergy*, 37–90.
- Bardeau, F. (2009). Les Huile Essentielles (Découvrir les bienfaits et les vertus d'une médecine ancestrale).Ed : Lanore. p.183.
- Barton SJ, Koppelman GH, Vonk JM, Browning CA, Nolte IM, Stewart CE, et al. (2009). PLAUR Polymorphisms are associated with asthma, PLAUR levels, and lung function decline. *J Allergy Clin Immunol*; 123:1391-400, e17.
- Basu S, Banik BK (2018) Hypersensitivity: An Overview. *Immunol Curr Res* 2: 105.
- Belfadel, F.Z. (2009). Huile de fruits de Pistacia lentiscus caractéristiques physicochimiques et effets biologiques (effet cicatrisant chez le rat). Mémoire de magister en chimie organique. Université de Constantine (Algerie). 136p.
- Belyagoubi-Benhammou, N., Belyagoubi, L., El Zerey-Belaskri, A., Zitouni, A., Ghembaza, N., Benhassaini, H., ... Rosa, A. (2018). *Fatty acid composition and antioxidant activity of Pistacia lentiscus L. fruit fatty oil from Algeria. Journal of Food Measurement and Characterization*, 12(2), 1408–1412.
- Benselem, G., (2015). L'huile de lentisque (Pistacia Lentiscus L.) dans l'est Algerien : caracteristiques physico-chimiques et composition en acides gras. I.N.A.T.A.A. Département de Technologies Alimentaires université 1 Constantine. Algerie.
- Bloomfield, S. F., Rook, G. A., Scott, E. A., Shanahan, F., Stanwell-Smith, R., & Turner, P. (2016). *Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. Perspectives in Public Health*, 136(4), 213–224.
- Boudieb, K., Kaki, S. A. S.-A., & Amellal-Chibane, H. (2019). Traditional uses, phytochemical study and morphological characterization of Pistacia lentiscus L. fruits from three areas of northern Algeria. *Journal of Applied Biosciences*, 135, 13788–13797.
- Boutemine, I.-M., Amri, M., Amir, Z.-C., Fitting, C., Mecherara-Idjeri, S., Layaida, K., ... Touil-Boukoffa, C. (2018). *Gastro-protective, therapeutic and anti-inflammatory activities*

of *Pistacia lentiscus* L. fatty oil against ethanol-induced gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 224, 273–282.

- Breton, C.V., Vora, H., Salam, M.T., Islam, T., Wenten, M., Gauderman, W.J., et al. (2009). Variation in the GST mu locus and tobacco smoke exposure as determinants of childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med*; 179:601-7.

- Bullitta, S., Piluzza, G., & Viegi, L. (2007). Plant resources used for traditional ethnoveterinary phytotherapy in Sardinia (Italy). *Genetic Resources and Crop Evolution*, 54(7), 1447–1464.

- Burton, O. T., & Oettgen, H. C. (2011). Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunological Reviews*, 242(1), 128–143.

- Cabiddu, A., Delgadillo-Puga, C., Decandia, M., Molle, A.G. (2019). Extensive ruminant production systems and milk quality with emphasis on unsaturated fatty acids, volatile compounds, antioxidant protection degree and phenol content. *Animals*. 9, 771.

- Cagle, P. T., & Kerr, K. M. (Eds.). (2018). Pulmonary Pathology. *Encyclopedia of Pathology*.

- Celik, G.E., Pichler, W.J., Adkinson, N.F. Jr. (2014). Drug allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, eds. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, pp: 1896.

- Chan, A. L., Juarez, M. M., Leslie, K. O., Ismail, H. A., & Albertson, T. E. (2011). Bird Fancier's Lung: A State-of-the-Art Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 43(1-2), 69–83.

- Chopra, V., Joshi, J. L., Mrigpuri, P., & Chahal, A. S. (2017). Pigeon fancier's lung – An under-diagnosed cause of severely debilitating and chronic breathlessness. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 66(3), 557–559.

- Costabel, U., Inoue, Y., Richeldi, L., Collard, H. R., Tschoepe, I., Stowasser, S., & Azuma, A. (2016). Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(2), 178–185.

- Costabel, U., Miyazaki, Y., Pardo, A., Koschel, D., Bonella, F., Spagnolo, P., Guzman, J., Ryerson, C. J., & Selman, M. (2020). Hypersensitivity pneumonitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1).

- D'souza, R. S., & Donato, A. (2017). Hypersensitivity pneumonitis: an overlooked cause of cough and dyspnea. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 7(2), 95–99.
- Dalphin J.C. (2001). La maladie du poumon de fermier.Nouveaux visages et concepts actuels. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 41(3), 245–252.
- Dalphin, J.C. (2018). Pneumopathie d'hypersensibilité. EMC - Traité de Médecine Akos;13(1):1-10 [Article 6-0928].
- Dalphin, J.C., Gondouin A. (2015) Rare Causes and the Spectrum of Hypersensitivity Pneumonitis. In: Cottin V., Cordier JF., Richeldi L. (eds) Orphan Lung Diseases. Springer, London.
- De Wit, J., van Wijck, R. T. A., Dalm, V. A. S. H., Snyder, K. L., Totté, J. E. E., ... van der Spek, P. J. (2019). *Molecular clustering of genes related to the atopic syndrome: Towards a more tailored approach and personalized medicine? Clinical and Translational Allergy*, 9(1).
- Dedoussis, G.V.Z., Kaliora, A., Psarras, S., & Chiou, A. (2004). Antiatherogenic effect of Pistacia lentiscus via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression. *Atherosclerosis*, 174(2), 293–303.
- Delves, P. J., & Roitt, I. M. (2011). *Roitt's essential immunology*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, pp: 556.
- Dispenza, M. C. (2019). *Classification of hypersensitivity reactions. Allergy and Asthma Proceedings*, 40(6), 470–473.
- Djebari, S., Wrona, M., Boudria, A., Salafranca, J., Nerin, C., Bedjaoui, K., & Madani, K. (2020). Study of bioactive volatile compounds from different parts of Pistacia lentiscus L. extracts and their antioxidant and antibacterial activities for new active packaging application. *Food Control*, 107514.
- Djerrou, Z., Hamdi-Pacha, Y., Belkhiri, A. M., Djaalab, H., Riachi, F., Serakta, M., Boukeloua, A., Maameri, Z. (2011). Evaluation of Pistacia lentiscus fatty oil effects on glycemic index, liver functions and kidney functions of New Zealand rabbits. *Afr J Trad Complement Altern Med*. 8, (5 Suppl): 214-219.
- Druszczynska, M., Wlodarczyk, M., Kielnierowski, G., Seweryn, M., Wawrocki, S., & Rudnicka, W. (2017). CD14-159C/T polymorphism in the development of delayed skin hypersensitivity to tuberculin. *PloS One*, 12(12), e0190106.

- 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.
- Eggleton, Paul (May 2013) Hypersensitivity: Immune Complex Mediated (Type III). In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.
- Elgubbi, H., Alfageih, L., Zorab, A., Elmeheshi, F. (2017). Pistacia lentiscus tree and its role in riddance of some environmental pollutants. *EC Nutr.* 10, 8–14.
- Ellis, A. K. (Ed.). (2020). *Anaphylaxis*. Springer International Publishing, pp: 130.
- Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. (2009). A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*; 41:596-601.
- Evrard, B. (2020). Physiopathologie de l’allergie IgE-dépendante. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2020(521), 20–31.
- Fan, H., Zhang, S., Li, N., Fan, P., Hu, X., Liang, K., Cheng, X., & Wu, Y. (2020). Stable expression ratios of five pyroptosis-inducing cytokines in the spleen and thymus of mice showed potential immune regulation at the organ level. *Lupus*, 29(3), 290–302.
- Finkelman, F. D., Khodoun, M. V., & Strait, R. (2016). *Human IgE-independent systemic anaphylaxis*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(6), 1674–1680.
- Gacem, M. A., Ould El Hadj-Khelil, A., Boudjemaa, B., & Gacem, H. (2020). Phytochemistry, Toxicity and Pharmacology of Pistacia lentiscus, Artemisia herba-alba and Citrullus colocynthis. *Sustainable Agriculture Reviews* 39, 57–93.
- Galli, S. J., & Tsai, M. (2012). *IgE and mast cells in allergic disease*. *Nature Medicine*, 18(5), 693–704.
- Gandia, F., Guénard, H., Sriha, B., Laatiri, I., Tabka, Z., & Rouatbi, S. (2014). *Functional and histological effects of inhaled magnesium alone or associated to fluoride: An experimental study in rats*. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 63(3), 535–540.
- Gardner, K. G., Gebretsadik, T., Hartman, T. J., Rosa, M. J., Tylavsky, F. A., Adgent, M. A., Moore, P. E., Kocak, M., Bush, N. R., Davis, R. L., Lewinn, K. Z., Wright, R. J., & Carroll, K. N. (2020). PRENATAL OMEGA-3 AND OMEGA-6 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 8(3), 937–944.
- Girard, M., Lacasse, Y., Cormier, Y. (2009). *Hypersensitivity pneumonitis*. *Allergy*, 64 (3) : 322–34.

- Glencross, D. A., Ho, T.-R., Camiña, N., Hawrylowicz, C. M., & Pfeffer, P. E. (2020). *Air pollution and its effects on the immune system. Free Radical Biology and Medicine.*
- Guarrera, P. M. (2005). Traditional phytotherapy in Central Italy (Marche, Abruzzo, and Latium). *Fitoterapia*, 76(1), 1–25.
- Habra, B., & AbdulWahab, A. (2018). A Rare Pediatric Case of Severe Bird Fancier’s Lung Presented with Viral Pneumonitis-Like Picture. *Children*, 5(11), 149.
- Hafsé, H., Benbrahim, K.F., Farah, A. (2015). Ethnobotanical survey on the use of Pistacia lentiscus in northern MOROCCO (Taounate). *International Journal of Innovation and Applied Studies* ISSN 2028-9324 Vol. 13 No. 4, pp. 864-872.
- Hemler, J. A., Phillips, E. J., Mallal, S. A., & Kendall, P. L. (2015). The evolving story of human leukocyte antigen and the immunogenetics of peanut allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 115(6), 471–476.
- Hernandez-Pacheco, N., Pino-Yanes, M., and Flores, C. (2019). Genomic Predictors of Asthma Phenotypes and treatment Response. *Frontiers in Pediatrics*, 7.
- Hernandez, G. T. (2014). Bird fanciers’ lung induced by exposure to duck and goose feathers. *American Journal of Case Reports*, 15, 155–158.
- Himes BE, Hunninghake GM, Baurley JW, Rafaels NM, Sleiman P, Strachan DP, et al. (2009) Genome-wide association analysis identifies PDE4D as an asthma-susceptibility gene. *Am J Hum Genet*; 84:581-93.
- Holloway JW, Koppelman GH. (2008). 17q21 variants and asthma—questions and answers. *N Engl J Med*; 359: 2043-5.
- Holloway, J. W., Yang, I. A., & Holgate, S. T. (2010). Genetics of allergic disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), S81-94.
- Hutton, A., Takkouche, S., Irshad, A., & Loutfi, C. (2020). DEVELOPMENT OF BIRD FANCIER’S LUNG AFTER WITHDRAWAL OF SECONDHAND SMOKE. *Chest*, 158(4), A62.
- Hwang, Shen-An and Actor, Jeffrey K (August 2015) Hypersensitivity: T Lymphocyte Mediated (Type IV). In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.
- Jacobs, K., & Kligerman, S. (2018). *IMMUNE-MEDIATED LUNG DISEASES. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. Volume 40, Issue 3, Pages 213-228.*

- Jallouli, A., Fakiri, K. E., Rada, N., Draiss, G., & Bouskraoui, M. (2020). *La maladie du poumon des éleveurs d'oiseaux chez un enfant: à propos d'un cas rare et inhabituel. The Pan African Medical Journal*, 37.
- Jamila, F.; Mostafa, E. (2014). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *J. Ethnopharmacol.* 154, 76–87.
- Johnson, M. C. (2012). *Immunologic and Plasma Protein Disorders. Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 278–293.
- Jose, J., & Craig, T. J. (2016). *Hypersensitivity Pneumonitis. Allergy and Asthma*, 311–331.
- Kalliomäki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2001). *Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(1), 129–134.
- Keogan, M.T., Wallace, E.M., & O'Leary, P. (2006). *Concise Clinical Immunology for Healthcare Professionals* (1st ed.). Routledge, pp: 426.
- Kim, J.-H., Lee, S.-Y., Kang, M.-J., Yoon, J., Jung, S., Cho, H.-J., Kim, H.-B., & Hong, S.-J. (2018). Association of Genetic Polymorphisms with Atopic Dermatitis, Clinical Severity and Total IgE: A Replication and Extended Study. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 10(4), 397.
- Knutsen, A. P., Temprano, J., Bhatla, D., & Slavin, R. G. (2019). *Hypersensitivity Pneumonitis and Eosinophilic Lung Diseases. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 944–967.e6.
- Koppelman GH, Meyers DA, Howard TD, Zheng SL, Hawkins GA, Ampleford EJ, et al. (2009). Identification of PCDH1 as a novel susceptibility gene for bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*; 180: 929-35.
- Kramer M.S. (2011) Breastfeeding and Allergy: The Evidence. *Annals of Nutrition and Metabolism*; vol 59-suppl 1.
- Kumar, Y., & Bhatia, A. (2013). *Immunopathogenesis of allergic disorders: current concepts. Expert Review of Clinical Immunology*, 9(3), 211–226.
- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2014). The immunology of asthma. *Nature Immunology*, 16(1), 45–56.
- Lei, D. K., & Grammer, L. C. (2019). *An overview of allergens. Allergy and Asthma Proceedings*, 40(6), 362–365.

- Leone, P. M., & Richeldi, L. (2020). Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 83(2), 122.
- Lev, E., Amar, Z. (2002). Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. *Journal of Ethnopharmacology*, 82: 131-145.
- Li, Y., Lian, Z., Wang, W., Niu, Z., Ding, W., Wu, C., & Yang, X. (2021). Establishment of Rat Models of Different Pathological Types of Hypersensitivity Pneumonitis Using Pigeon Droppings. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1–9.
- Li, Y., Yuan, Q., Huang, G., Ye, Y., Yu, H., Xie, X., & Nian, S. (2020). [Establishment of a mouse neutrophil-dominated house dust mite allergic asthma model]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi = Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 36(8), 687–692.
- Lieberman, P., Nicklas, R. A., Randolph, C., Oppenheimer, J., Bernstein, D., Bernstein, J., Ellis, A., Golden, D. B. K., Greenberger, P., Kemp, S., Khan, D., Ledford, D., Lieberman, J., Metcalfe, D., Nowak-Wegrzyn, A., Sicherer, S., Wallace, D., Blessing-Moore, J., Lang, D., & Portnoy, J. M. (2015). Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 115(5), 341–384.
- Lodge, C. J., Allen, K. J., Lowe, A. J., Hill, D. J., Hosking, C. S., Abramson, M. J., & Dharmage, S. C. (2011, November 30). *Perinatal Cat and Dog Exposure and the Risk of Asthma and Allergy in the Urban Environment: A Systematic Review of Longitudinal Studies*. *Clinical and Developmental Immunology*.
- London SJ, Romieu I. (2009) Gene by environment interaction in asthma. *Annu Rev Public Health*; 30:55-80.
- Løset, M., Brown, S. J., Saunes, M., & Hveem, K. (2019). *Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance*. *Dermatology*, 1–10.
- Louhaichi, M., Salkini, A.K., Estita, H.E., and Belkhir, S. (2011) Initial Assessment of Medicinal Plants across the Libyan Mediterranean Coast. *Advances in Environmental Biology*, 5(2): 359-370.
- Lumb, A. B., & Horncastle, E. (2019). *Pulmonary Physiology*. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*, 586–612.
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B., Roitt, I. (2013). *Immunology* (8th ed.). New York: Elsevier, p: 399.

- Matheson, M. C., Allen, K. J., & Tang, M. L. K. (2012). Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clinical & Experimental Allergy*, 42(6), 827–851.
- Maxia, A., Meli, F., Gaviano, C., Picciau, R., Martis, B. D., Kasture, S., & Kasture, V. (2013). Dye plants: Natural resources from traditional botanical knowledge of Sardinia Island, Italy. *IJTK Vol.12(4)*.
- Maxia, A., Sanna, C., Frau, M. A., Piras, A., Karchuli, M. S., & Kasture, V. (2011). Anti-inflammatory activity of Pistacia lentiscus essential oil: involvement of IL-6 and TNF-alpha. *Natural Product Communications*, 6(10), 1543–1544.
- Metzler, S., Frei, R., Schmaußer-Hechfellner, E., von Mutius, E., Pekkanen, J., Karvonen, A. M., Kirjavainen, P. V., Dalphin, J., Divaret-Chauveau, A., Riedler, J., Lauener, R., Roduit, C., Hyvärinen, A., Sami, R., Roponen, M., Chauveau, A., Dalphin, M., Kaulek, V., Ege, M., & Genuneit, J. (2019). Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatric Allergy and Immunology*, 30(4), 423–433.
- Mezni, F., Maaroufi, A., Msallem, M., Boussaid, M., Khouja, M. L., & Khaldi, A. (2012). Fatty acid composition, antioxidant and antibacterial activities of Pistacia lentiscus L. fruit oils. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(39), 5266–5271.
- Mirzakhani, H., Al-Garawi, A., Weiss, S. T., & Litonjua, A. A. (2014). Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clinical & Experimental Allergy*, 45(1), 114–125.
- Mitaka, K., Miyazaki, Y., Yasui, M., Furuie, M., Miyake, S., Inase, N., & Yoshizawa, Y. (2011). Th2-Biased Immune Responses Are Important in a Murine Model of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 154(3), 264–274.
- Moradi M, Fayezi A, Momeni M, Javanian A, Amini S, Shahrooei M. (2018). Specific IgE Assay for Respiratory Allergens in Patients with Atopy in Ahvaz, Iran. *J.Immunol*; Vol.15 No.4.
- Mortaz, E., Rezayat, F., Amani, D., Kiani, A., Garssen, J., Adcock, I. M., & Velayati, A. (2016). The Roles of T Helper 1, T Helper 17 and Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, 15(4), 334–339.
- Muklada, H., Azaizeh, H., Abu-Rabia, A., Kaadan, S., Landau, S.Y. (2013). Pistacia lentiscus. In: Muklada H (ed) Veterinary uses of Palestine plants. Agricultural Research Organization and the Galilee Society Publication, Shefa-Amr, pp 8-9.

- Naeem, M., Ballard, D. H., Jawad, H., Raptis, C., & Bhalla, S. (2020). *Noninfectious Granulomatous Diseases of the Chest. RadioGraphics, 190180.*
- Niwa, N., Matsumoto, K., & Ide, H. (2019). *The clinical implication of gamma globulin levels in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.*
- Nogueira, R., Melo, N., Novais e Bastos, H., Martins, N., Delgado, L., Morais, A., & C. Mota, P. (2018). Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology. Volume 25, Issue 2, March–April 2019, Pages 97-108).*
- Oettgen, H. C. (2016). Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology, 137(6), 1631–1645.*
- Oliveira, R. K. F., Ota-Arakaki, J. S., Gomes, P. S., Gimenez, A., Messina, C. M. S., Ramos, R. P., ... Pereira, C. A. C. (2018). *Pulmonary haemodynamics and mortality in chronic hypersensitivity pneumonitis. European Respiratory Journal, 51(6), 1800430.*
- Pachi, V.K., Eleni, V et al. (2020). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Chios mastic gum (*Pistacia lentiscus* var. Chia, Anacardiaceae): A review. *Journal of Ethnopharmacology, 254, 112485.*
- Paraschos, S. (2010). In: *Phytochemical and Pharmacological Study of Chios (pistacia lentiscus) Mastic Gum.*
- Pelzer, P. T., Mutayoba, B., & Cobelens, F. G. J. (2018). BCG vaccination protects against infection with *Mycobacterium tuberculosis* ascertained by tuberculin skin testing. *Journal of Infection.*
- Penders, J., Stobberingh, E. E., Brandt, P. A. van den, & Thijs, C. (2007). *The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. Allergy, 62(11), 1223–1236.*
- Pividori, M., Schoettler, N., Nicolae, D. L., Ober, C., & Im, H. K. (2019). Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *The Lancet Respiratory Medicine, 7(6), 509–522.*
- Polese, J.M. (2010). *Arbres & Arbustes de Méditerranée.* Ed : Edisud, 85 p.
- Pone, E. J., Zhang, J., Mai, T., White, C. A., Li, G., Sakakura, J. K., Patel, P. J., Al-Qahtani, A., Zan, H., Xu, Z., & Casali, P. (2012). BCR-signalling synergizes with TLR-signalling for induction of AID and immunoglobulin class-switching through the non-canonical NF- κ B pathway. *Nature Communications, 3(1).*

- Prin, J. et Prin, G. (2018). Les perruches ondulées "*Melopsittacus undulatus*". (Édition Animalia, 6ed,pp : 64.
- Qi, S., Liu, G., Dong, X., Huang, N., Li, W., & Chen, H. (2018). Microarray data analysis to identify differentially expressed genes and biological pathways associated with asthma. *Experimental and Therapeutic Medicine*.
- Rauf, A., Patel, S., Uddin, G., Siddiqui, B.S., Ahmad, B., Muhammad, N., Mabkhot, Y.N., Hadda, T.B. (2017). Phytochemical, ethnomedicinal uses and pharmacological profile of genus Pistacia. *Biomed. Pharmacother.* 86, 393–404.
- Reber, L. L., Hernandez, J. D., & Galli, S. J. (2017). The pathophysiology of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(2), 335–348.
- Riario Sforza, G. G., & Marinou, A. (2017). Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clinical and Molecular Allergy*, 15(1).
- Roncati, L., Ligabue, G., Fabbiani, L., Malagoli, C., Gallo, G., Lusenti, B., ... Maiorana, A. (2020). *Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. Clinical Immunology*, 108487.
- Rouzet, A. (2017). Identification des protéines antigéniques impliquées dans la maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux. Biochimie, Biologie Moléculaire. Université Bourgogne Franche-Comté, Français.
- Rouzet, A., Reboux, G., Dalphin, J.-C., Gondouin, A., De Vuyst, P., Balliau, T., ... Roussel, S. (2017). *An immunoproteomic approach revealed antigenic proteins enhancing serodiagnosis performance of bird fancier's lung. Journal of Immunological Methods*, 450, 58–65.
- Rouzet, Adeline & Valot, Benoît & Reboux, Gabriel & Millon, Laurence & Roussel, Sandrine. (2018). Common Proteins Located in Pigeon, Budgerigar, and Hen Droppings Related to Bird Fancier's Lung. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 28. 182-184.
- Şahin, F., Yıldız, P., Kuskucu, A., Kuskucu, M. A., Karaca, N., & Midilli, K. (2014). The effect of CD14 and TLR4 gene polymorphisms on asthma phenotypes in adult Turkish asthma patients: a genetic study. *BMC Pulmonary Medicine*, 14(1).
- Saiah, H., Allem, R., Kebir, F.Z.R. (2016). Antioxidant and antibacterial activities of six Algerian medicinal plants. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 8, 367–374.
- Said, O., Khalil, K., Fulder, S., Azaizeh, H. (2002). Ethno-pharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. *J Ethnopharmacol* 83:251–265.

- Schlapbach, C., & Simon, D. (2014). Update on skin allergy. *Allergy*, 69(12), 1571–1581.
- Scudellari, M. (2017). News Feature: Cleaning up the hygiene hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(7), 1433–1436.
- Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186:314-24.
- Simons, F. E. R., Ebisawa, M., Sanchez-Borges, M., Thong, B. Y., Worm, M., Tanno, L. K., Lockey, R. F., El-Gamal, Y. M., Brown, S. G., Park, H.-S., & Sheikh, A. (2015). 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal*, 8, 32.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2014). *Fundamentals of analytical chemistry*, p: 943.
- Soumagne, T., Dalphin, M. L., & Dalphin, J. C. (2019). [Hypersensitivity pneumonitis in children]. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 36(4), 495–507.
- Spagnolo, P., Rossi, G., Cavazza, A., Bonifazi, M., Paladini, I., Bonella, F., Sverzellati, N., & Costabel, U. (2015). Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 25(4), 237–250; quiz follow 250.
- Stewart G, Richardson J, Zhang J, Robinson C. The structure and function of allergens. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burk AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE, editors. *Middleton’s allergy principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2014; p. 398 – 429.
- Suhara, K., Miyazaki, Y., Okamoto, T., Yasui, M., Tsuchiya, K., & Inase, N. (2015). *Utility of immunological tests for bird-related hypersensitivity pneumonitis*. *Respiratory Investigation*, 53(1), 13–21.
- Sullivan, A., Shrestha, P., Lanham, T., Lanham, E., & Baba, M. (2020). Bird Fancier’s lung: An underdiagnosed etiology of dyspnea. *Respiratory Medicine Case Reports*, 31, 101288.
- Suttner K, Rosenstiel P, Depner M, Schedel M, Pinto LA, Ruether A, et al. (2009) TBX21 gene variants increase childhood asthma risk in combination with HLX1 variants. *J Allergy Clin Immunol*; 123:1062-8, e1-8.
- Tela Botanica. (2011). *Pistacia lentiscus*. Base de Données Nomenclaturale de la Flore de France par Benoît Bock. BDNFF.
- Thangaraju, P., & Venkatesan, S. (2018). Leprosy in Children: Needs for Active Intervention. *Chinese Medical Journal*, 131(11), 1385.

- Tomasiak-Łozowska, M. M., Klimek, M., Lis, A., Moniuszko, M., & Bodzenta-Łukaszyk, A. (2018). *Markers of anaphylaxis – a systematic review. Advances in Medical Sciences, 63(2), 265–277.*
- Trabelsi H., Cherif, O.A., Sakouhi, F. & al, (2012). Total Lipid content, Fatty acids and 4-desmethylsterol accumulation in developing fruit of *Pistacia lentiscus* L, growing wild in Tunisia. *Food Chemistry, 131:434-440.*
- Treitler, J.T., Drissen, T., Stadtmann, R., Zerbe, S., Mantilla-Contreras, J. (2017). Complementing endozoochorous seed dispersal patterns by donkeys and goats in a semi-natural island ecosystem. *BMC Ecol. 17, 42.*
- Uzzaman, A., & Cho, S. H. (2012). *Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. Allergy and Asthma Proceedings, 33(3), 96–99.*
- Vicente, C. T., Revez, J. A., & Ferreira, M. A. R. (2017). Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma. *Clinical & Translational Immunology, 6(12), e165.*
- Villar, A., Ojanguren, I., Muñoz, X., Cruz, M.-J., & Morell, F. (2016). Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges in Diagnosis and Management, Avoiding Surgical Lung Biopsy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 37(03), 395–405.*
- Viswanathan RK, Brooks GD, Bush RK. Allergens and other factors important in atopic disease. In: Grammer LC, Greenberger PA, editors. *Patterson's allergic diseases. 8th ed.* Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018; p. 85–131.
- Vocanson, M., Mutez, V., Esser, P. R., Bachtanian, E., Cluzel, M., Nosbaum, A., ... Nicolas, J.-F. (2017). *Contact hypersensitivity: T-cell based assay. Current Opinion in Toxicology, 5, 39–45.*
- Voisin, C. (2013). Risks of allergic sensitization and diseases associated with tap and recreational water. UCL Catholic Medic University of Louvain.
- Walters, J. A., Tan, D. J., White, C. J., & Wood-Baker, R. (2018). Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
- Wiegman, C. H., Li, F., Ryffel, B., Togbe, D., & Chung, K. F. (2020). *Oxidative Stress in Ozone-Induced Chronic Lung Inflammation and Emphysema: A Facet of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Frontiers in Immunology, 11.*
- Willemsen G, van Beijsterveldt TCEM, van Baal CGCM, et al. (2008). Heritability of self-reported asthma and allergy: a study in adult Dutch twins, siblings and parents. *Twin Res Hum Genet; 11:132-42.*

- Xue, P., Zhang, G., Zhang, J., & Ren, L. (2020). Interaction of flavonoids with serum albumin: A review. *Current Protein & Peptide Science*.
- Ye, S., Mo, X., Liu, J., Yan, F., & Chen, D. (2019). Factors Influencing Atopic Dermatitis Incidence in Offspring. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 347–357.
- Yousfi, M., Nedjemi, B., Belal, R., & Bertal, D. B. (2003). Étude des acides gras de huile de fruit de pistachier de l'Atlas algérien. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 10(5-6), 425–427.
- Yuwen, P., Chen, W., Lv, H., Feng, C., Li, Y., Zhang, T., ... Zhang, Y. (2017). *Albumin and surgical site infection risk in orthopaedics: a meta-analysis. BMC Surgery*, 17(1).
- Zhao, L., Chen, W., Liu, Y., Zhen, J., Sheng, B., Zang, X., & Lu, F. (2019). [Validation of a septic myocardial inhibition model by intraperitoneal injection of endotoxin in rats]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 31(8), 994–997.

ANNEXES

Glossaire :

Eosine :

L'éosine est un acide, qui a une affinité sélective pour le cytoplasme cellulaire (végétal ou animal) ; il se fixe de préférence aux molécules basiques et peut remplacer le colorant carmin pour les préparations de zoologie.

On l'utilise souvent avec l'hématoxyline qui colore bien les noyaux cellulaires. L'éosine est pour cette raison très utilisée comme colorant pour la microscopie en laboratoire, pour teindre le cytoplasme des cellules, le collagène, les fibres musculaires. Une catégorie de granulocytes ; les éosinophiles, dont le nombre augmente au cours des allergies et de certaines parasitoses, tirent leur nom de ce colorant.

Hématoxyline :

L'hématoxyline est un colorant basique qui donne une couleur bleu ou bleu-noir aux substances acides des cellules et tissus. Ainsi la chromatine des noyaux composée d'acide désoxyribonucléiques se colore en bleu foncé par l'hématoxyline. De même le cytoplasme est coloré plus ou moins intensément en bleu dû aux ribosomes qui contiennent l'acide ribonucléique. Les substances ou structures qui se colorent en bleu par l'hématoxyline sont dites basophiles.

L'hématoxyline est utilisée très couramment dans les laboratoires d'histologie pour les colorations de routine. Il est souvent associé à l'éosine afin d'obtenir un marquage complet des structures cellulaires.

LPS :

Le lipopolysaccharide (ou LPS) est un composant essentiel de la paroi bactérienne des bactéries à Gram négatif.

Sur le plan immunologique, le lipopolysaccharide constitue l'antigène O des bactéries à Gram négatif. Le LPS est un lipide complexe auquel est attaché un polysaccharide qui est responsable de la spécificité antigénique de l'antigène O. Sur le plan physiopathologique, le LPS, extrêmement toxique, représente l'endotoxine des bactéries à Gram négatif.

BBC :

Le bleu de Coomassie, ou *Brillant Blue*, est un colorant bleu communément employé pour colorer les textiles (industrie), et les protéines (analyse chimique). En se liant aux protéines, le bleu de Coomassie permet de les doser en solution par colorimétrie (méthode de Bradford), ou de les visualiser en gel d'électrophorèse type SDS-PAGE (Sodium DodecylSulfate-Polyacrylamide Gel).

Cytokines :

Les cytokines (du grec *cyto*, cellule, et *kinos*, mouvement) sont un ensemble hétérogène de protéines ou de glycoprotéines solubles (masse moléculaire moyenne de 8 à 50 kDa). Elles jouent le rôle de signaux permettant aux cellules d'agir à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. À la différence des hormones dont le taux de sécrétion est continu bien que modifié par des signaux physiologiques, les cytokines sont synthétisées principalement en réponse à un signal activateur. Chaque cytokine peut être produite par de nombreux types de cellules. Les cytokines agissent sur des cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques de haute affinité. La liaison d'une cytokine à son récepteur induit un ensemble de signaux d'activation, de prolifération, de différenciation ou de mort cellulaire. La plupart des cytokines entraînent des réactions en cascade en induisant la production d'une autre cytokine par leurs cellules-cibles. Leurs effets sont très souvent redondants : l'induction d'une même réponse cellulaire peut être obtenue avec différentes cytokines se fixant chacune sur son récepteur spécifique.

Lymphocytes :

Les lymphocytes sont des cellules qui ont un rôle majeur dans le système immunitaire. En matière de structure et de fonction, on distingue trois lignées lymphocytaires différentes : les lymphocytes B et T, de petite taille, et les lymphocytes NK, de grande taille et granuleux. Les lymphocytes sont des leucocytes (globules blancs) de petite taille se trouvant principalement dans les ganglions lymphatiques et la rate.

Lymphocytes T :

On les appelle les lymphocytes "T" à cause de leur lieu de maturation dans le Thymus. Ils sont responsables de l'immunité dite cellulaire car ils ont la capacité de détruire les cellules reconnues comme infectées. Ils représentent environ 80% des lymphocytes. En présence d'une bactérie, d'un virus, d'un champignon ou d'un envahisseur étranger, les lymphocytes T se

multiplient et s'associent avec d'autres types de globules blancs pour se débarrasser de la menace. Ils ont aussi la capacité d'indiquer aux lymphocytes B de fabriquer des anticorps.

Lymphocytes B :

Les lymphocytes "B", appelés ainsi pour la "Bourse de Fabrice" (organe chez les oiseaux dans lequel ils arrivent à maturité), arrivent à maturité, chez l'Homme, dans la moelle osseuse. Ils sont responsables de la réponse immunitaire dite humorale spécifique grâce aux anticorps (immunoglobulines) qu'ils produisent et qui servent à la reconnaissance spécifique et à la destruction de l'agent pathogène. Ils représentent environ 10% des lymphocytes.

Anticorps :

Un anticorps est une protéine du sérum sanguin sécrétée par les lymphocytes B (globules blancs intervenant dans l'immunité) en réaction à l'introduction d'une substance étrangère (antigène) dans l'organisme.

Complexe immun :

Un complexe immun est le résultat d'une interaction moléculaire entre un anticorps et un antigène ; L'anticorps possède une affinité spécifique pour un épitope particulier de l'antigène. Celui-ci est reconnu par le paratope de l'anticorps, qui correspond à la partie appelée variable. Le complexe immun est un processus de l'immunité innée qui a pour rôle de protéger l'organisme contre les molécules du non-soi (bactéries, virus). L'interaction anticorps-antigène peut provoquer ; soit l'activation du complément qui va détruire l'antigène ou la phagocytose du complexe immun, et sa digestion.

Neutrophiles :

Les polynucléaires neutrophiles ou granulocytes neutrophiles désignent un type de globules blancs qui naissent dans la moelle osseuse et ont pour rôle la défense de l'organisme contre les corps étrangers comme les levures ou les bactéries. Ils sont produits dans la moelle osseuse avec les autres globules blancs et migrent ensuite dans le sang et les tissus infectés (peau, intestins...). Les polynucléaires neutrophiles sont des globules blancs phagocytes puisqu'ils peuvent absorber les corps étrangers, dont les bactéries. Leur nombre augmente donc lors d'une infection bactérienne.

Macrophages :

Un macrophage est une cellule d'origine sanguine, qui provient de la transformation du monocyte. Il est localisé dans les tissus pouvant être soumis à des infections ou à une accumulation de débris à éliminer (foie, poumons, ganglions lymphatiques, rate...).

Les macrophages possèdent trois fonctions principales :

- La phagocytose (ingestion de bactéries, levures, débris cellulaires...). La vésicule intracellulaire formée est appelée phagosome, qui sera dirigé vers le lysosome pour sa dégradation complète.
- Une activité de sécrétion ; cytokines etc....
- Une coopération cellulaire (c'est une cellule présentatrice d'antigènes, relation avec les lymphocytes).

Ce sont donc des acteurs de l'immunité innée, puisqu'ils phagocytent des éléments non spécifiques. Ils sont attirés vers le lieu d'une inflammation par chimiotactisme.

Radicaux libres :

Les radicaux libres sont molécules instables d'oxygène qui prennent les électrons d'autres molécules pour s'auto-stabiliser. Une réaction en chaîne est alors provoquée, conduisant au vieillissement de la peau. Ils sont fabriqués en excès par les cellules sous l'effet de différents stress.

Antioxydant :

Un antioxydant (AOX) est une molécule qui ralentit ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques à leur contact.

L'oxydation fait partie d'une réaction d'oxydoréduction qui transfère des électrons d'une substance vers un agent oxydant. Cette réaction peut produire des radicaux qui entraînent des réactions en chaîne destructrices. Les antioxydants sont capables d'arrêter ces réactions en chaîne en se réduisant avec les radicaux et annihilant ainsi leur action. Ces propriétés se trouvent beaucoup dans les familles des thiols et des phénols.

Tableau : Gamme d'étalonnage.

Tubes	1	2	3	4	5	6
Solution de Bradford	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml
Protéines aviaires extraites	100 uL	80 uL	60 uL	40 uL	20 uL	0 uL
Eau distillé	0 uL	20 uL	40 uL	60 uL	80 uL	100 uL

Tableau : Effet de l'huile du Lentisque pistachier dans le gain de poids chez notre modèle murin.

	Poids moyen (g)
Avant l'administration de l'huile	188 g
Après l'administration de l'huile	215 g
Augmentation pondérale	27 g (augmentation de 14.3%)

Tableau : Evaluation hebdomadaire de la réaction allergique chez les rats du lot 3.

	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6
Jour 1	1	0	3	0	1	1
Jour 2	0	3	4	1	0	1
Jour 3	1	4	4	1	0	1
Jour 4	1	4	4	4	1	1
Jour 5	1	4	4	1	0	1
Jour 6	3	4	4	1	0	1
Jour 7	4	4	4	4	1	1

Tableau : Evaluation hebdomadaire de la réaction allergique chez les rats du lot 4.

	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6
Jour 1	3	1	1	3	1	3
Jour 2	0	1	1	4	1	4
Jour 3	0	1	1	4	1	4
Jour 4	1	3	3	5	1	3
Jour 5	3	4	3	X	3	4
Jour 6	1	4	3	X	3	4
Jour 7	1	4	3	X	1	4

Résumé :

La maladie du poumon d'éleveurs d'oiseaux (PEO) est une alvéolite allergique causée par l'exposition répétée à des allergènes aviaires (fientes, plumes) chez des hôtes sensibilisés.

La PEO se présente sous les formes aiguë, subaiguë ou chronique en fonction de l'exposition aux antigènes et de la réponse de l'hôte. Son diagnostic reste difficile car elle présente des symptômes similaires à ceux d'autres maladies pulmonaires. La PEO est une combinaison d'hypersensibilité de type III et de type IV ; des anticorps IgG sécrétés contre des antigènes aviaires avec la formation de complexes immuns, et une inflammation importante dans le parenchyme pulmonaire. L'objectif de ce travail est de tester l'effet thérapeutique du Lentisque Pistachier sur la PEO. L'étude a été réalisée sur des rats *Wistar* après induction de réaction allergique aux protéines de fientes aviaire. Nos résultats ont montré que l'huile du Lentisque pistachier réduit les scores allergiques chez rats, il affecte le profil électrophorétique des protéines sériques en augmentant les fractions alpha et beta. Sur le plan tissulaire, l'huile possède un effet protecteur contre les altérations pulmonaires induites par la maladie PEO comme la bronchoconstriction, la perte de la structure alvéolaire, et l'infiltration lymphocytaire. Cet effet est lié au pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire de ces molécules bioactives. D'un autre côté, le Lentisque pistachier s'est avéré être un puissant stimulant des cellules sécrétrices de mucus (action mucolytique).

ABSTRACT:

Bird fancier's lung (BFL) is an allergic alveolitis caused by repeated exposure to avian allergens (droppings, bloom) in sensitized hosts. BFL is the most common form of hypersensitivity pneumonitis (HP) mainly affecting adults. BFL presents as acute, sub-acute or chronic forms based on the exposure to antigens and host response. Its diagnosis remains difficult as it shows similar symptoms to other lung diseases. The disease is a combination of type III and type IV hypersensitivity; IgG antibodies secreted against avian antigens with immune complex formation, and extensive inflammation in lung parenchyma. This study was carried out to demonstrate the therapeutic effect of *Pistacia lentiscus* on BFL. The experiment was conducted on *Wistar* rats by inducing an allergic reaction against avian droppings proteins. Our results showed that *Pistacia lentiscus* oil reduces the allergic scores in rats, it affects the electrophoretic profile of serum proteins by increasing the alpha and beta fractions. Histologically, the oil has a protective effect against BFL-induced pulmonary alterations such as bronchoconstriction, loss of alveolar structure, and lymphocytic infiltration. This effect is related to its antioxidant and anti-inflammatory bioactive molecules. On the other hand, *Pistacia lentiscus* has been shown to be a powerful stimulant of mucus-secreting cells (mucolytic action).

الملخص :

يعرف مرض رئة مرّي الطيور بالتهاب الأسناخ التحسّسي الناتج عن التعرض المتكرر عند أشخاص محسّسين لمستضدات مصدرها الطيور (فضلات ريش مصل). يُعتبر أكثر أنواع التهابات الرئة مفرطة الحساسية انتشاراً و غالباً ما يصيب الشخص البالغ. تتبّع رئة مرّي الطيور ثلاثة أطوار : حاد، تحت حاد، و مزمن. يصعب تشخيص هذا الإضطراب نظراً لتشابه أعراضه مع أعراض أمراض رئوية أخرى. يظهر المرض بشكل رئيسي من خلال استجابة فرط الحساسية من النمط الثالث و الرابع ; وجود أجسام مضادة من نوع IgG ضد بروتينات الطيور مع تشكيل معقدات مناعية، و التهاب حاد للأنسجة الرئوية. أُجريت دراستنا في مركز فحص الحيوانات بجامعة منتوري بهدف اختبار و اظهار التأثير العلاجي لزيت الضرو على فئران تجارب ويستار عن طريق استحثات استجابة فرط الحساسية ببروتينات الطيور (فضلات طائر الدرة الأسترالي) ومعاملتها بالزيت عن طريق التغذية الأنبوية الفموية. أظهرت نتائجنا أن زيت الضرو قلل من درجات الحساسية في الفئران ، وأثر على الفصل الكهربائي لبروتينات المصل عن طريق زيادة نسبة البروتينات ألفا وبيتا. أما على مستوى الأنسجة ، فان للزيت تأثير وقائي ضد التغيرات الرئوية التي يسببها مرض رئة مرّي الطيور مثل تضيق القصبات ،فقدان البنية السنخية ، وتسلل الخلايا الليمفاوية. يرتبط هذا التأثير بفعالية جزيئاته النشطة المضادة للالتهاب والمضادة للأكسدة. من ناحية أخرى ، فقد ثبت أن الضرو منبه قوي لخلايا إفراز المخاط.

Présenté par : Allaoua El amine Mohamed Seddik
Laraba Lyes Anis

Encadrante : El ouar. I

Evaluation de l'effet thérapeutique du Lentisque pistachier chez des rats atteints de la maladie du poumon d'éleveurs d'oiseaux (PEO)

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de :
Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

Résumé :

La maladie du poumon d'éleveurs d'oiseaux (PEO) est une alvéolite allergique causée par l'exposition répétée à des allergènes aviaires (fientes, plumes) chez des hôtes sensibilisés.

La PEO se présente sous les formes aiguë, subaiguë ou chronique en fonction de l'exposition aux antigènes et de la réponse de l'hôte. Son diagnostic reste difficile car elle présente des symptômes similaires à ceux d'autres maladies pulmonaires. La PEO est une combinaison d'hypersensibilité de type III et de type IV ; des anticorps IgG sécrétés contre des antigènes aviaires avec la formation de complexes immuns, et une inflammation importante dans le parenchyme pulmonaire. L'objectif de ce travail est de tester l'effet thérapeutique du Lentisque Pistachier sur la PEO. L'étude a été réalisée sur des rats *Wistar* après induction de réaction allergique aux protéines de fientes aviaire. Nos résultats ont montré que l'huile du Lentisque pistachier réduit les scores allergiques chez rats, il affecte le profil électrophorétique des protéines sériques en augmentant les fractions alpha et beta. Sur le plan tissulaire, l'huile possède un effet protecteur contre les altérations pulmonaires induites par la maladie PEO comme la bronchoconstriction, la perte de la structure alvéolaire, et l'infiltration lymphocytaire. Cet effet est lié au pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire de ces molécules bioactives. D'un autre côté, le Lentisque pistachier s'est avéré être un puissant stimulant des cellules sécrétrices de mucus (action mucolytique).

Mots clés : PEO, PHS, HSIII, HS IV, Lentisque pistachier, Inflammation, Antioxydant

Animalerie Chaab Rssas à l'université des frères Mentouri de Constantine 1

Laboratoire n°12 du bloc des sciences à l'université des frères Mentouri de Constantine 1

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Mr Tebbani. S

grade : MC.B UFM Constantine 1

Rapporteuse : Mme El ouar. I

grade : MC.A UFM Constantine 1

Examinatrice : Mme Haddad. S

grade : MA.A UFM Constantine 1

Date de soutenance : 23 septembre 2021

