

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 octobre 2017**

**Par Mr Develter Maxime**

---

**L'Anisakiose, une helminthose à l'origine**  
**De réactions allergiques complexes**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Bertin Benjamin, Professeur d'Immunologie, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Aliouat Cécile-Marie, Professeur de Parasitologie, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Assesseur :** Fréalle Emilie, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Lille.

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique

M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## REMERCIEMENTS

Après six années d'études en Pharmacie à Lille, je conclus, par une thèse d'exercice, mon parcours.

Qu'il me soit permis, au préalable, de remercier l'ensemble des professeurs pour la qualité de transmission de leur savoir et la passion dont ils font preuve dans leurs domaines respectifs.

Plus spécifiquement à mon président de Thèse, Monsieur Bertin Benjamin, Professeur d'Immunologie, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Lille.

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse ainsi que l'aide apportée à la rédaction de celle-ci, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Madame Aliouat Cécile-Marie, Professeur de Parasitologie, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Lille.

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour vos nombreuses remarques, pour vos conseils éclairés, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Merci de m'avoir tant aidé à tenir les délais impartis.

A Madame Fréalle Emilie, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Lille.

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Mes remerciements s'adressent également :

A Agathe pour sa présence, sa patience, son aide et son soutien indéfectible dans l'élaboration de cette thèse.

A toutes les personnes qui ont accepté de répondre à mes interrogations : ces échanges ont permis de nourrir ma réflexion dans la maturation de cette thèse.

Bien évidemment s'y ajoute ma famille qui a toujours cru en moi et surtout supporté en période d'examens.

Je conclurai ce court préliminaire en parlant:

- des liens d'amitié que j'ai tissés avec Benjamin, Pauline, Clément, Florent, Gautier, Justine, Etienne, Anne-Lise, Gonzague, Long, Elodie et dont j'espère qu'ils perdureront.
- des nombreux et bons souvenirs liés à mon passage à la faculté de Pharmacie de Lille.
- mais aussi des périodes plus tendues en raison des révisions, examens, projets .

Merci beaucoup à tous!



## ABREVIATIONS

Ac: Anticorps,

L'AESAN: *Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición*,

Afssa: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,

Ag: Antigène,

Anses: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'environnement et du travail,

BO: *bowel* ou intestin,

BS: *body surface*, surface corporelle,

CC: *corporal cavity* ou cavité corporelle,  
CEVPM : Centre d'Expérimentation et de Valorisation des Produits de la Mer,

CI: Complexes Immuns,

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité,

D-PAF: *Database of parasite in Fish or sellfish*, base de données sur les parasites de poisson et de crustacés,

Efsa: *European Food Safety Authority* ou Autorité européenne de sécurité des aliments,

ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*,

FAO : Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture,

FcεR: Récepteur du fragment constant de la chaîne ε des IgE,

FI: *fillets* ou filets,

GAA : Anisakiose Gastro-Allergique,

GI: *gills* ou branchies,

GO: *gonad*, gonades,

HD: Hôte définitif,

HI: Hôte intermédiaire,

HLA: *Human Leucocyte Antigen*,

HS: Hypersensibilité,

HTS: *High Throughput Sequencing* ou séquençage à haut-débit,

IFI: Immunofluorescence indirecte,

IgE: Immunoglobuline E,

IgG: Immunoglobuline G,

IgM: Immunoglobuline M,

IL: Inter-Leukine,

InVS: Institut de veille sanitaire,

LBm: lymphocyte B mémoire,

L1: Larve stade 1,

L2: Larve stade 2,

L3: Larve stade 3,

L4: Larve stade 4,

L5: Larve stade 5,

LI: *liver* ou foie,

LT: Lymphocyte,

LTCD4<sup>+</sup>m: Lymphocyte T CD4<sup>+</sup> mémoire,

MAPAQ: Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, Canada,

MBP: Major Basic Protein,

MO: mouth ou bouche,

OC: *oral cavity*, bouche,

OMS : organisation mondiale de la santé,

PAF: *Platelet Activated Factor*,

PCR: *Polymerase Chain Reaction*,

PMSI: Programme Médicalisé des Systèmes d'Information,

RAV: Réseau national d'Allergovigilance,

RIA: *RadiImmunoAssay*,

RFc: Récepteurs au Fragment constant,

ST: *stomach*, estomac,

TCR: récepteur des lymphocytes T,

TGFβ: *Transforming growth Factor*, cytokine appartenant à la famille des facteurs de croissance tissulaires,

TH1: T helper 1; lymphocytes auxiliaires,

TH2: T helper 2; lymphocytes auxiliaires,

TNF: *Tumor Necrosis Factor*, le facteur de nécrose tumorale,

WB: Western blot.

## SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	8
ABREVIATIONS.....	9
SOMMAIRE .....	10
INTRODUCTION .....	12
ETUDE DU PARASITE ET DE SON POUVOIR PATHOGENE .....	14
I.    Taxonomie et cycle biologique.....	14
1.    Classification.....	14
2.    Morphologie.....	15
3.    Cycle .....	19
II.   Répartition et distribution des larves d' <i>Anisakis</i> : risque pour l'homme.....	22
1.    Analyse de l'échantillonnage et mise au point des méthodes d'identification .....	22
2.    Résultats de l'étude <i>Fish-Parasites</i> .....	24
3.    Les facteurs influençant l'intensité du parasitisme chez l'hôte paraténique .....	30
III.  L'anisakiose humaine .....	33
1.    Epidémiologie de l'anisakiose humaine .....	34
2.    Formes cliniques de la maladie .....	37
3.    Diagnostic et traitement .....	39
4.    Prophylaxie.....	42
ANISAKIOSE ALLERGIQUE A <i>ANISAKIS SIMPLEX</i> .....	45
I.    Généralités sur les mécanismes immunologiques et les symptômes de l'allergie à <i>Anisakis simplex</i> .....	45
1.    La réponse immunitaire aux helminthes.....	45
2.    Les phénomènes d'hypersensibilité .....	48
3.    Les symptômes de l'allergie à <i>Anisakis simplex</i> .....	53
II.   Spécificité des antigènes d' <i>Anisakis simplex</i> et implication des facteurs génétiques dans la pathogénie .....	59
1.    Les antigènes d' <i>Anisakis simplex</i> .....	59
2.    HLA et allergie à <i>Anisakis simplex</i> .....	65
III.  Tests d'exploration de l'hypersensibilité à <i>Anisakis spp.</i> .....	67
1.    Tests cutanés mettant en évidence l'allergie.....	67
2.    Dosage des AC par modification physique de l'Ag : réactions d'agglutination et de précipitation .....	68

3. Dosage des IgE sériques totales et spécifiques .....	71
CONCLUSION .....	77
ANNEXE .....	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	80

## INTRODUCTION

L'anisakidose humaine est une infection parasitaire provoquée par l'ingestion de larves de nématodes de la famille des Anisakidae contenues dans différents organes de poissons ou de céphalopodes consommés crus ou peu cuits. Lorsque la larve est présente dans le tube digestif, elle tente de pénétrer la paroi de l'estomac ou de l'intestin de l'Homme. Celui-ci est une impasse parasitaire, c'est-à-dire que les larves infestantes ne peuvent pas évoluer et devenir adultes.

Les larves responsables de l'anisakidose appartiennent principalement au genre *Anisakis* spp. et dans une moindre mesure au genre *Pseudoterranova* spp. (Ishikura et al., 1993).

Dans le genre *Anisakis* spp. c'est principalement l'espèce *Anisakis simplex* qui est responsable de cette maladie, on parle alors d'**anisakiose** (anciennement appelée anisakiase).

La forme gastrique de l'anisakiose, d'évolution aiguë, évoque un **syndrome pseudo-ulcéreux** caractérisé par des douleurs épigastriques violentes qui surviennent 4 à 6 heures après le repas infestant.

La forme intestinale, plus tardive, est souvent asymptomatique ou évoque un **syndrome tumoral**.

Chez des sujets sensibilisés aux antigènes d'*Anisakis simplex*, des **manifestations allergiques** intestinales ou généralisées, parfois graves, peuvent survenir lors d'une consommation ultérieure de poisson contaminé, même cuit. Les allergies se manifestent de façon diverse, de la crise d'urticaire jusqu'au très grave choc anaphylactique.

La première description du ver dans les poissons date du XIII<sup>ème</sup> siècle. Cependant, c'est un biologiste français, Félix Dujardin qui décrit les adultes nématodes *Anisakis* chez un dauphin en 1845 dans son traité « Histoire naturelle des helminthes ou vers intestinaux ». Ainsi le nom *Anisakis* est basé sur *anis-* (préfixe grec signifiant différent) et *-akis* (suffixe grec signifiant épine ou spicule).

Le premier cas humain d'anisakidose à granulome éosinophilique remonte à 1955 aux Pays-Bas. C'est Van Thiel qui établira en 1960 la relation entre l'infection humaine et la consommation de hareng cru; d'ailleurs, c'est à cause du parasitisme de ce poisson que cette maladie porte aussi le nom aujourd'hui de « la maladie du ver des harengs » (Van thiel et al., 1960). De nombreux cas furent ensuite retrouvés au Japon, en Corée, en France, aux Etats-Unis et au Danemark (Smith et Wootten, 1978).

Depuis 1968, une diminution des cas d'anisakidose a été enregistrée aux Pays-Bas grâce à l'application d'une législation prévoyant la congélation obligatoire des poissons à -20°C

pendant 24 heures, avant leur préparation pour le salage ou le fumage (Huang et Bussieras, 1988).

C'est dans les années 90 que Kasuya et ses confrères ont émis l'hypothèse d'une allergie causée par les antigènes d'*Anisakis simplex* devant les nombreux cas d'urticaires rencontrés chez les personnes consommatrices de maquereau (Kasuya et *al.*, 1990).

Les manifestations allergiques parfois sévères chez l'Homme sont très fréquentes au Japon et en Espagne, de descriptions plus récentes et certainement sous-estimées en France.

Après une description de la morphologie, du cycle de vie et de la répartition géographique d'*Anisakis simplex*, les différents symptômes de l'anisakiose seront décrits chez l'Homme. Puis seront développés les caractéristiques de l'allergie, les mécanismes immunologiques qui en découlent et les techniques de diagnostic.

De nos jours, une quinzaine d'antigènes ont été découverts. La réfrigération, la congélation ou la cuisson du poisson ne permettent pas de supprimer le pouvoir allergénique des larves. Pour poser le diagnostic de l'allergie, un certain nombre de techniques d'immunodiagnostic sont à l'étude, mais les difficultés rencontrées sont dues à des réactivités croisées avec d'autres nématodes (*Ascaris lumbricoides* ou *Toxocara canis*) et arthropodes (crustacés et acariens) et au manque de standardisation des protocoles.

# ETUDE DU PARASITE ET DE SON POUVOIR PATHOGENE

## I. Taxonomie et cycle biologique

### 1. Classification

La classification de l'espèce *Anisakis simplex* est la suivante (*World register of marine species*):

**Phylum:** *Nematoda*<sup>1</sup>

**Classe:** *Chromadorea*

**Sous-classe:** *Chromadoria*

**Ordre:** *Rhabditida*

**Sous-ordre:** *Spirurina*

**Infra-ordre:** *Ascaridomorpha*

**Superfamille:** *Ascaridoidea*<sup>2</sup> (Baird, 1953)

**Famille:** *Anisakidae* (Skrjabin & Karokhin, 1945)

**Sous-famille:** *Anisakinae* (Chabaud, 1965)

**Genre:** *Anisakis* spp. (Dujardin, 1845)

**Espèce:** *Anisakis simplex* (Davey, 1971)

Dans la famille des *Anisakidae* on distingue quatre genres :

- *Anisakis* spp. (espèce principale *Anisakis simplex* Dujardin, 1845).
- *Pseudoterranova* spp. (espèce principale *Pseudoterranova decipiens* Krabbe, 1878).
- *Contracaecum* spp.
- *Hysterothylacium* spp.

Parmi ces quatre genres, le parasite le plus souvent rencontré dans les infestations humaines est *Anisakis simplex* alors que les autres espèces sont rarement identifiées (Dupouy-Camet, 2014). Il est également responsable d'allergies chez l'homme. C'est donc sur le genre *Anisakis* spp. que l'étude sera focalisée.

---

<sup>1</sup> Vers ronds non segmentés munis d'un tégument épais.

<sup>2</sup> Vers avec trois lèvres.

On retrouve fréquemment les larves infestantes d'*Anisakis simplex* dans les poissons de la famille des gadidés (merlan, lieu, merlu, cabillaud), des clupéidés (hareng, sardine), des scombridés (maquereau) et des triglidés (grondin).

La pseudoterranovose (provoquée par le ver de la morue, *Pseudoterranova decipiens*) est rare au Japon et en Europe. Elle est plus fréquente aux États-Unis et au Canada. Pour l'instant peu de cas humains sont décrits. Chez l'Homme (hôte accidentel) l'infection est moins sévère qu'avec *Anisakis simplex* et le ver ne pénètre généralement pas la muqueuse gastrique. *Pseudoterranova decipiens* est principalement hébergé par la morue du Pacifique (*Gadus macrocephalus*), par le flétan du Pacifique (*Hippoglossus stenolepis*) et par le sébaste aux États-Unis (*Sebastes mentella*).

Les larves de *Hysterothylacium spp.*, incapables de résister à une température supérieure à 30 °C, ne présentent aucun danger pour l'Homme (Huang et Bussieras, 1988).

Quant aux larves de *Contracaecum spp.*, leur rôle pathogène reste à démontrer (Nasagawa, 2012).

## 2. Morphologie

Les *Anisakis* sont des Nématodes et donc des vers ronds non segmentés couverts d'une épaisse cuticule. Les vers adultes disposent d'un tube digestif complet (bouche et anus) mais pas d'appareil respiratoire. Leur bouche est trilabée, c'est-à-dire qu'elle est composée de 3 lèvres proéminentes. Les membres du genre *Anisakis* mesurent 2 à 6 cm de long et quelques millimètres de diamètre. Le ventricule œsophagien est oblong et dépourvu d'appendice. Le pore excréteur est à la base des lèvres. Il n'y a pas de caecum intestinal.

**La distinction du genre *Anisakis* est très difficile par l'étude morphologique des parasites. Seules les larves de stade 3 permettent d'effectuer une diagnose d'espèce. Les techniques d'analyse génétique peuvent aussi permettre d'effectuer cette diagnose.**

### Œufs

Les œufs d'*Anisakis simplex* sont ellipsoïdaux et mesurent environ 50 µm. Les œufs sont excrétés non embryonnés dans le milieu marin. Ils ne s'embryonnent que dans l'eau de mer.

### Les larves de stade 1 (L1) et de stade 2 (L2)

La première mue se produit dans l'œuf pour permettre le développement d'une larve de stade 1 en 20 à 27 jours à 5-7°C dans l'eau de mer.

La larve de stade 2 est enroulée dans l'enveloppe exuviale de la larve L1 puis elle sort de l'œuf et nage librement dans l'eau de mer. Elle mesure 220 à 290 µm sans enveloppe.

### Larve de stade 3 (L3)

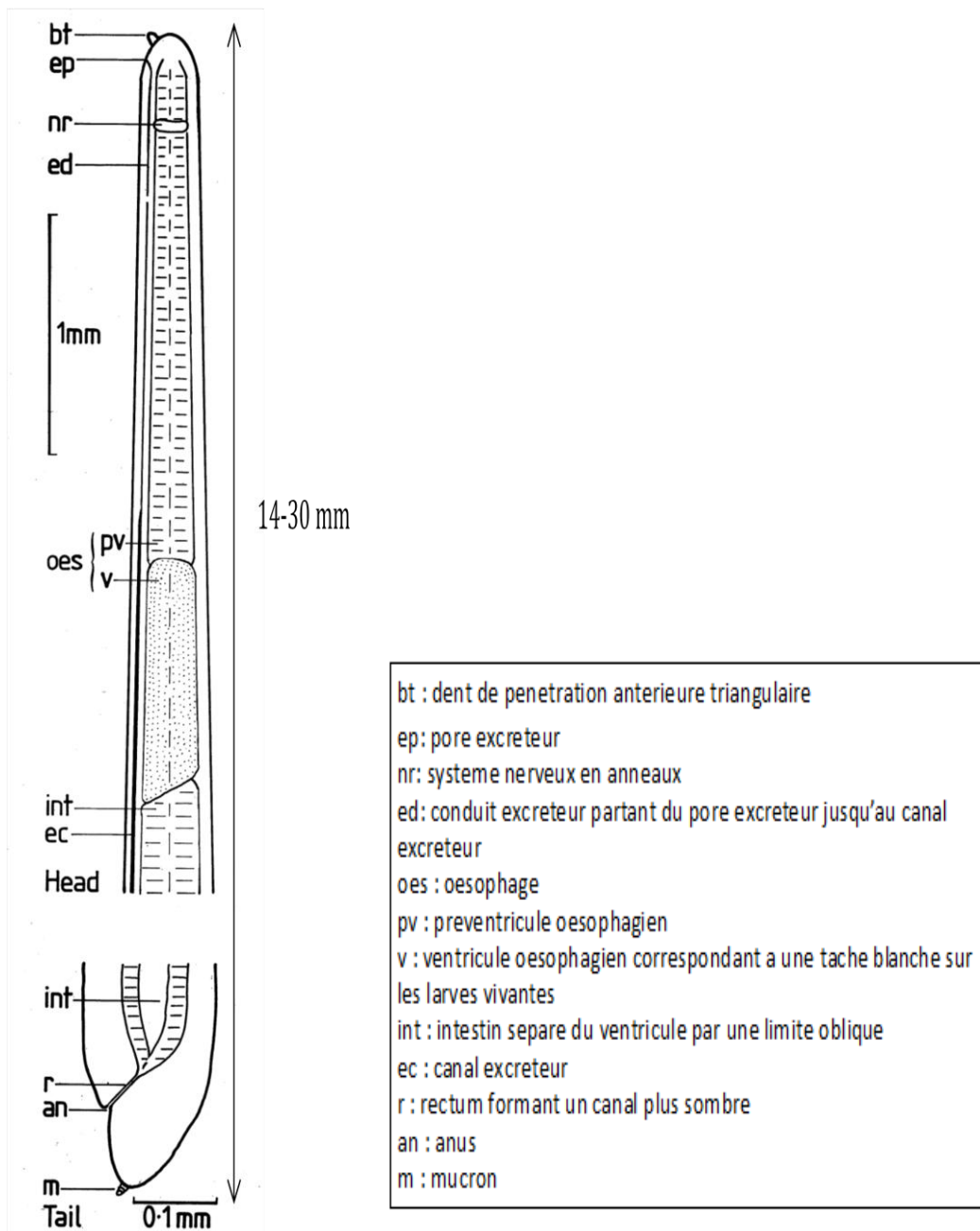


Figure 1 : Larve L3 d'*Anisakis simplex* (Smith et Wootten, 1984).



Lorsque la larve de stade 2 est ingérée par un crustacé, elle mature et se transforme en larve de stade 3. Celles-ci sont de couleur blanc claire à jaunâtre. Elles mesurent 14 à 30 mm de longueur et ont un diamètre de 0,5 mm (figures 1 et 2). A l'œil nu, une tache blanche à 2 mm en arrière de l'extrémité antérieure correspond au ventricule œsophagien (figure 1) mais est visible uniquement sur les larves vivantes.

Chaque larve possède à l'extrémité antérieure une dent de pénétration de forme triangulaire, dont la pointe est dirigée ventralement (figure 5). Un mucron (pointe raide) est présent à l'extrémité postérieure de la larve (figure 4).

La cuticule est striée de gros sillons transversaux et irréguliers, discontinus sur tout le corps. Le tube digestif est complet et comprend une bouche, un œsophage, un intestin et un rectum. L'œsophage est composé de deux parties : une partie musculaire de 2 à 3 mm située juste après la bouche et une partie glandulaire (ou ventricule) assez allongée séparée de l'intestin par une limite oblique (figure 3). La larve ne possède ni caecum ni appendice œsophagien.



Figure 2 : Larves d'*Anisakis* provenant d'un colin d'Alaska *Theragra chalcogramma* (Urawa, S., site D-PAF).

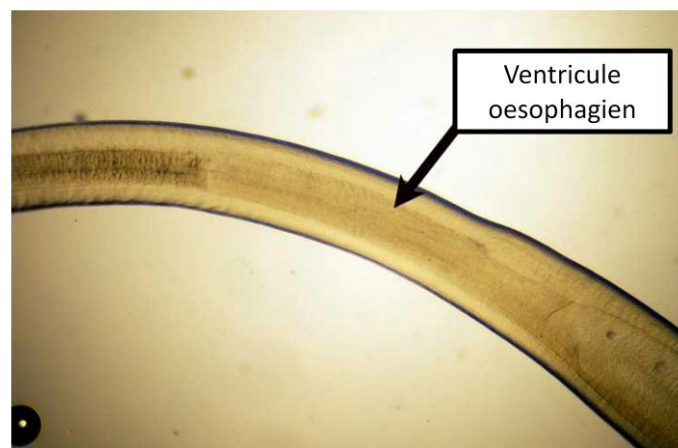


Figure 3 : Ventricule œsophagien d'*Anisakis simplex* (Urawa, S., site D-PAF).

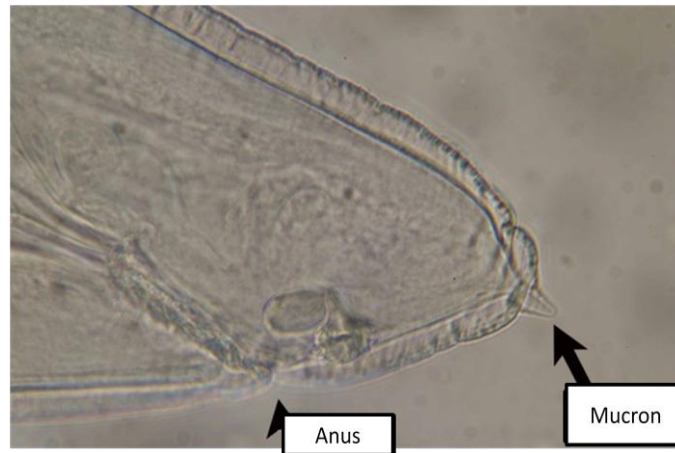


Figure 4 : Anus et mucron à l'extrémité postérieure d'*Anisakis simplex* (Urawa, S., site D-PAF).

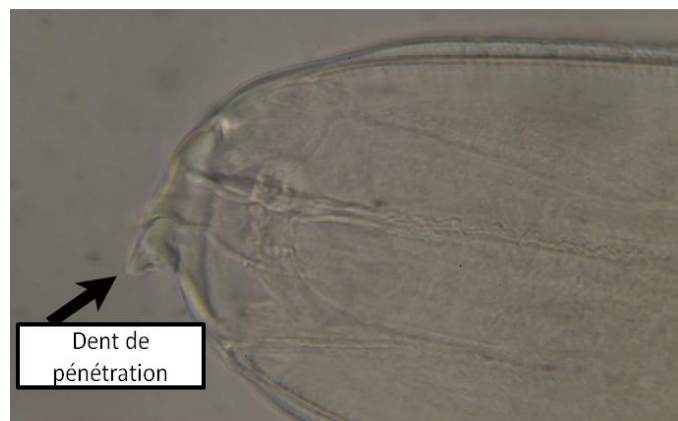


Figure 5 : Dent de pénétration à l'extrémité antérieure d'*Anisakis simplex* (Urawa, S., site D-PAF).

### Les Adultes

Après plusieurs mues (L3 → L4 → L5 → adultes), les L3 deviennent des vers adultes qui sont hébergés dans la lumière du tube digestif de l'Hôte définitif (mammifères marins). Les *Anisakis* adultes présentent trois lèvres bien développées. L'œsophage est composé de deux parties comme chez la larve L3: une portion antérieure musculieuse et une partie postérieure glandulaire.

L'adulte ne possède pas d'appendice œsophagien ni de caecum tout comme la larve L3. Le pore excréteur se trouve à l'extrémité antérieure. L'orifice génital femelle est situé au milieu du premier tiers du corps. Le mâle quant à lui présente des spicules copulateurs de longueurs inégales. Les vers adultes mesurent de 3 à 15 cm de long.

### 3. Cycle

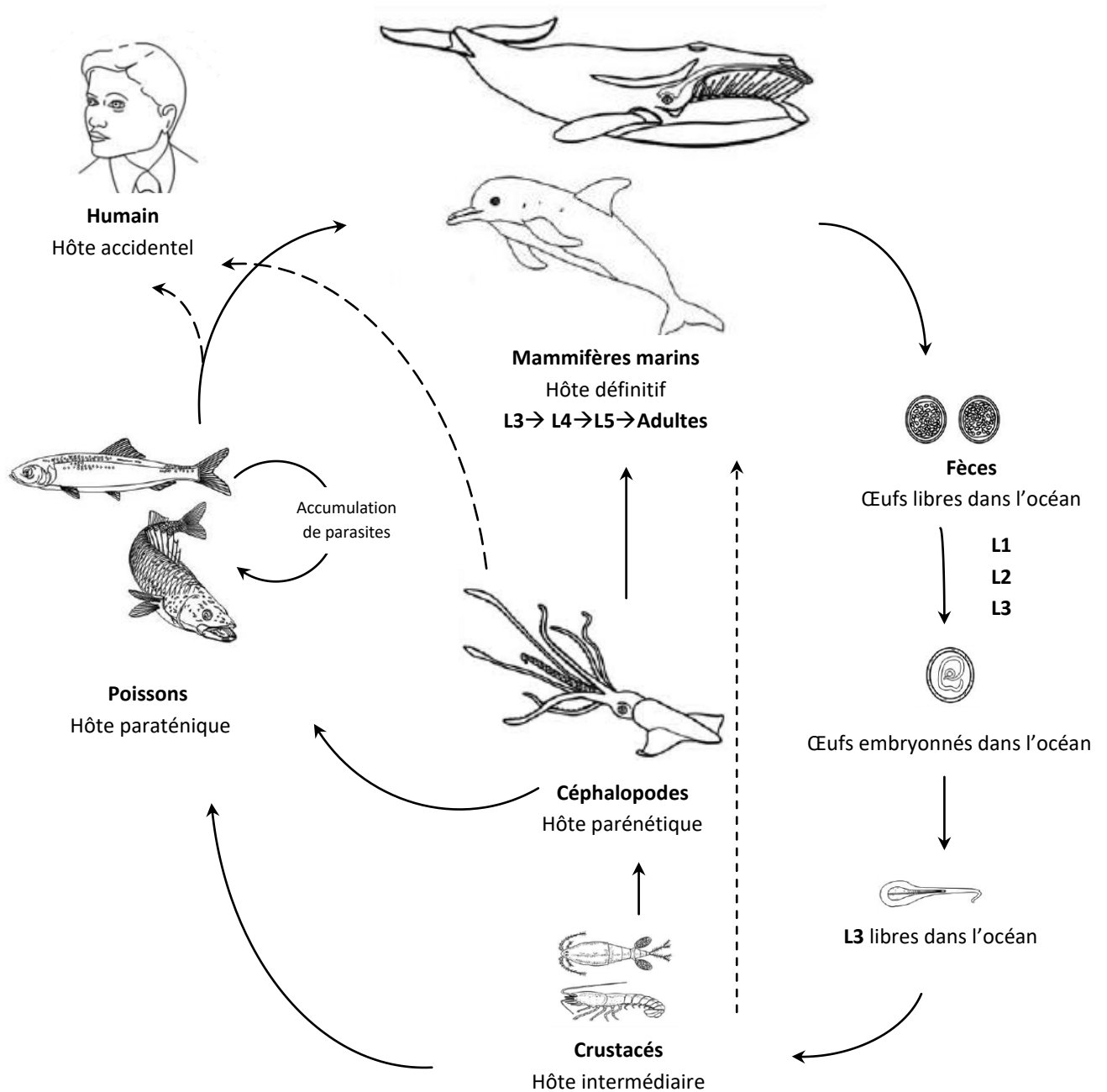


Figure 6 : Cycle biologique d'*Anisakis simplex* (Audicana et Kennedy, 2008). Le cycle commence par l'excrétion des œufs non embryonnés avec les matières fécales de l'hôte définitif. Les hôtes intermédiaires Crustacés et hôtes paraténiques Céphalopodes peuvent être ingérés directement par l'hôte définitif sans avoir été ingérés par les poissons. L1, L2, L3, L4, L5 : larves de stades 1, 2, 3, 4, 5. Le trait en petit pointillé : ingestion directement dès le premier niveau d'hôte intermédiaire ou paraténique, les traits pointillés longs : ingestion par l'hôte accidentel. Trait plein : cycle le plus fréquent (Seesao, 2015).

Les hôtes définitifs d'*Anisakis simplex* sont les mammifères marins comme les Cétacés (dauphins, marsouins, baleines) ou plus rarement des Pinnipèdes (phoques, otaries, morses). Les parasites adultes se trouvent alors dans l'estomac ou l'intestin de l'hôte définitif. Les femelles d'*Anisakis simplex* pondent des œufs qui se retrouvent dans le milieu extérieur.

Les œufs s'embryonnent dans l'eau de mer pour donner des larves L1. La larve L2 reste d'abord à l'intérieur de l'exuvie de la larve L1, puis elle est libérée dans l'eau de mer et est ingérée par le 1er hôte intermédiaire (HI 1), les crustacés planctoniques (crevettes du genre *Euphausia spp.* le plus souvent). La L2 évolue alors en larve L3 dans l'hémocoel des crustacés.

L'HI 1 est consommé par le 2ème hôte intermédiaire (HI 2), poisson ou céphalopode. La larve de stade 3 est alors libérée et se fixe dans le tube digestif de l'HI 2.

Généralement, les L3 d'*Anisakis* sont observées chez le poisson dans la cavité abdominale, enroulées en spirale, entourées par une capsule; elles sont généralement plaquées à la surface du mésentère ou des gonades, plus rarement du foie ou du tube digestif, chez le hareng et divers autres poissons. Mais on trouve aussi des L3 dans le tissu musculaire.

Les L3 peuvent être libres et sortir de leur capsule ou migrer et s'enkyster dans les muscles. Cette migration abdomino-musculaire permet une augmentation des L3 dans la chair du poisson (Huang et Bussièras, 1988). Cette localisation musculaire a été observée au moment de la pêche du poisson et se poursuit post-mortem: Smith a trouvé que 66,7% des L3 d'*Anisakis* sont localisées dans le muscle du merlu au moment de la pêche, 80% 8 heures plus tard, 100% 24 heures plus tard. C'est ce stade qui est pathogénique pour l'homme (Smith, 1984).

Chez les céphalopodes les larves L3 s'enkystent également dans la paroi digestive, la membrane coelomique, ou les organes (Shukhgalter et Nigmatullin, 2001).

Les hôtes définitifs se contaminent en ingérant du poisson ou des calamars contaminés. La larve L3 est alors libérée lors de la digestion et mue en L4, L5 puis devient adulte dans le tube digestif de l'hôte définitif.

L'Homme est une impasse parasitaire. Il héberge les larves L3 incapables d'évoluer en vers adultes (Ishikura et Namiki, 1989). Elles sont souvent responsables de lésions gastriques voire de lésions de l'intestin grêle ou du côlon, dans les heures ou jours qui suivent leur ingestion. En dehors de ces manifestations cliniques dues à leur présence in situ, un certain nombre de réactions immunoallergiques interviennent dans la pathogénicité. Ces réactions provoquées par les larves L3 seront développées dans la deuxième partie de thèse.

## Les principaux hôtes HI 1 d'*Anisakis simplex* sont des crustacés de petite taille :

Arthropodes, Ordre des Décapodes (Augry, 2012 d'après Smith et Wootten, 1978):

- Crabe araignée : *Hyas araneus*, lieux de pêche : Mer de Barents.
- Crevette nordique : *Pandalus spp.*, lieux de pêche : Mer d'Okhotsk (Pacifique), Mer du Japon.

Arthropodes, Ordre des Euphausiacés (Augry, 2012 d'après Smith et Wootten, 1978):

- Zooplancton, Krill : *Thysanoessa spp.*, lieux de pêche : Océan Atlantique Nord, mer du Nord, Pacifique Nord, mer de Chine, Mer de Barents, Mer de Bering.

## Les hôtes HI 2 sont des hôtes paraténiques:

Chez l'hôte paraténique la larve n'évolue pas, elle garde sa forme L3 infestante. Les hôtes paraténiques des Anisakidae peuvent être des poissons de mer ou parfois des céphalopodes dans 20-30% des cas. Chez le poisson la larve L3 a été retrouvée dans plusieurs localisations corporelles telles que la cavité corporelle, le foie, les filets et les viscères (Seesao, 2015).

Exemples de Céphalopodes (Augry, 2012 d'après Abollo et al., 2001) :

- Seiches : *Sepia officinalis*, lieux de pêche : Nord ouest de l'Espagne.
- Calmars : *Todaropsis eblanae*, lieux de pêche : Nord ouest de l'Espagne.
- Pieuvres : *Octopus spp.*, lieux de pêche : Sardaigne.

Quelques exemples de poissons (Augry, 2012 d'après Orain, 2010):

- Saumon d'Atlantique : *Salmo salar*,
- Hareng : *Clupea Harengus*,
- Anchois : *Engraulis encrasicolus*,
- Lieu : *Pollachius spp.*,
- Morue / cabillaud (Gadidae) : *Gadus morhua*,
- Merlan : *Merlangus merlangus*,
- Chinchard : *Trachurus trachurus*,
- Bar / Loup de mer : *Dicentrarchus labrax*.

## Les principaux hôtes définitifs d'*Anisakis simplex* :

- Marsouin : *Phocoena sp*, lieux de pêche: Norvège, Chili (Siebert et al., 2006).
- Dauphin Noir : *Cephalorhynchus eutropia*, lieux de pêche: Chili (Torres et al., 1992).
- Dauphin : *Delphinus delphia*, lieux de pêche: Pérou (Cabrera et al., 2004).
- Phoque gris : *Halichoerus grypus*, lieux de pêche : Golfe du St Laurent (Marcogliese et al., 1997).
- Lion de mer : *Otarian byron*, lieux de pêche: Chili (Cattan et al., 1976).
- Baleine boréale : *Balaena mysticetus*, lieux de pêche : Alaska (Meseguer et al., 2007).
- Baleine à Bec d'oie : *Ziphius cavirostris*, lieux de pêche : Chili et Espagne (Fernandez et al., 2004).

## II. Répartition et distribution des larves d'*Anisakis* : risque pour l'homme

Un très grand nombre de poissons et quelques céphalopodes jouent le rôle d'hôtes paraténiques pour le genre *Anisakis spp.* Plus de 200 espèces de poissons ont déjà été répertoriées pour *Anisakis simplex*.

Il existe des données de prévalence des Anisakidae dans le monde mais elles sont présentées de façon non standardisées et sont donc difficiles à comparer (Bourée et *al.*, 1993; Mattiucci et Nascetti, 2008).

En effet, dans ces différentes études, toutes les espèces n'ont pas été échantillonnées de la même façon. Des paramètres tels que la taille des échantillons, la méthode de recherche des parasites (sur le poisson entier ou sur le poisson déjà éviscéré), la sensibilité de la méthode de détection peuvent faire varier les résultats.

Ce manque de données concernant la prévalence des *Anisakis spp.* dans les hôtes HI 2, en particulier dans les espèces de poisson les plus couramment consommées en France a motivé la mise en place d'un réseau français de chercheurs qui ont initié l'action *Fish-Parasites*, financée par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) de décembre 2010 à 2014 (ANR-10-ALIA-004). Leur but était d'évaluer le risque parasitaire lié à la présence de vers appartenant à la famille des Anisakidae dans les produits de la pêche les plus consommés en France.

Dans la thèse soutenue par le Dr Seesao dans le cadre du programme *Fish-Parasites*, une méthode de séquençage à haut débit a été mise au point et a permis l'identification d'un grand nombre de larves d'Anisakidae et ainsi d'approfondir nos connaissances sur la répartition géographique et la prévalence de ces parasites de poissons. Cette étude sera largement utilisée comme référence dans cette thèse.

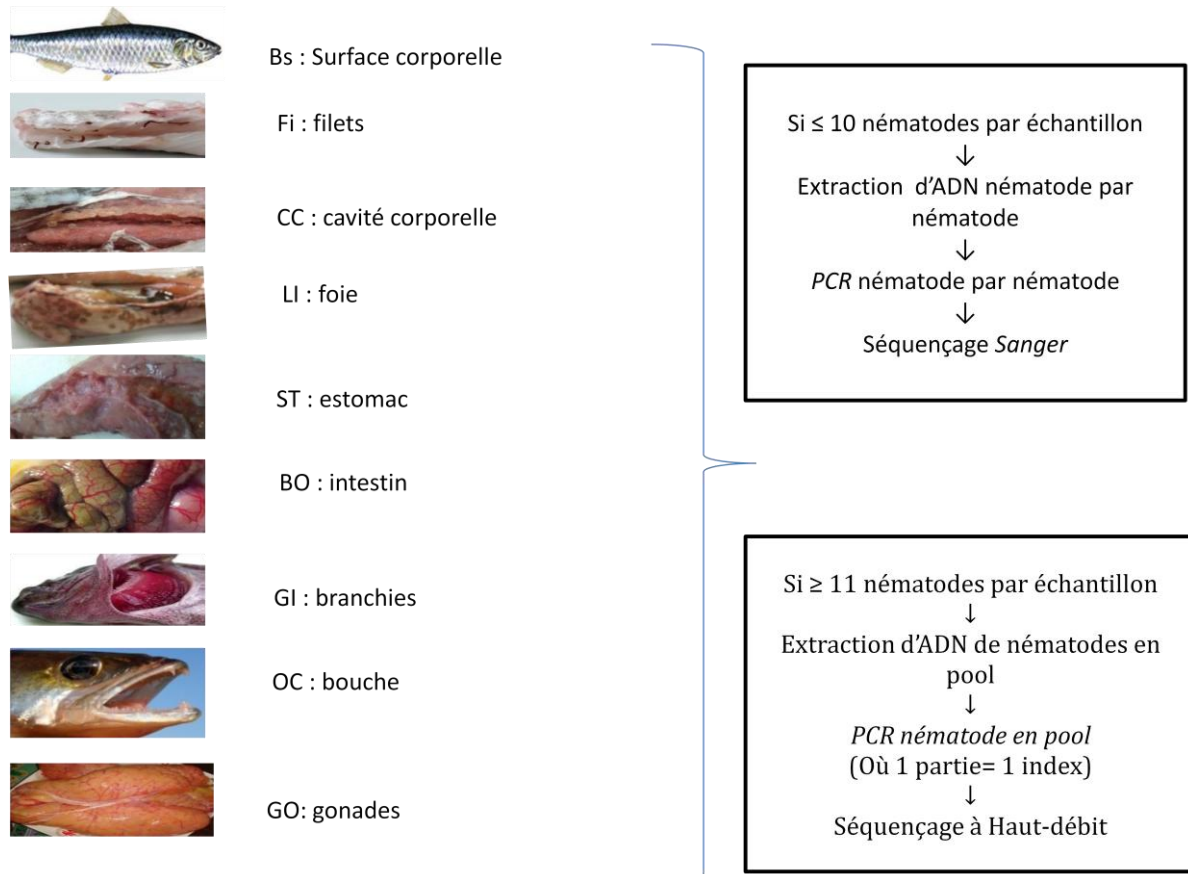
### 1. Analyse de l'échantillonnage et mise au point des méthodes d'identification

#### *Echantillonnage*

Le plan d'échantillonnage du programme *Fish-Parasites* a été établi suite à une analyse de type *risk-ranking*. Les espèces de poisson échantillonnées ont été choisies en fonction de 3 critères: la quantité de poisson consommée en France, l'intensité de parasitisme de ces espèces d'après les données de la littérature et le niveau d'exposition du consommateur au risque parasitaire. Les effectifs des lots étaient compris entre 20 et 170 individus par espèce. Différents lots ont été échantillonnés en faisant varier l'origine géographique et la saison.

1 768 individus appartenant à 18 espèces ont été étudiés dont 15 espèces sélectionnées<sup>3</sup>. L'échantillonnage a été réalisé en mer pour obtenir du poisson frais et non éviscéré et à terre pour compléter les lots auprès de pêcheurs et mareyeurs.

Auparavant, les poissons ont été disséqués et les larves de nématodes étaient prélevées dans différents organes (les nématodes étaient séparés des autres parasites visuellement), comptées puis identifiées comme suit (figure 7) :



**Figure 7 : Dissection et prise de décision de la méthode d'identification choisie en fonction du nombre de nématodes. Chaque localisation corporelle de chaque poisson a été traitée séparément. Le terme localisation corporelle du poisson est utilisé au lieu d'organe. Ceci s'explique par le fait que la cavité corporelle n'est pas un organe. Les localisations corporelles correspondent à : BS, *body surface* : les parasites étaient sur la surface corporelle. FI, *fillets* : les parasites étaient dans la chair. CC, *corporal cavity* (la cavité corporelle) : les parasites se trouvaient dans la cavité ventrale, le mésentère, sur la surface des caeca pyloriques, de l'estomac, de l'intestin et des gonades. LI, *liver* : les parasites étaient dans le foie et/ou à sa surface). BO, *bowel* : les parasites étaient dans l'intestin y compris dans la paroi intestinale et les caeca pyloriques. ST, *stomach* : les parasites étaient dans l'estomac et/ou dans la paroi stomacale. GO, *gonad* : les parasites étaient dans les gonades. GI, *gill* : les parasites étaient dans les branchies. OC, *oral cavity* : les parasites étaient dans la bouche (Seesao, 2015).**

<sup>3</sup> Récapitulatif des 15 espèces de poisson sélectionnées dans le programme *Fish-Parasites* : *Merlangius merlangus* (merlan), *Merluccius merluccius* merlu (colin), *Engraulis encrasicolus* (anchois), *Gadus morhua* (morue/ cabillaud), *Sardina pilchardus* (sardine), *Clupea harengus* (hareng), *Melanogrammus aeglefinus* (églefin/ haddock), *Scomber scombrus* (maquereau), *Lophius piscatorius* (lotte/ baudroie), *Dicentrarchus labrax* (loup/bar), *Solea solea* (sole), *Molva dypterygia* (lingue bleue), *Pollachius virens* (lieu noir), *Molva molva* (lingue franche), *Salmo salar* (saumon atlantique), *Pollachius pollachius* (lieu jaune).



## Mise au point des méthodes d'identification

Pour permettre l'identification morphologique des larves d'Anisakidae au rang de l'espèce, les méthodes d'identification moléculaire ont été utilisées.

Le séquençage *Sanger* (on parle aussi de séquençage individuel) a été utilisé au début de l'étude : il s'agit de faire l'identification moléculaire d'un nématode à la fois (une larve par tube). Mais très vite, à cause des nombre très importants de nématodes par organe (des milliers), les chercheurs sont passés au séquençage haut-débit (*High throughput Sequencing* = *HTS*) qui permet à partir d'un broyat de plusieurs centaines voire milliers de nématodes provenant d'un organe d'avoir la proportion des différentes espèces composant le mélange. La technique de séquençage *HTS* est plus rapide et moins couteuse que les méthodes utilisant le séquençage des fragments d'ADN. Elle a été appliquée à tous les organes pour lesquels 11 larves ou plus étaient isolées.

## 2. Résultats de l'étude *Fish-Parasites*

Les résultats de l'identification moléculaire des Anisakidae sont présentés en 2 parties : les résultats obtenus par séquençage *Sanger* et ceux obtenus par séquençage *HTS*. A la fin, les résultats des 2 parties sont analysés globalement afin d'établir la prévalence, l'intensité, la distribution géographique et l'étude des facteurs influençant la prévalence et l'intensité des Anisakidae dans les poissons.

Au total 54 383 larves d'Anisakidae ont été identifiées (figures 8 et 9) :

- 6 677 larves de nématodes provenant de 809 poissons ont été identifiées par séquençage *Sanger* au *locus COX2*. Des infections mixtes, c'est-à-dire plusieurs espèces ou genres de parasite retrouvés dans une même localisation corporelle de poisson ont été observées. Les parasites appartenant au genre *Anisakis spp.* infestaient le plus grand nombre de poissons (648 poissons) et c'est le genre qui était présent en plus grand nombre (4 706 individus).

- 47 706 larves de nématodes provenant des 773 localisations corporelles (différentes parties ou organes) issues de 295 poissons ont été identifiées en *HTS*. *Anisakis spp.* était le genre le plus présent (47 193 individus).

*Anisakis simplex*, espèce dominante en nombre de parasites, a été identifié dans les trois localisations corporelles de poissons (cavité corporelle, foie, filets) de façon assez similaire en *Sanger* et en *HTS*.



Genres de parasite	Nombre de poissons infectés	Nombre de localisations corporelles infectées	Nombre de parasites
<i>Anisakis spp.</i>	648	1089	4706
<i>Contracaecum spp.</i>	87	107	215
<i>Pseudoterranova spp.</i>	57	66	97
<i>Hysterothylacium spp.</i>	319	559	1542
Nématode non déterminé	44	48	117
total	809	1870	6677

**Figure 8 : Nombre de poissons et de localisations corporelles des poissons infectés par les différents genres d'Anisakidae et nombre de parasites correspondant identifiés par la méthode de séquençage Sanger (Seesao, 2015).**

Genres de parasite	Nombre de poissons infectés	Nombre de localisations corporelles infectées	Nombre de parasites
<i>Anisakis spp.</i>	294	438	47193
<i>Contracaecum spp.</i>	23	23	24
<i>Pseudoterranova spp.</i>	225	301	471
<i>Hysterothylacium spp.</i>	8	8	13
<i>Phocascaris spp.</i>	1	1	1
Nématode non déterminé	1	1	4
total	295	773	47703

**Figure 9 : Nombre de poissons et de localisations corporelles des poissons infectés par les différents genres d'Anisakidae et nombre de parasites correspondant identifiés par la méthode HTS (Seesao, 2015).**

## Prévalence de la contamination des poissons par les Anisakidae dans les filets et/ou viscères

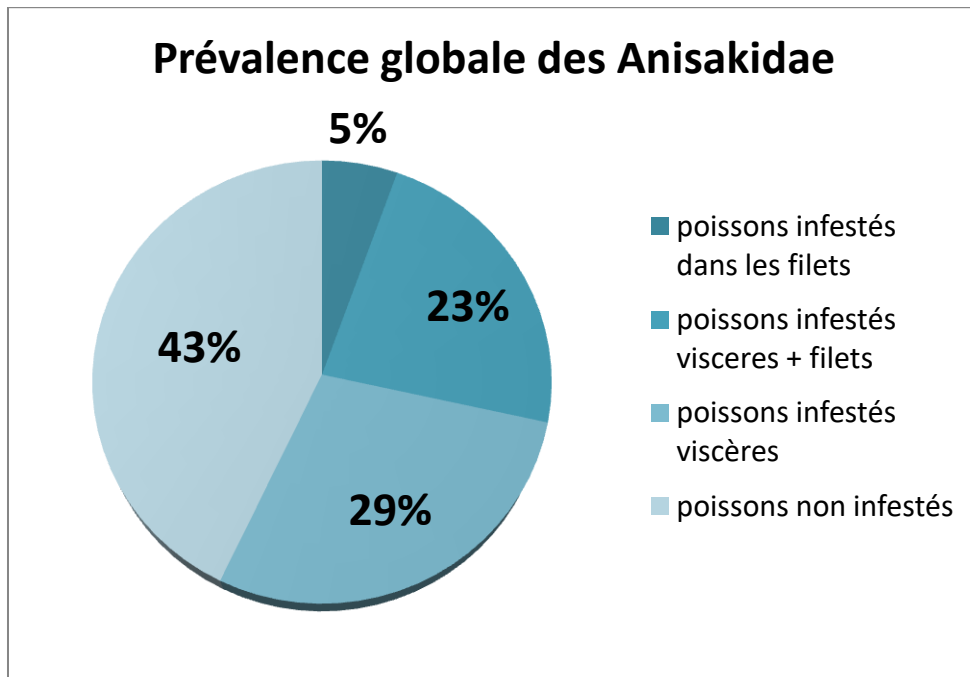


Figure 10 : Prévalence des Anisakidae dans les localisations corporelles des poissons : filets, viscères et filets, viscères uniquement (Seesao, 2015).

Sur 1 768 poissons appartenant à 18 espèces, 42,93% des poissons n'étaient pas infectés par les Anisakidae dans les viscères et/ou les filets ; 28,62% des poissons étaient infectés par des Anisakidae dans les viscères ; 22,96% des poissons étaient infectés à la fois dans les viscères et les filets. Enfin, 5,49% des poissons étaient infectés par des Anisakidae que dans les filets. Plusieurs études montrent la prévalence plus élevée dans les viscères que dans les autres localisations corporelles (Bernardi *et al.*, 2011; Levsen *et al.*, 2005).

Les espèces non contaminées dans les filets étaient : la plie, la sardine, la sole, le saumon d'élevage de Norvège et le bar d'élevage du golfe du Lion. Parmi les espèces infectées, toutes étaient infestées par des Anisakidae dans leurs viscères. Les cinq espèces les plus infectées, par ordre décroissant étaient : le lieu noir (100%), la cardine franche (95 %), le cabillaud (86,23%), la lingue franche (76,19%) et le hareng (69,30%).

Il est à noter que l'étude portait sur les filets avec les flancs c'est-à-dire la partie qui entoure la cavité viscérale. Cette partie est plus souvent contaminée par les parasites car proche de la cavité viscérale. Cette partie du filet est ôtée lors de la commercialisation, donc la prévalence de parasites est surestimée par rapport à celle des filets qui arrivent dans l'assiette du consommateur.

## Prévalence des différents genres d'Anisakidae dans les différentes localisations corporelles de l'ensemble des poissons

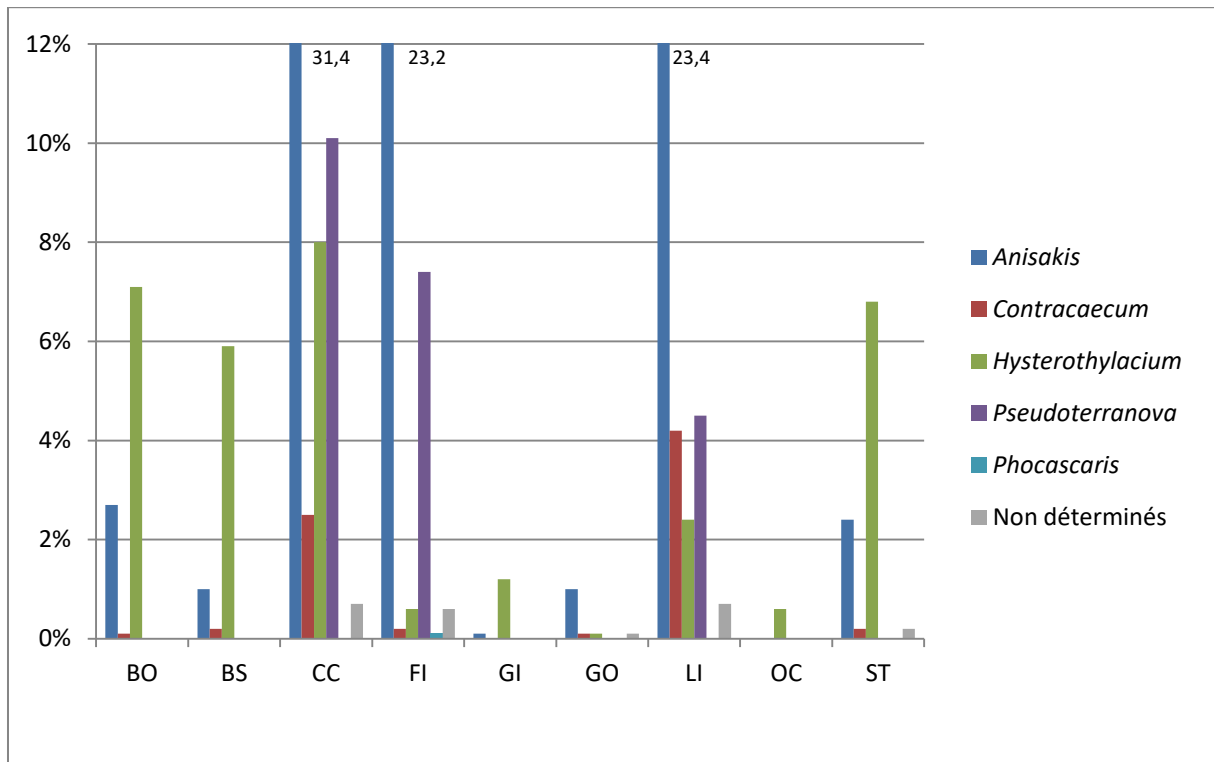


Figure 11 : Prévalence des différents genres d'Anisakidae dans les différentes localisations corporelles pour l'ensemble des poissons (Seesao, 2015). BO: intestin, BS: surface corporelle, CC: cavité corporelle (les parasites se trouvaient dans la cavité ventrale, le mésentère, sur la surface des caeca pyloriques, de l'estomac, de l'intestin et des gonades ), FI: filets, GI: branchies, GO: gonades, LI: foie, OC: bouche, ST: estomac. Intervalle de confiance (IC) à 95%.

Ce graphique donne une vue globale de l'infestation par les genres d'Anisakidae. Les 4 genres les plus retrouvés étaient *Anisakis spp.*, *Hysterothylacium spp.*, *Contracaecum spp.* et *Phocascaris spp.*.

*Anisakis simplex* (en bleu) infestait 8 localisations corporelles (BO, BS, CC, FI, GI, GO, LI, ST) des poissons. C'était le genre dominant dans la cavité corporelle ( $31,4 \pm 2,2$  %) le foie ( $23,4 \pm 2$  %), les filets ( $23,2 \pm 2$  %). Les autres localisations corporelles contaminées par ce genre, le sont à hauteur de  $0,1 \pm 0,2$  % dans les branchies à  $2,7 \pm 0,8$  % dans l'intestin.

Ainsi il existerait un phénomène de migration des larves d'Anisakidae. Soit celles-ci restent dans le tube digestif, ou migrent du tube digestif vers la cavité corporelle et atteignent différents organes. Ce phénomène de migration est controversé mais a été observé *post-mortem* chez le poisson (Augry, 2012). De même, l'éviscération précoce des poissons à bord des bateaux est un mode opératoire connu pour éviter la migration des larves vers la chair attestant de l'existence de ce phénomène.

### *L'étude du programme Fish-parasites sur la prévalence des Anisakidae, a permis de cartographier leur distribution géographique*

Parmi toutes les zones de pêche, seule la zone 27.II.b Spitzberg et île aux Ours n'est pas une zone où ont été observés des poissons infectés par les larves de nématodes Anisakidae. Cependant, les seuls poissons analysés provenant de cette zone étaient des saumons atlantiques d'élevage.

Nous nous focaliserons uniquement sur la répartition géographique de l'espèce *Anisakis simplex* (figure 12). D'après l'étude *Fish-parasites*, l'espèce *Anisakis simplex* (représentée sous forme d'un carré rouge dans la figure 12) était présente dans toutes les zones et dans toutes les espèces de poisson échantillonnées sauf chez le lieu noir provenant de la zone 27.VII.d Manche Est, chez le bar provenant de la zone 27.VIII.a golfe de Gascogne-nord et chez les poissons échantillonnés dans la zone 37 mer Méditerranée et mer Noire (merlu, anchois, sardine, maquereau commun, bar et maquereau espagnol).

Les résultats de cette étude sur la distribution d'*Anisakis simplex* étaient en concordance avec les résultats précédemment obtenus dans la littérature scientifique :

- D'après les données d'Abollo et *al.* en 2001, *Anisakis simplex* est connu comme parasitant les poissons benthiques et démersaux mais il parasite également des espèces pélagiques comme le chinchard à queue jaune (*Trachurus trachurus*) (Mattiucci et *al.*, 1997).
- Enfin, Mattiucci et *al.* dans leurs comptes rendus d'articles de 2004 et 2007 affirmaient que la limite sud de la présence d'*Anisakis simplex* était le détroit de Gibraltar et que ce parasite était trouvé occasionnellement en mer Méditerranée.

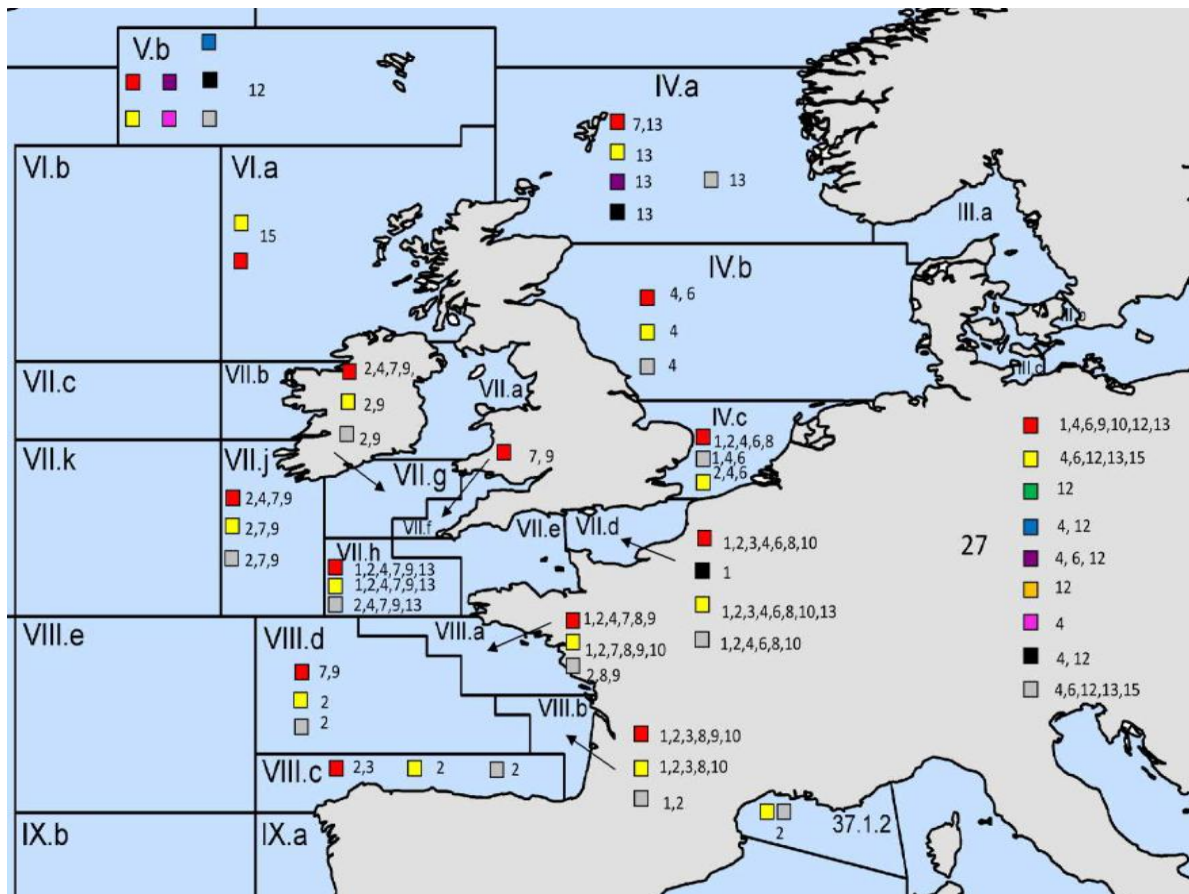


Figure 12 : Répartition géographique des 9 espèces appartenant au genre *Anisakis* spp. (*Anisakis simplex* représenté en carré rouge) (Seesao, 2015).

Carré rouge: *Anisakis simplex*; carré jaune: *Anisakis pegreffii*; carré vert: *Anisakis brevispiculata*; carré bleu: *Anisakis paggiae*; carré violet: *Anisakis physeteris*; carré orange: *Anisakis typica*; carré rose: *Anisakis ziphidarum*; carré noir: *Anisakis* sp; carré gris: *Anisakis* ND.

Un numéro correspond à une espèce de poisson : 1: merlan (*Merlangius merlangus*), 2 : merlu (*Merluccius merluccius*), 3 : anchois (*Engraulis encrasicolus*), 4: cabillaud (*Gadus morhua*), 5: sardine (*Sardina pilchardus*), 6 : hareng (*Clupea harengus*), 7: églefin (*Melanogrammus aeglefinus*), 8: maquereau commun (*Scomber scombrus*), 9: baudroie (*Lophius piscatorius*), 10: bar (*Dicentrarchus labrax*), 11: sole (*Sole solea*), 12: lingue bleue (*Molva dypterygia*), 13: lieu noir (*Pollachius virens*), 14: saumon atlantique (*Salmo salar*), 15: lingue franche (*Molva molva*), 16: cardine franche (*Lepidorhombus whiffiagonis*), 17 : maquereau espagnol (*Scomber japonicus*) et 18 : plie (*Pleuronectes platessa*).

Les espèces de poisson prélevées dans différentes zones : 27 : océan Atlantique Nord-Est (1, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15), 27.II.b : Spitzberg et île aux Ours (14), 27.IV.a : mer du Nord-nord (7, 13), 27.IV.b : mer du Nord centrale (1, 4, 6, 11), 27.IV.c : mer du Nord-sud (1, 2, 4, 6, 8), 27.V.b : eaux Féringiennes (12), 27.VI : Rockall, côte nord-ouest de l'Écosse et nord de l'Irlande; la côte nord-ouest de l'Écosse et le nord de l'Irlande sont aussi appelés Ouest Ecosse (9), 27.VI.a : côte nord-ouest de l'Écosse et Irlande du Nord ou Ouest Ecosse (15), 27.VII.d : Manche Est (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 18), 27.VII.f : Canal de Bristol (7, 9), 27.VII.g : mer Celtique-nord (2, 4, 7, 9, 15), 27.VII.h : mer Celtique-sud (1, 2, 4, 7, 9, 13, 16), 27.VII.j : Sud-ouest de l'Irlande - est (2, 4, 7, 9), 27.VIII.a : golfe de Gascogne - nord (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10), 27.VIII.b : golfe de Gascogne - central (1,2,3,5,8, 9,10), 27.VIII.c : golfe de Gascogne - sud (2, 3), 27.VIII.d : golfe de Gascogne - large (2, 7, 9), 37.1.2 : golfe du Lion (2, 3, 5, 8, 10, 17) .

### 3. Les facteurs influençant l'intensité du parasitisme chez l'hôte paraténique

L'hôte paraténique héberge les formes larvaires sans développement dans l'hôte. Il favorise leur dispersion et permet leur accumulation (Site *Fish-parasites*). Les hôtes paraténiques d'*Anisakis simplex* sont des poissons ou des céphalopodes (cf partie I.3). Nous allons décrire les facteurs qui pourraient influencer la contamination chez les poissons :

#### L'espèce de poisson

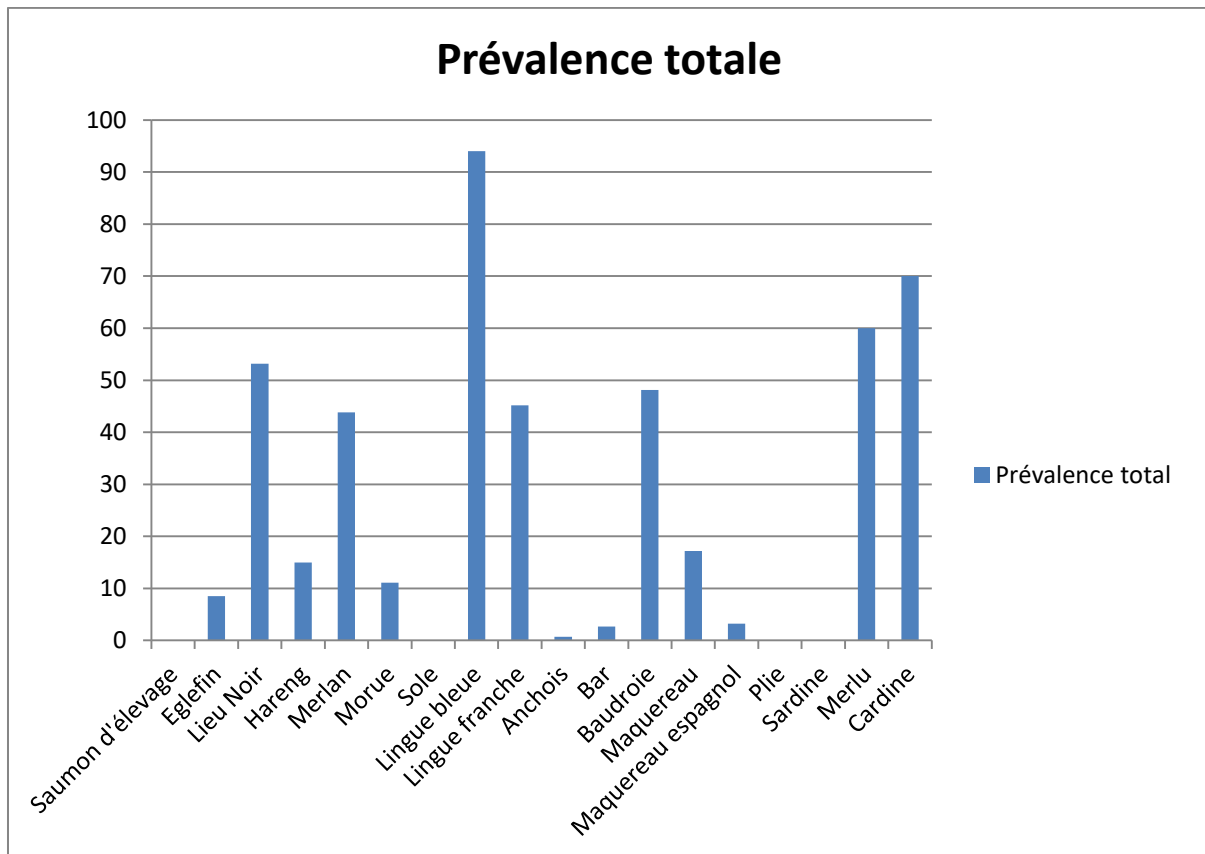


Figure 13 : Prévalence totale d'*Anisakis* dans les filets en fonction des 18 espèces de poissons présentes dans les différentes zones de pêches d'après les données de l'étude *Fish-parasites* de l'annexe 1.

L'infestation par *Anisakis* est prédominante chez certaines espèces. Les principales espèces fortement parasitées dans les filets sont (figure 13) : la baudroie (*Lophius piscatorius*), le merlu (*Merluccius merluccius*), la cardine franche (*Lepidorhombus whiffiagonis*), la morue (*Gadus morhua*), le merlan (*Merlangius merlangus*), la lingue bleue (*Molva dypterygia*), la lingue franche (*Molva molva*) et le lieu noir (*Pollachius virens*). D'un point de vue de santé publique, ce sont des espèces nécessitant une surveillance élevée. Il y a cependant une surestimation du parasitisme car les filets ont été analysés avec les flancs, qui sont les parties du filet le plus souvent parasité et fréquemment éliminés avant la commercialisation.

Les espèces non parasitées dans les filets étaient : la plie (*Pleuronectes platessa*), la sardine (*Sardina pilchardus*), la sole (*Solea solea*) et le saumon d'élevage (*Salmo salar*).

## **La localisation géographique**

Selon les données de l'annexe 1 de l'étude *Fish-parasites*, l'infestation est très variable d'une zone à l'autre pour un même poisson. Par exemple, pour le hareng (*Clupea harengus*) provenant de la mer du Nord (27.V), les filets des 22 harengs de la division mer du Nord centrale (27.IV.b) n'étaient pas infectés. En revanche, les sept harengs de la zone mer du Nord-Sud (27.IV.c) étaient parasités à  $14,29 \pm 13,23\%$ . Dans une sous zone proche, Manche Est (27.VII.d), les 31 harengs étaient parasités à  $27,81 \pm 7,86\%$  dans les filets.

Ces variations peuvent certainement s'expliquer par des facteurs biologiques comme par exemple la présence de mammifères marins, leur degré d'infestation, ou la présence d'hôtes intermédiaires (Cohen, 2004).

## **La taille et le poids du poisson**

Plusieurs études montrent une colinéarité entre la taille et le poids du poisson (Abattouy *et al.*, 2011; Cremonte et Sardella, 1997; Gutiérrez-Galindo *et al.*, 2010; Seesao, 2015) et l'augmentation de l'intensité d'infestation.

## **Le poisson d'élevage**

L'ensemble des études réalisées sur le saumon d'élevage élevé en mer dans des filets montre une absence de larves d'Anisakidae (Inoue *et al.*, 2000; Lunestad, 2003). Le régime alimentaire du poisson d'élevage est pratiqué via l'emploi d'aliments commerciaux sous forme de granulés (en partie à base de poissons) et distribués à satiété. L'examen de 560 tubes digestifs de saumon d'élevage au Japon ne présente aucuns crustacés, céphalopodes ou poissons (Inoue *et al.*, 2000).

L'Agence Française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa, 2007) considère la probabilité d'infestation des poissons d'élevage comme « nulle à négligeable » dans la mesure où l'élevage est pratiqué dans des conditions d'alimentation strictement maîtrisées (registre des matières premières, pièces justificatives, *etc*).

## **Matière grasse**

La forte teneur en lipides des muscles des poissons serait favorable à l'installation des Anisakidae. Pour Smith (1983), les Anisakidae migreraient vers les muscles et surtout vers les flancs à cause d'une plus haute teneur en matières grasses dans ces parties.

Dans l'étude *Fish-parasites*, les poissons maigres représentaient 61% de l'échantillonnage total, le reste était composé de 14% de poissons semi-gras et 25% de poissons gras. Cependant, dans cette étude la plupart des sept espèces les plus contaminées étaient des poissons maigres (lingue bleue, lingue franche, cabillaud, merlan, merlu et baudroie).

## La saison

La saisonnalité a été reconnue comme influençant la distribution des parasites par certains auteurs :

Lorsque l'eau est plus chaude, il y a une augmentation de l'activité des poissons, qui se nourrissent plus et ont une plus forte croissance. En conséquence, la probabilité d'accumuler des parasites est accrue (Farjallah *et al.*, 2006).

Le réchauffement climatique actuel modifie l'environnement marin, et peut aboutir à une augmentation du temps pendant lequel des œufs d'Anisakidae peuvent persister et éclore, et à une augmentation de la période pendant laquelle les larves nouvellement écloses restent viables. En conséquence, il peut y avoir une augmentation de la distribution des Anisakidae. Le réchauffement pourrait modifier la composition en nématodes parasites des animaux marins, en raison des changements dans les habitudes alimentaires: l'augmentation de la température des océans ainsi que toute réduction localisée de la salinité peuvent provoquer des modifications dans la composition d'espèces pélagiques et benthiques d'invertébrés, qui sont les premiers hôtes des larves d'Anisakidae, avant l'infestation des poissons et céphalopodes (Rokicki, 2009).

Dans l'étude *Fish-parasites* la variable saison était très corrélée à l'espèce du poisson ainsi qu'à la taille. Son effet significatif n'a pu être différencié avec les autres variables et donc cette variable n'a pas été utilisée pour étudier la prévalence des Anisakidae dans les filets.



### III. L'anisakiose humaine

La dénomination a été codifiée, les terminologies suivantes sont employées:

L'**anisakidose** correspond à une maladie provoquée par l'un des membres de la famille des Anisakidae. L'anisakidose est due le plus souvent à la présence dans l'organisme d'une larve du troisième stade d'*Anisakis simplex*, plus rarement d'autres Anisakidae. Les nématodes appartenant aux genres *Pseudoterranova spp.*, *Hysterothylacium spp.* et *Contracaecum spp.* ne seront pas décrits dans cette thèse. Les cas humains impliquant l'espèce *Pseudoterranova decipiens* sont moins fréquents (Dupouy-Camet, 2014). Les larves d'*Hysterothylacium spp.* meurent à plus de 30°C (Huang et Bussieras, 1988) et sont donc peu dangereuses pour l'homme. Le pouvoir pathogène de *Contracaecum spp.* est peu décrit dans la littérature (Nasagawa, 2012).

Afin de différencier les infections causées par les vers des différents genres d'Anisakidae, le terme **anisakiose** est utilisé pour les infections provoquées par *Anisakis spp.* (Ishikura, 2003), le terme **Pseudoterranovose** est appliqué pour des infections causées par *Pseudoterranova spp.* (Margolis, 1977).

L'**anisakiose** correspond à une maladie causée par une des espèces appartenant au genre *Anisakis spp.* La majorité des cas d'anisakiose sont dus à l'espèce *Anisakis simplex* (Ishikura et al., 1993). Cette pathologie relativement nouvelle intéresse le gastro-entérologue, le chirurgien et l'allergologue (Nicolas et al. 2000).

Les larves sont incapables d'achever leur cycle évolutif chez l'Homme. Dans la majorité des cas, les vers sont simplement éliminés avec les matières fécales sans aucune manifestation clinique. Mais les larves peuvent tenter de pénétrer dans la paroi du tractus digestif provoquant des manifestations gastriques ou intestinales souvent aiguës. Les larves d'*Anisakis simplex* contiennent de puissants allergènes, pouvant parfois provoquer des réactions allergiques d'intensité variées, allant de l'urticaire au choc anaphylactique (cf partie II).

L'Homme constitue une impasse parasitaire. Il s'infecte accidentellement en consommant du poisson cru ou insuffisamment cuit ou conservé dans des préparations à faible teneur en sel ou en acide acétique.

Voici quelques exemples de préparations culinaires pouvant être à risque de transmission: Les poissons crus, peu cuits, fumés, marinés (Europe, Amérique, Asie); les sushis et sashimis (Japon); le hareng (Hollande); le ceviche (Amérique du Sud); les sardines grillées et les harengs marinés (France); le gravlax (Scandinavie); les anchois vinaigrés (Espagne); la

boutargue (préparation à base d'œufs de poisson séché ou fumé), *etc.* Ces habitudes culinaires favorisent la transmission de l'anisakiose.

Enfin, les restrictions économiques ont fait que les poissons ne sont plus vidés immédiatement après la pêche mais stockés en chambre froide, permettant aux larves de quitter les viscères pour se réfugier dans la chair (Bourée, 2014).

## 1. Epidémiologie de l'anisakiose humaine

### *Prévalence dans le monde*

Il y a environ 20 000 cas humains d'Anisakidose rapportés dans le monde. **Le Japon** est le pays le plus touché avec près de 2000 cas recensés par les médecins chaque année (Kagei et *al.*, 1995). En **Europe**, les pays où l'Anisakidose est communément rapportée sont l'Espagne, la Norvège, les Pays-Bas, l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Italie. L'incidence exacte est difficile à connaître, mais semble être en moyenne **de moins de 20 cas par pays et par an** et 500 cas rapportés en Europe à ce jour (Site *Fish-parasites*).

Aux Etats-Unis, lorsque les "bars de sushi" sont devenus populaires au milieu des années 1970, des cas d'Anisakidose apparurent et on estime que moins de 10 cas sont rapportés annuellement (Anses, 2011).

Depuis une vingtaine d'années, le nombre de cas rapportés en Nouvelle Zélande, au Canada, au Brésil, au Chili et en Egypte augmente (Site *Fish-parasites*).

Par ailleurs, des cas d'**allergie** à *Anisakis simplex* (anisakiose allergique) sont décrits régulièrement, notamment en Espagne, avec des signes de gravité variable mais requérant dans 50% des cas un traitement d'urgence (Audicana et *al.*, 2002). En Espagne, 12,4% de la population de Madrid possède des IgE spécifiques dirigées contre *Anisakis simplex* (consommation de *boquerones* - anchois frais au vinaigre - à Madrid) (Puente et *al.*, 2008).

## En France

Une enquête rétrospective a été réalisée en France de 2010 à 2014 pour étudier l'incidence de l'Anisakidose. Cette enquête a consisté en un recueil des cas auprès de tous les laboratoires hospitalo-universitaires de parasitologie-mycologie de France (réseau Anofel<sup>4</sup>). Elle a été complétée par une analyse des données du Réseau national d'Allergovigilance (RAV) et des données du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI) qui est une base nationale de données hospitalières provenant de tous les hôpitaux, publics et privés français.

Les résultats ont été les suivants (figure 14), **trente-sept cas ont pu être répertoriés par les laboratoires de parasitologie** (Dupouy-Camet et *al.*, 2016):

- Six cas certains avec mise en évidence du ver dans un prélèvement digestif.
- Treize cas possibles définis par des douleurs abdominales après consommation de poisson cru et une recherche positive de précipitines anti-*Anisakis*.
- Dix-huit cas d'anisakidose allergique définie par des manifestations allergiques aiguës après consommation de poisson et associées à la présence d'IgE anti-*Anisakis*.

Les cas d'Anisakidose allergique se caractérisaient par diverses manifestations cutanées (prurit, urticaire, œdème des lèvres ou du visage) ou par un malaise général et parfois par un choc anaphylactique.

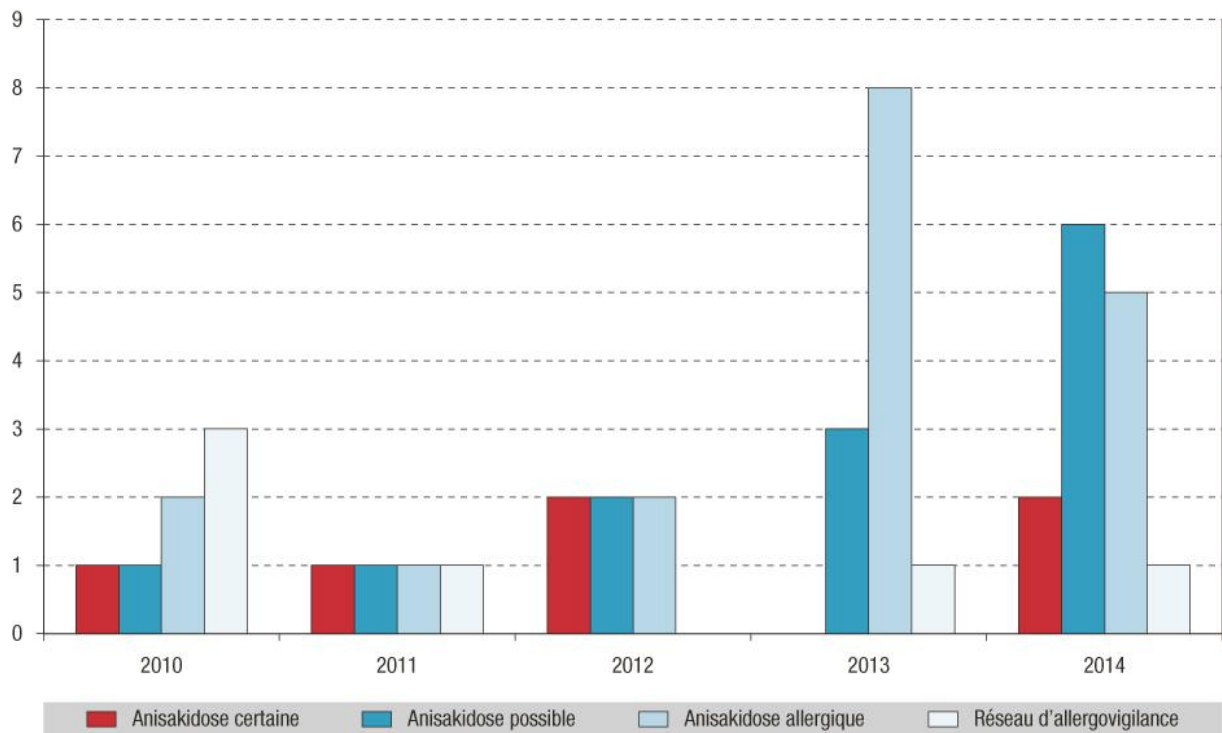
Les cas certains d'Anisakidose ont été traités par extirpation des larves lors de la fibroscopie et/ou par des cures d'albendazole. Les cas suspects ont parfois été traités par albendazole. Les cas d'Anisakidose allergique ont bénéficié d'antihistaminiques et de corticoïdes locaux et par voie générale.

En plus des 18 cas d'allergies rapportés par les laboratoires de parasitologie, 6 cas supplémentaires d'allergie sévère aux Anisakidae ont été rapportés au RAV sur cette même période (figure 14) : quatre patients ont présenté une urticaire dont 3 avec des signes de choc anaphylactique. Cinq patients ont été traités par corticoïdes et 1 par adrénaline. Tous les patients présentaient des IgE dirigées contre les *Anisakis*, et 1 seul sur les 6 avait une co-sensibilisation au poisson (merlu).

L'analyse des données du PMSI a permis d'identifier 43 patients hospitalisés avec un diagnostic d'Anisakidose. Les résultats étant anonymes, il est impossible de savoir si le PMSI incluait les cas notifiés par le RAV ou le réseau Anofel.

---

<sup>4</sup> Le Réseau Anofel (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie) est fonctionnel depuis 2006 en France. Ses principales missions portent sur le diagnostic et l'épidémiologie de la cryptosporidiose humaine (protozoaire intestinal responsable d'épidémies de gastro-entérites).



**Figure 14 : Nombre de cas d'Anisakidose (certains, possibles ou allergiques) identifiés au sein du réseau Anofel et nombre de cas d'anaphylaxie grave dus aux Anisakidae repérés dans le réseau d'allergovigilance (RAV) en France métropolitaine entre 2010 et 2014 (Dupouy-Camet et al., 2016).**

Par rapport à des études antérieures, Hubert et coll. avaient évalué l'incidence des cas d'anisakidose entre le 1er janvier 1985 et le 30 septembre 1987, en interrogeant l'ensemble des laboratoires hospitalo-universitaires de France métropolitaine, cette étude avait mis en évidence 21 cas humains. Avec les données provenant de cette étude, un rapport de l'InVS estimait en 2003 l'incidence à 8 cas par an en France (Invs, 2003).

**Cette enquête rétrospective menée de 2010 à 2014 objective une diminution des anisakidoses, mais montre que le potentiel allergisant des Anisakidae est en émergence.** De plus, de nombreuses études menées au Japon et en Espagne signalent une association entre l'allergie aux *Anisakis* et urticaire ou autres manifestations allergiques type angioœdème (Kasuya et al., 1990; Audicana et al., 1995; Fernández de Corres et al., 1996, Montoro et al., 1997; etc).

L'enquête de Dupouy-Camet et *al.* (2016) présente cependant certaines limites :

- l'existence probable de cas asymptomatiques ne débouchant pas sur une consultation : ingestion des larves éliminées dans les selles sans symptomatologie apparente.
- le diagnostic de certitude ne pouvant être apporté que par l'observation de la larve, ce qui limite ces diagnostics aux services pratiquant des fibroscopies et aux services de parasitologie.
- la controverse quant à la détection d'IgE spécifiques à *Anisakis simplex* : des réactivités croisées existent entre l'allergène Ani s 3 (tropomyosine) des Anisakidae et les acariens, les blattes, les crustacés et les mollusques. La détection d'IgE dirigées contre une fraction antigénique très spécifique (Ani s 1) n'est disponible que dans le multi-test ImmunoCAP® ISAC mais son coût est élevé.

## 2. Formes cliniques de la maladie

### *Formes digestives aiguës*

#### **Anisakiose gastrique**

Les symptômes de l'anisakiose gastrique sont précoces, survenant dans les 12 premières heures (3 à 6 heures en règle générale) après le repas infestant. Survient une épigastralgie pseudo-ulcéreuse, violente, voire récidivante, typiquement accompagnée de vomissements, nausées et de diarrhée, parfois d'urticaire (Muraoka et *al.*, 1996). Certains cas peuvent être confondus avec des ulcères, cancers, ou polypes de l'estomac (Huang et Bussiéras, 1988). Les figures 15 et 16 montrent la présence d'une larve d'*Anisakis* dans la paroi de l'estomac, le tableau clinique est aigu, hyperalgique et peut durer plusieurs jours.

#### **Anisakiose intestinale**

L'intestin est touché dans 30% des anisakioses, souvent au niveau de l'iléon. Une douleur abdominale aiguë apparaît de façon retardée, 1 à 5 jours après l'ingestion de poisson cru. Son siège est situé plus bas, évoquant toutes les urgences chirurgicales intestinales fébriles ou non, à type d'occlusion, perforation avec péritonite, appendicite ou hémorragie digestive. Les localisations gastriques prédominent au Japon, alors qu'en Europe, les localisations intestinales sont les plus fréquentes (Nicolas et *al.*, 1998).

### *Formes digestives chroniques*

En l'absence de diagnostic rapide, la maladie devient chronique. La plupart des cas sont difficiles à diagnostiquer du fait de la discrétion des symptômes. Le granulome du tube digestif se forme. Il provoque des troubles du transit, un tableau subocclusif, plus souvent

une douleur abdominale sourde et non spécifique qui peut persister de quelques mois à plusieurs années (Nicolas et *al.*, 1998).

### *Caractère histologique des formes digestives*

L'étude histologique de la pièce opératoire montre en général une infiltration massive par des polynucléaires éosinophiles, dans la muqueuse, la sous-muqueuse, ou la séreuse. Au centre du granulome on retrouve parfois le parasite ou ses débris, ou un foyer de nécrose.

D'après les chercheurs japonais, il y a 5 types de lésions dans l'anisakiose (Huang et Bussieras, 1988) :

- 1) Réaction de type corps étranger : fréquente dans l'anisakiose gastrique.
- 2) La réaction « phlegmoneuse » (type Arthus) peut être fréquemment observée dans les cas d'anisakiose intestinale.
- 3) Lésion de type abcès possible dans les cas chroniques.
- 4) « Abcès-granulome » lors d'évolution de durée supérieure à 6 mois.
- 5) Granulome dans les lésions les plus anciennes; ce type correspond au remplacement total de l'abcès par un tissu granulomateux, avec infiltration éosinophilique. On ne retrouve que des débris larvaires.

### *Formes allergiques*

L'anisakiose allergique sera développée dans la deuxième partie de thèse. Les allergies à *Anisakis simplex* sont certainement sous-estimées. Dans la majorité des cas, les manifestations sont aiguës: il s'agit d'urticaire aiguë, d'angio-œdème de la face ou de choc anaphylactique. Une atteinte digestive avec vomissements, douleurs abdominales, diarrhée est fréquemment associée mais n'est pas constante. Les atteintes respiratoires sont plus rares. Ces manifestations surviennent chez des malades souvent non atopiques, dans un délai de quelques minutes à 6 heures après l'ingestion de poissons parasités (Daschner et *al.*, 2000; Daschner et *al.*, 1998; Audicana et *al.*, 2000).

Le terrain de survenue est différent des allergies alimentaires classiques : il s'agit de malades relativement plus âgés et sans antécédent atopique. Ces épisodes peuvent parfois être itératifs (Audicana et *al.*, 1995). L'allergie alimentaire à un poisson peut le plus souvent être éliminée: les malades ont pu remanger la même espèce de poisson sans récurrence. La thermostabilité des antigènes d'*Anisakis simplex* rend la réaction possible avec un poisson cru ou cuit (Pecquet et *al.*, 2002). Parfois la réaction allergique peut devenir chronique: urticaire, rhinite, conjonctivite, eczéma ou asthme (Nicolas et *al.*, 1998).

### *Localisations ectopiques*

Exceptionnellement, elles peuvent intéresser la cavité abdominale, le mésentère et l'épiploon, l'œsophage, le pancréas, la vésicule biliaire, le tissu sous-cutané, le ganglion lymphatique, les ovaires, et même la paroi du pharynx. Le côlon et le rectum sont très rarement touchés car cette partie du tube digestif est trop distale. L'atteinte pleurale a été rapportée à deux reprises (Nicolas et *al.*, 1998).

### **3. Diagnostic et traitement**

Il existe donc un large spectre de symptômes cliniques qui exigent un diagnostic soigneux.

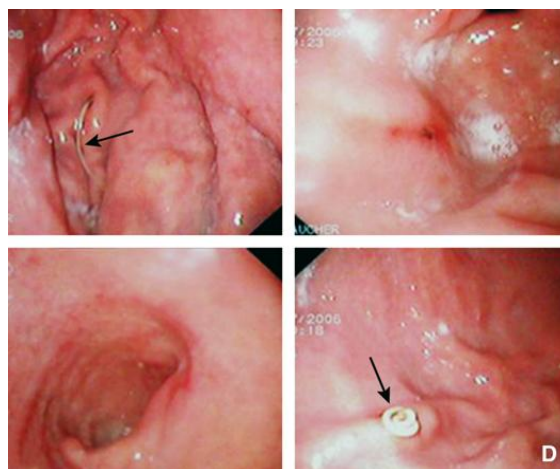
#### *Anamnèse*

Une enquête sur les habitudes alimentaires permet de savoir si le patient consomme habituellement du poisson cru ou cuit, et s'il a ressenti une douleur épigastrique après un repas de poisson. Toute épigastralgie aiguë doit faire préciser l'ingestion récente de poisson cru, surtout en présence de manifestations allergiques.

#### *La gastroscopie ou endoscopie*



**Figure 15 : Visualisation par gastroscopie d'une larve d'*Anisakis simplex* dans la muqueuse gastrique (Nicolas et *al.*, 1998).**



**Figure 16 : Images endoscopiques montrant une larve d'*Anisakis* (flèches) pénétrant la paroi gastrique avec réaction inflammatoire étendue de la muqueuse (Ropion-Michaux et *al.*, 2011).**

Dans les cas favorables de localisation haute, la gastroscopie réalisée en urgence visualise la larve pénétrant dans la paroi gastrique. Son extraction à la pince fait rapidement disparaître les troubles. À défaut, l'endoscopiste peut retrouver un œdème avec ou sans érosion de la muqueuse (86%), une gastrite hémorragique, parfois une lésion polypoïde ou franchement tumorale (43%). Ces lésions prédominent à la grande courbure de l'estomac. L'échoendoscopie précoce révèle un épaississement de la paroi gastrique. Elle apporte des éléments de diagnostic différentiel lorsque la larve n'est pas mise en évidence, avec la maladie de Ménétrier, un cancer gastrique ou un lymphome (Nicolas et *al.*, 1998).

Par contre le diagnostic de l'anisakiose intestinale est difficile car les symptômes prêtent à confusion avec divers symptômes abdominaux (entérite, appendicite, *etc*). Le diagnostic n'est souvent confirmé qu'après un examen histologique pratiqué à la suite d'une laparotomie.

### *Les méthodes immunologiques*

Les méthodes immunologiques sont utiles lorsque la larve n'est pas visualisable et pour le diagnostic des allergies aux antigènes d'*Anisakis simplex*. Ces méthodes seront détaillées dans la partie II de la thèse.

### *Traitement*

Le traitement de l'anisakiose aiguë gastrique, s'effectue en même temps que le diagnostic par l'extirpation endoscopique de la larve à la pince. Dans les cas chroniques, l'intervention chirurgicale permet l'exérèse du granulome digestif.

Des études *in vitro* suggèrent l'intérêt de l'albendazole à 500 mg/j pendant 3 jours dans les cas où les larves ne peuvent être enlevées par manœuvre endoscopique. L'albendazole est un antihelminthique de la famille des benzimidazolés particulièrement actif contre les nématodes du tube digestif. Il agit sur les parasites aussi bien à l'état larvaire qu'adulte et est également ovocide pour les ascaris et les trichocéphales. L'action principale de cette classe de médicament réside en une inhibition de l'assemblage des microtubules en se fixant à la  $\beta$ -tubuline qui entraîne une immobilisation puis une mort lente des parasites sensibles (Cinquetti et *al.*, 2013).

L'anisakiose allergique est traitée par l'administration d'antihistaminiques et de corticoïdes (figure 17) :

Les antihistaminiques bloquent les récepteurs à l'histamine H1 par antagonisme spécifique et compétitif. Ils ne s'opposent pas aux réactions antigène-anticorps, ni à la libération d'histamine. Ils sont utilisés en première intention dans le traitement de nombreuses



manifestations allergiques cutanées (urticaire) ou muqueuses (rhinite allergique, conjonctivite, etc). Ils ne sont pas efficaces dans l’asthme. Les antihistaminiques par voie orale sont classés, en fonction de leurs effets indésirables, en médicaments de première génération (“classiques” ou “sédatifs”) et en médicaments de deuxième génération (“nouveaux” ou “non sédatifs”), mieux tolérés. Les antihistaminiques non sédatifs, non anticholinergiques restent particulièrement indiqués dans le traitement symptomatique des rhinites et conjonctivites allergiques périodiques, ainsi que dans le traitement des dermatoses allergiques ou prurigineuses. Ils n’entraînent généralement pas de sédation en raison de leur faible diffusion vers le système nerveux central (mais l’effet sédatif dépend de la sensibilité individuelle, et des précautions doivent être prises en cas de première administration), ni d’effets indésirables anticholinergiques. Ils ne nécessitent qu’une seule prise par jour, la plupart ne provoquent pas, à la posologie habituelle, d’allongement de l’espace QT.

Les corticoïdes par voie orale (prednisone Cortancyl®; prednisolone Solupred®, Hydrocortancyl®; méthylprednisolone Medrol®; bêtaméthasone Celestène®) sont indiqués en cas de réactions allergiques sévères comme l’œdème de Quincke, l’urticaire géante, des états allergiques sévères (rhinite ou asthme allergique) ou le choc anaphylactique, à dose élevée et en complément de l’adrénaline. Une corticothérapie de courte durée, de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone en une prise matinale, pendant moins de 10 jours, autorise l’arrêt brutal et ne nécessite pas de surveillance particulière (Berthélémy, 2011).

Familles	1re génération	2e génération
Alkylamines	Chlorphéniramine (Polaramine®) ☒	–
Pipérazines	–	Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) Lévocétirizine (Xyzall®)
Pipéridines	Kétotifène (Zaditen®)	Féxofénadine (Telfast®) Loratadine (Clarityne®) Desloratadine (Aérius®) Mizolastine (Mistaline®, Mizollen®) Ebastine (Kestin®) Rupatadine (Wystamm®)
Autres		Bilastine (Inorial®, Bilaska®)

Figure 17 : Antihistaminiques anti-H1 commercialisés en France (Soria et Francès, 2014).

## 4. Prophylaxie

La réglementation Européenne permet de définir un cadre permettant de maîtriser le risque lié à la présence d'*Anisakis* (CE 852/2004, CE 853/2004, CE 854/2004, CE 2074/2005, CE 1276/2011) (Site Alim Agri).

Une première mesure permet de réduire le risque de parasitose : **l'éviscération pratiquée dès que possible** après la capture des poissons permet de limiter la migration des larves dans la chair et par conséquent la présence d'allergènes.

Une seconde mesure consiste en des **contrôles visuels** permettant de s'assurer de l'absence de contamination, qui s'applique à toutes les étapes de la filière, quels que soient le poisson et son mode de préparation. Chaque opérateur doit s'assurer que le produit final ne contiendra pas de parasites visibles à l'œil nu après avoir procédé au tri du lot et à la préparation du poisson (parage, filetage). Ces contrôles peuvent être utilisés pour les poissons à chair claire mais sont insuffisants pour éliminer tous les parasites.

Exemples des méthodes utilisées en industrie alimentaire et permettant la détection des larves d'Anisakidae dans les poissons:

### *Le contrôle visuel*

Ce moyen permet d'avoir un contrôle visuel sur le poisson en entier donc assez précocement dans la chaîne de production (lors de l'éviscération par exemple). Mais les résultats sont très variables en fonction des espèces de parasite et de poisson. Dans le cas des Anisakidae, la larve L3 selon le genre est plus ou moins sombre et plus ou moins grosse. La localisation du parasite au niveau musculaire est plus ou moins profonde selon l'espèce de poisson: par exemple chez le merlu, le grondin ou le sébaste la localisation de la larve L3 est en profondeur dans le tissu ce qui rend la détection à l'œil nu difficile.

### *Le parage et filetage*

Permet d'éliminer différentes parties plus ou moins étendues du filet de poisson. Si l'on considère la répartition probabiliste des parasites dans le filet, le parage au niveau D (figure 18) semble être le plus efficace pour s'affranchir du plus grand nombre de parasites mais cette découpe génère également une perte économique importante pour l'industriel.

### *Le mirage*

Est une opération consistant à observer les filets de poisson au-dessus d'une table en verre dépoli éclairée par dessous pour déceler les parasites et autres défauts par transparence (FAO/OMS 2011). Le mirage des filets doit être effectué sans peau, par un personnel

compétent, dans un emplacement approprié qui optimise les effets d'éclairage. La table de mirage (figures 19 et 20) doit être nettoyée fréquemment pendant l'opération afin de minimiser l'activité microbienne des surfaces de contact et le dessèchement des résidus de poisson dû à la chaleur dégagée par la lampe (FAO/OMS 2011).

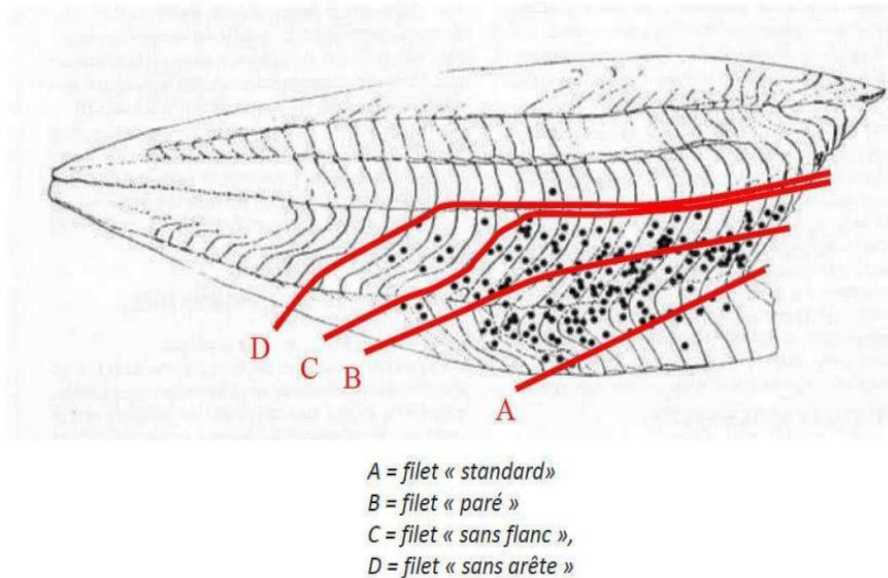


Figure 18 : Technique de parage d'un filet, les points noirs représentent la distribution théorique des kystes d'Anisakidae (Angot et Brasseur, 1995).



Figures 19 et 20 : Tables de mirage (Site *arbor-technologies*).

Une troisième mesure prophylactique concerne les produits de la pêche dont le mode de consommation ne permet pas de garantir l'absence de parasites viables: il convient d'appliquer **un traitement par congélation assainissant** (pendant un minimum de 24 heures à une température inférieure ou égale à  $-20^{\circ}\text{C}$  au cœur du produit ou pendant un minimum de 15 heures à une température inférieure ou égale à  $-35^{\circ}\text{C}$  au cœur du produit). Ainsi tous les produits à base de poissons vendus en l'état non transformés (cuisson insuffisante) ou avec traitement insuffisant (sushis, marinades, carpaccios, tartares, etc.) **doivent être préparés à partir de poissons ayant subi ledit traitement**. Cette mesure s'applique à tous les restaurateurs et autres fabricants de tels produits, sauf dans le cas très particulier où il est démontré que le poisson est exempt de parasites ce qui est le cas de certains poissons d'élevage (ex : saumon) dont l'alimentation est parfaitement maîtrisée.

## Des recommandations pour le consommateur

Lors de la vente du produit destiné à être consommé cru ou insuffisamment cuit, le professionnel doit être en mesure d'indiquer au consommateur final quelles sont les espèces les mieux adaptées : poissons provenant de filières où l'alimentation est maîtrisée (ex : poissons d'élevage).

Pour les produits ne présentant pas suffisamment de garanties, il est recommandé :

- d'éviscérer le poisson le plus tôt possible.
- traiter le poisson par un assainissement à froid (-20°C) : 7 jours dans un congélateur domestique peut être considéré comme suffisant pour tuer les larves d'*Anisakis*.
- cuire le produit à cœur : 1 minute minimum à 60°C à cœur ou pour une cuisson au micro-onde, 1 minute minimum à 70°C à cœur. La durée de cuisson étant dépendante de l'épaisseur, il est important de s'assurer que la chair ne soit pas rosée à l'arête.
- Le fumage du poisson doit s'effectuer à chaud : à une température égale ou supérieure à 60°C.
- le marinage et le salage sont des procédés traditionnels de conservation à risques de contamination. Certains protocoles de préparation utilisant ces méthodes existent et sont détaillées par les organismes tels que l'Afssa, l'AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición), MAPAQ (Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, Canada) et le CEVPM (Centre d'expérimentation et de valorisation des produits de la mer).

Les larves d'*Anisakis spp.* sont résistantes à certaines méthodes de conservation :

- 10 min au sel sec (Boireau, 2002)
- 24 h en saumure saturée et 8 jours en solution à 33 % (Boireau, 2002).
- 51 jours dans du vinaigre (Augry, 2012).

Toutes ces mesures préventives permettent dans certaines conditions de tuer les larves mais n'ont pas d'effets sur les réactions allergiques des consommateurs car les antigènes d'*Anisakis simplex* sont thermostables.

## ANISAKIOSE ALLERGIQUE A *ANISAKIS SIMPLEX*

### I. Généralités sur les mécanismes immunologiques et les symptômes de l'allergie à *Anisakis simplex*

#### 1. La réponse immunitaire aux helminthes

En 10 000 ans, l'espèce humaine et les helminthes ont toujours été en contact rapprochés ce qui, selon certains chercheurs aurait permis la sélection de certains traits antigéniques permettant dans une certaine mesure la cohabitation du parasite avec l'espèce humaine (Goncalves et *al.*, 2003).

Avant les années 1930, l'infection de l'homme par les helminthes était un phénomène mondial. Aujourd'hui, elle est toujours rencontrée, surtout chez les enfants vivant dans les pays en voie de développement (Crompton et *al.*, 1999). A contrario, l'assainissement des eaux usées, l'amélioration des conditions d'élevage des animaux et le contrôle sanitaire des industries alimentaires ont permis l'éradication du cycle des helminthes dans les pays développés.

Dans leur majorité, les helminthes induisent chez l'homme une réponse immunitaire de type Th2, avec la sécrétion des cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) et la production d'IgE. Les helminthes auraient la capacité d'inhiber la réponse Th1 et d'éviter une hyper-activation de la voie Th2. Cette capacité a été utilisée dans certains contextes de pathologies auto-immunes comme la maladie de Crohn comme « thérapie immunomodulatrice » (Lacotte et *al.*, 2008; Summers et *al.*, 2003).

Les helminthes auraient intérêt au développement de cette réponse Th2. Par exemple, une étude chez des souris infectées par *Schistosoma mansoni* émet l'hypothèse que la réaction immunitaire entraînant la formation de granulomes autour des œufs aurait une influence positive sur leur excrétion en favorisant le passage de la lumière des vaisseaux sanguins vers les tissus (Doenhoff et *al.*, 1986). Cependant, cet effet bénéfique du système immunitaire sur le cycle du parasite nécessite d'être approfondis.

Le système immunitaire ne cesse d'évoluer pour nous défendre contre tous les agents pathogènes comme les microorganismes (les virus, les bactéries, les champignons et les parasites protistes) et les macroorganismes (les helminthes et les ectoparasites). Cependant, le système immunitaire utilisera un mécanisme de défense différent pour ces deux types de pathogènes.

En fonctionnant de façon optimale, le système immunitaire oscille entre l'immunité innée et l'immunité adaptative ce qui permet une réponse la plus adéquate possible. Pourtant, il existe des pathogènes ayant développé des mécanismes d'évasion ne permettant pas au

système immunitaire de supprimer le pathogène et il entrera alors dans un mécanisme de minimisation des dégâts permettant d'éviter un développement trop important de la pathologie (Laclotte et *al.*, 2008).

La première exposition à un helminthe va entraîner une réponse inflammatoire avec l'activation de cellules effectrices comme les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ainsi qu'un changement du débit sanguin et de la perméabilité des vaisseaux au lieu de l'infection. Ces mécanismes peuvent être initiés grâce à la dégranulation non spécifique des mastocytes et l'activation du complément.

Dans un modèle murin, on peut associer une infection par helminthe avec plusieurs effecteurs du système immunitaire comme la prolifération des mastocytes, l'hyperplasie des cellules caliciformes, une synthèse élevée des IgE totales, la production d'IgE et d'IgG1 spécifiques ou encore l'activation des macrophages grâce à la réponse immunitaire adaptative (Meeusen et Balic, 2000; Finkelman et *al.*, 2004).

Une réponse inflammatoire non spécifique est minime chez l'hôte naturel du parasite mais elle est renforcée lors d'une impasse parasitaire (Meeusen et Balic, 2000). *Anisakis simplex* et *Ancylostoma caninum*, qui ont la capacité de provoquer une entérite à éosinophiles lors d'une infection primaire, sont des exemples de parasites pour lesquels l'Homme est une impasse parasitaire (Gomez et *al.*, 1998).

Les modèles expérimentaux ont démontré qu'il existait des mécanismes effecteurs différents entre les Helminthes ainsi qu'entre les différents stades larvaires des Anisakidae permettant la destruction ou l'expulsion des nématodes (Meeusen et Balic, 2000; Finkelman et *al.*, 2004 ; Else et Finkelman, 1998). Par exemple, les éosinophiles auraient un rôle dans la destruction des larves parasitaires mais pas dans l'expulsion des vers adultes, sauf chez les hôtes non naturels (Meeusen et Balic, 2000; Harris et Gause, 2011). En effet, en libérant des médiateurs comme l'éosinophile peroxydase et la *Major Basic Protein* (MBP), les éosinophiles ont la capacité d'endommager et même de tuer les larves d'helminthes (Specht et *al.*, 2006). Le mécanisme rencontré est certainement une cytotoxicité dépendante des anticorps, il est possible que les anticorps spécifique favorisent la libération par les éosinophiles de médiateurs facilitant la destruction des larves. La production d'IgE est notamment liée à l'immunité adaptative en réponse à l'infection helminthique (Nieuwenhuizen, 2016).

L'expulsion du parasite adulte de l'intestin nécessite des effecteurs différents comme les mastocytes et certaines cellules non hématopoïétiques comme les cellules musculaires lisses, les cellules caliciformes et les cellules épithéliales. Ces mécanismes effecteurs sont organisés par les cytokines de la voie Th2 et vont rendre l'environnement intestinal insoutenable pour la survie des parasites adultes (Meeusen et Balic, 2000; Else et Finkelman, 1998). Lorsque les larves des helminthes migrent au niveau des poumons ou de la peau des

réponses effectrices similaires peuvent être initiées au niveau de ces sites (Negrao-Correa et Teixeira, 2006).

Les fortes réponses immunopathologiques observées dans les allergies ne se produisent généralement pas pendant l'infection parasitaire, bien que dans les deux cas il y ait une réponse Th2, avec la production d'IgE et d'éosinophiles.

Alors que les symptômes allergiques ne sont pas systématiquement retrouvés dans les infections helminthiques, ils sont plus souvent rencontrés dans les infections zoonotiques comme dans l'anisakiose. Une des explications pourrait être que les réactions allergiques lors de l'infection par *Anisakis simplex* serait le nombre faible de larves auxquelles les patients sont exposés et l'homme étant une impasse parasitaire, il n'y a pas eu d'adaptation mutuelle lors de l'évolution (Daschner et al., 2000).

Cette réponse allergique dépend aussi de l'équilibre établi entre l'immunité innée et adaptative (Mangan et al., 2004). Il a été suggéré qu'il existe une corrélation entre la quantité de lésions tissulaires induites par un helminthe qui est aussi lui-même corrélé par la charge parasitaire et sa capacité à induire des réponses immunitaires (Allen et al., 2011).

Dans un modèle d'infection expérimentale, les rats infectés par un nombre élevé de larves d'*Anisakis* ont développé des réponses IgE plus faibles que ceux infectés avec une faible quantité de larves, suggérant que la charge parasitaire élevée entraîne une réponse immunitaire plus faible (Nieuwenhuizen, 2016; Amano et al., 1995).

Depuis quelques temps, des analogies entre l'allergie et la réponse immunitaire parasitaire, notamment chez les helminthes ont été remarqué. En opposition avec la plupart des autres affections inflammatoires et infectieuses, les allergies et les helminthes entraînent l'activation puissante de la voie Th2 associées à la sécrétion de cytokines telles que l'IL4, l'IL5 et l'IL13, une mastocytose, une éosinophilie et la commutation de classe d'anticorps pour produire des IgE. Cette classe d'anticorps qui est habituellement quantitativement rare et étroitement contrôlée est fortement élevée dans les infections par les helminthes (mais modérée dans l'anisakiose).

Il a déjà été vérifié que l'IgE, ses récepteurs et les réponses cellulaires distinctives n'ont pas évolué pour prendre en charge des molécules inoffensives comme le pollen, les acariens ou les squames d'animaux. Mais comme le suppose la communauté scientifique, la voie des IgE a évolué pour contrer certains parasites (vers et arthropodes) qui sont trop volumineux pour être pris en charge par un mécanisme de phagocytose et que l'allergie est une réponse antiparasitaire entraînant des effets délétère chez les personnes hypersensibles. Les symptômes retrouvés lors de réponses allergiques comme la rhinoconjonctivite, la toux, les démangeaisons en réponse à la libération d'histamine sont toutes des réponses permettant de déloger, de piéger ou d'éliminer ces parasites de la peau ou des muqueuses, par exemple par grattage.

## 2. Les phénomènes d'hypersensibilité

Selon Gell et Combs on peut envisager pour ce qui concerne les parasitoses, trois types essentiels d'hypersensibilité:

### *L'hypersensibilité immédiate de type I*

L'hypersensibilité de type I correspond à l'ensemble des maladies induites par la présence d'IgE spécifiques d'un allergène. Après une phase de sensibilisation, les symptômes apparaissent très rapidement suite à l'exposition de l'allergène, en règle générale entre 10 et 30 minutes.

La plupart des maladies allergiques appartiennent au type I et sont retrouvées dans la clinique de l'allergie à *Anisakis simplex* :

C'est le cas de certaines pathologies respiratoires comme les **rhinites allergiques**, les **conjonctivites allergiques** ou l'**asthme allergique**, certaines maladies cutanées comme l'**eczéma**, l'**urticaire** ou la **dermatite atopique**, certaines maladies locales (**œdème de Quincke**) ou encore le **choc anaphylactique** (Johanet et al., 2007; Berthélémy, 2011). Quand ces symptômes sont associés à des troubles digestifs on parle d'anisakiose gastro-allergique ou le mécanisme d'HS type I a aussi été démontré (Daschner et al., 2000; Kasuya et al., 1990; Kasuya et al., 1992; Urban et al., 1992).

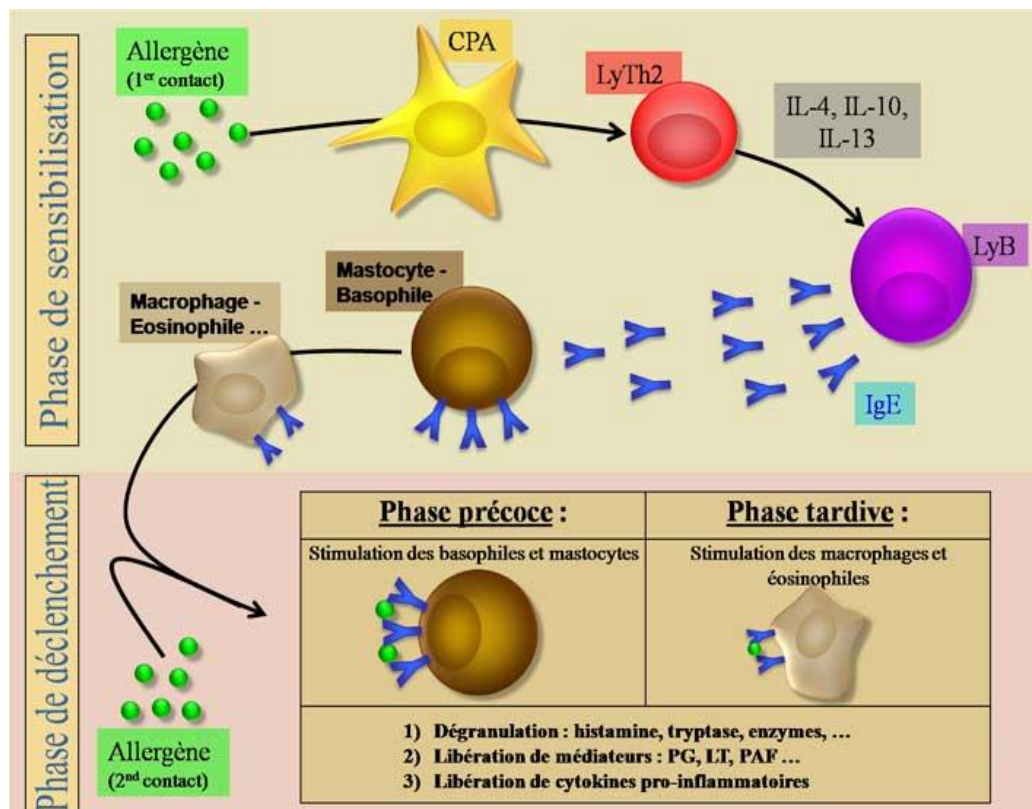


Figure 21 : Schéma général de l'hypersensibilité de type I (Nedelec, Site Memobio).



Le mécanisme de la réaction allergique se déroule en deux étapes (figure 21):

Dans un premier temps, survient la phase de sensibilisation: l'antigène pénètre dans l'organisme et entraîne la production d'IgE, qui peuvent rester jusqu'à 48h dans la circulation générale. Ces anticorps persistent plus longtemps lorsqu'ils se fixent sur les récepteurs FcεRI des cellules (mastocytes, basophiles et éosinophiles) par leur fragment constant. Cette première étape est cliniquement muette.

Dans un second temps, lorsque l'allergène est réintroduit, la réaction allergique se déclenche, l'antigène se fixe aux IgE présents sur les cellules, déclenchant :

- Une agrégation des IgE en surface de la cellule.
- Une activation de la cellule et une dégranulation avec libération de médiateurs préformés (histamine, protéases) et néoformés (leucotriène, thromboxane, *Platelet Activated Factor(PAF)*) (figure 22). Ces médiateurs sont responsables de la phase précoce de la maladie: libération rapide d'amines vasoactives et contraction des fibres musculaires lisses.
- Une sécrétion de cytokines. Le TNF et l'IL-4 produits par les mastocytes, favorisent l'inflammation et le recrutement des leucocytes. L'IL-5 produite par les mastocytes et les LT CD4<sup>+</sup>TH2, active les éosinophiles. L'IL-4 et l'IL-13, produites par les LT CD4<sup>+</sup>TH2, stimulent la commutation des lymphocytes B en cellules productrices d'IgE.

Les cytokines sont responsables de la phase retardée: recrutement de leucocytes et réaction inflammatoire persistante grâce à la réponse mémoire (LBm et LTCD4<sup>+</sup>m).

<b>Médiateurs préformés présents dans des granules</b>	
Histamine	Bronchoconstriction, sécrétion de mucus, vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire
Tryptase	Protéolyse
Kininogénase	Kinines et vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, oedème
<i>ECF-A : Tetrapeptides of the eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis</i>	chimiotactisme des éosinophiles et neutrophiles
<b>Médiateurs nouvellement formés</b>	
Leucotriène B4	Chimiotactisme des basophiles
Leucotriènes C4, D4	Mêmes effets que l'histamine mais 1000 x plus puissants
Prostaglandines D2	Oedème et douleur
<i>PAF</i>	Agrégation des plaquettes et sécrétion d'héparine

**Figure 22 : Médiateurs pharmacologiques de l'hypersensibilité immédiate (Ghaffar et Hudrisier, 2014).**

Les tests diagnostiques de l'hypersensibilité immédiate (prick-tests, mesure des IgE totales et spécifiques) seront développés dans le chapitre III pour mieux comprendre les tests diagnostiques de l'anisakiose.

### *L'hypersensibilité immédiate de type III*

La réaction de type III peut débuter 3 à 10 heures après l'exposition à l'antigène et survenir dès le premier contact avec l'antigène.

Elle est provoquée par le dépôt d'agrégats d'Ag-Ac appelés complexes immuns (CI). Ces CI peuvent induire des lésions aux sites de leur formation ou à distance. Ils impliquent surtout des immunoglobulines de la classe des IgG, mais l'IgM peut aussi être impliquée.

L'antigène est soluble et il peut être:

- Infectieux (infections bactériennes, virales ou parasitaires). Dépôt des CI dans les organes infectés.
- Inhalé (pneumopathie d'hypersensibilité) avec dépôt des CI dans les poumons.
- Endogène, auto-antigènes (pathologies auto-immunes: polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé). Dépôt des CI dans les reins, articulations, peau et artères, etc.

Mécanisme de l'HS type III (figure 23):

L'Ag et l'Ac forment un CI qui active le complément. Il s'ensuit une libération active d'amines vasoactives qui entraîne une rétractation de la cellule endothéliale et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les modifications de la paroi endothéliale permettent aux CI de se déposer dans la paroi des vaisseaux. Cette localisation tissulaire, entre les cellules endothéliales, rend difficile leur phagocytose. Les CI se fixent aussi sur les RfC des plaquettes et entraînent leur agrégation. La lésion contient principalement des neutrophiles et des dépôts de complexes immuns et de complément. Les macrophages infiltrant les tissus dans les étapes ultérieures peuvent être impliqués dans le processus de guérison. Le maintien de l'Ag conduit au développement de maladies chroniques à complexes immuns.

## HYPERSENSIBILITE DE TYPE III

### Complexes Immuns IgG en excès

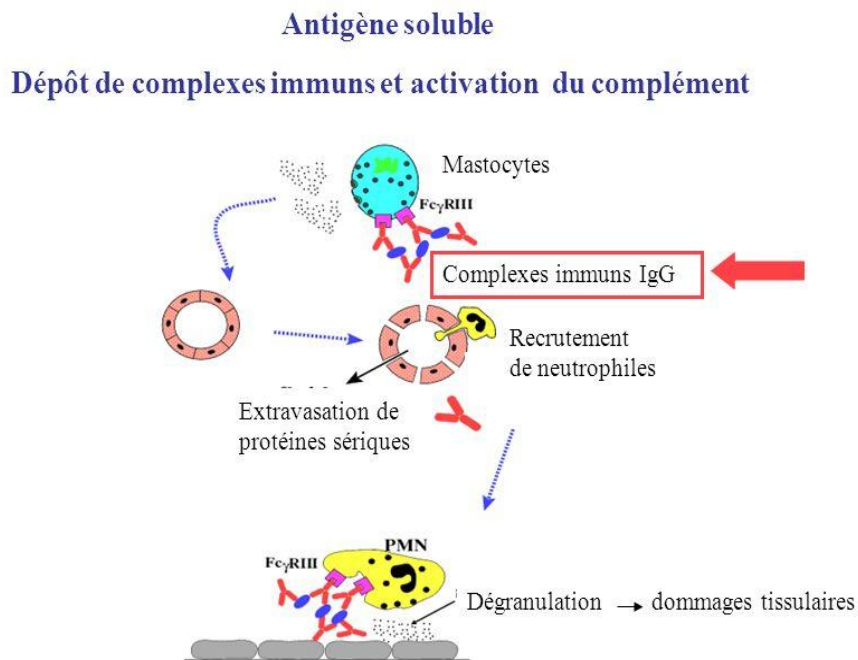


Figure 23: L'hypersensibilité de type III (Lefrançois, 2016).

Les mécanismes immunologiques de l'urticaire chronique (une des manifestations cliniques de l'anisakiose allergique) peuvent associer l'HS de type III et l'HS de type I (Staumont-Sallé et *al.*, 2003 ; Nosbaum et *al.*, 2014).

Des cas d'arthralgies sont rarement signalés chez des patients présentant une hypersensibilité à *Anisakis simplex* (Cuende et *al.*, 1998). Cependant, une observation rhumatismale a aussi été rapportée par Fabresse (1984) à type de polyarthrite symétrique chez un patient ayant une hyperéosinophilie sanguine, une élévation des IgE et des complexes immuns circulants. Ces cas évoquent la possibilité d'une association des HS de type I et III lors d'une infection à *Anisakis simplex*.

Exploration de l'hypersensibilité de type III:

- Le diagnostic repose sur l'examen des biopsies de tissus par microscopie de fluorescence visant à détecter les dépôts d'immunoglobulines et le complément.
- Le dosage du complément pour visualiser sa consommation.
- La détection des CI circulants.

## *L'hypersensibilité retardée ou de type IV*

Elle ne fait pas appel aux anticorps mais à des cellules lymphomonocytaires dont on distingue deux grands types: l'hypersensibilité retardée cytotoxique et l'hypersensibilité retardée tuberculique. L'hypersensibilité retardée cytotoxique est liée à la cytotoxicité des lymphocytes T pour les cellules de l'organisme victimes directes ou indirectes des cytokines et/ou des molécules cytotoxiques qu'ils sécrètent. C'est pourquoi elle est dite à médiation cellulaire. L'hypersensibilité retardée de type tuberculique est importante en pathologie allergique. Elle correspond au mécanisme fondamental des eczémas de contact. C'est aussi une des composantes de la dermatite atopique avec la réaction d'hypersensibilité immédiate.

En pratique, les techniques d'exploration de l'hypersensibilité de type IV sont limitées :

Son exploration repose surtout sur la réalisation de tests cutanés à lecture retardée, du type patch-tests. Le classique test de prolifération lymphocytaire témoigne simplement de la présence de cellules capables de proliférer en présence de l'Ag sans pour autant démontrer leur implication dans des manifestations, même à dominante cellulaire (Rancé et al, 2002).

Des cas associant HS de type I (dermatite de contact aux protéines) et HS de type IV (dermatite de contact allergique) ont été rapportés pour l'anisakiose (Conde-Salazar et al., 2002; Ventura et al., 2008).

### 3. Les symptômes de l'allergie à *Anisakis simplex*

*Anisakis simplex* peut causer des formes digestives aiguës ou chroniques d'anisakiose lors de l'ingestion de la larve L3. Ces symptômes ont été décrits dans la partie I de la thèse, il s'agit de l'anisakiose gastrique et intestinale.

Depuis que Kasuya et *al.* ont découverts le potentiel allergisant de la larve chez des patients ayant consommés du maquereau et atteints d'urticaires dans les années 90; les réactions allergiques induites par *Anisakis simplex* ont commencé à être rapportées dans la littérature, en particulier au Japon et en Espagne (figure 24).

Malades avec urticaire aiguë A ou chronique C	Sexe		Age moyen années	Avec tests IgE spécifiques Anisakis	Avec tests cutanés spécifiques Anisakis	Tests IgE spécifiques au poisson	Angioœdème associé	Publications (Références)
	F	H						
11 C*	5	6	37	NP	11	1		Kasuya et <i>al.</i> , 1990
10 C	3	7	44	10	10	1	1	Audicana et <i>al.</i> , 1995
11 C	6	5	46	11	11	0	9	Arduso et <i>al.</i> , 1996
28 A	17	11	49	28	28	0	28	Fernández de Corres et <i>al.</i> , 1996
8 A	NP	NP	53	8	8	0		Del Pozo et <i>al.</i> , 1997
23 A	16	9	39	19	16	1 (saumon)		Montoro et <i>al.</i> , 1997
3 C	2	1	48	3	3	0	1	Rosel et <i>al.</i> , 1998
18 A	9	9	41	18	18	NP	6	Mendizabal-Basagoiti, 1999
11 C	7	4	49	11	11	0		Gracia-Bara et <i>al.</i> , 2001
T=123	65	52	M.44		T=116	T=3/105		

**Figure 24 : Publications rapportant l'association de l'urticaire avec *Anisakis simplex* au Japon et en Espagne (Petithory, 2008). \* Japon, les autres références viennent d'Espagne. NP : Non Précisé; T = Total; M = Moyenne ; F = Femme; H = Homme.**

La manifestation clinique la plus fréquente d'une allergie à *Anisakis* est une **urticaire** avec ou sans **angio-œdème** et parfois, l'apparition d'un **choc anaphylactique** (Moreno-Ancillo et *al.*, 1997) (figures 24, 25 et 26). Dans les différentes études évoquant les symptômes allergiques, les IgE dirigées contre *Anisakis spp.* ont été mesurées, celles-ci étaient augmentées mais l'intensité n'était pas toujours corrélée à la gravité des réactions allergiques. De même l'éosinophilie souvent augmentée lors d'une infection à nématodes était dans la plupart des cas modérée, et même rarement augmentée.

### *Précisions sur les caractéristiques cliniques de l'allergie :*

L'urticaire est une affection très fréquente, puisque 12 à 20% de la population présente au moins un épisode d'urticaire au cours de son existence (Soter et *al.*, 1991). La prévalence de l'urticaire chronique est estimée de 0.5 à 5% dans la population (Bernstein, 2014).

**L'urticaire superficielle ou l'urticaire aiguë** correspond à une éruption de papules prurigineuses mobiles et fugaces (chaque lésion durant moins de 24h), typiquement décrites comme des lésions ortiées par référence aux urticaires survenant au contact de cette plante (Amsler et Aractingi, 2013).

**L'urticaire profonde ou angio-œdème ou œdème de Quincke** se manifeste par un œdème localisé ou plus diffus d'importance variable de la peau ou des muqueuses. Il est en général non prurigineux, les patients se plaignant surtout d'une tension cutanée. Cette urticaire profonde peut s'associer aux plaques d'urticaires superficielles ou survenir de façon isolée (Amsler et Aractingi, 2013).

**L'urticaire chronique** correspond à la présence quotidienne de plaques d'urticaire et/ou d'angio-œdèmes pendant plus de 6 semaines (Soria et Francès, 2014). De nombreux parasites ont été impliqués dans la survenue d'urticaires chroniques (la fasciolose, l'ankylostomose, l'anguillulose, l'ascaridiose, l'oxyurose, la filariose, la toxocarose, la schistosomose, la trichinose). Leur responsabilité est à évoquer en cas de voyages en pays d'endémie, de troubles digestifs ou d'éosinophilie. Cependant, nous avons vu précédemment que ces éléments sont inconstants dans les urticaires provoqués par *Anisakis spp* (Staumont-Sallé et *al.*, 2003).

**L'anaphylaxie** est la manifestation allergique la plus grave causée par *Anisakis simplex*. Elle débute souvent par des signes cutanés, urticaire et/ou angio-œdème. Puis, apparaissent rapidement des signes généraux (malaise), respiratoires (dyspnée, bronchospasme) et cardiovasculaires (hypotension, tachycardie). C'est une urgence médicale qui requiert des gestes immédiats. Le traitement d'urgence fait appel à l'adrénaline par voie intramusculaire, puis au remplissage vasculaire et à l'oxygénothérapie. Les causes sont multiples, mais dominées par les allergies alimentaires et les piqûres d'hyménoptères (Rancé et *al.*, 2002).

Exemples d'études sur les caractéristiques des symptômes fréquents de l'anisakiose allergique :

Dans les trois premiers exemples, l'HS de type I a été démontrée par une réaction positive au test cutané et une détection spécifique d'IgE anti-*Anisakis*. La sensibilisation aux protéines de poisson a été exclue.

- Audicana et al. ont signalé les manifestations cliniques des allergies attribuables à *Anisakis simplex* pour 67 cas en Espagne: une urticaire avec angio-œdème a été observée chez tous les patients, des symptômes gastro-intestinaux<sup>5</sup> se sont produits chez 40% des patients et un choc anaphylactique a été observé chez 12% d'entre eux. Dans l'ensemble, 88% des patients ont exprimé une augmentation des taux sériques d'IgE (Audicana et al., 2000).
- Moreno et al. avaient également décrits les symptômes d'hypersensibilité immédiate chez 23 patients (figure 25): urticaire avec angio-œdème (18/23 patients révélant un pourcentage de 78%), anaphylaxie (5/23 cas soit 22% des patients) et des symptômes gastriques associés ou non aux réactions allergiques (3/23 seulement soit 13% des cas) (Moreno et al., 1997).

Age	Sexe	Symptômes	Alimentation	Test cutanés produits de la mer	Tests cutanés <i>Anisakis</i>	IgE <i>Anisakis</i>	IgE <i>Ascaris</i> †	IgE Totales KU/L	Atopie	Eosinophiles/mm3
44	m	U/Ae	CF/CSH	-	+	C4/31,3 KU/L	C0	94	Non	109
62	m	U/Ae	RF/CF	-	+	C4/47,4 KU/L	C2	742	Non	200
55	m	U/Ae	RF/CF	-	+	C5/86.0 KU/L	C3	449	Non	232
45	f	U/Ae	CF	-	+	C3/5.46 KU/L	C0	135	Non	390
32	f	U/Gastr	CSH	-	-	C3/11.4 KU/L	C0	410	Yes	158
65	f	Ae	RF/CF	-	-	C2/1.69 KU/L	C0	1007	Non	203
49	f	U/Gastr	RF/CF	-	+	C6/>100 KU/L	C4	7200	Non	220
18	f	U	RF	-	+	C3/6.64 KU/L	C0	282	Yes	188
59	f	U	CF	-	+	C5/50.3 KU/L	C2	429	Yes	202
20	m	U/Ae	CSH	-	+	C3/7.97 KU/L	C1	113	Yes	162
38	m	ANPHX	RF/CF	-	+	C6/>100 KU/L	C4	606	Non	180
25	m	U/Ae	CF/CSH	-	+	C4/29.8 KU/L	C0	117	Non	88
60	f	ANPHX	CF	-	+	C5/67.0 KU/L	C2	200	Non	190
49	f	U	RF	-	-	C1/0.55 KU/L	C0	13	Non	10
68	m	Ae	CF	-	+	C3/13.7 KU/L	C0	98	Non	91
28	f	U/Ae	RF	-	+	C3/8.54 KU/L	C0	80	Yes	210
47	f	ANPHX	CF	-	+	C3/10.4 KU/L	C0	234	Yes	531
29	f	U/Ae	CF	-	+	C5/63.8 KU/L	C2	723	Non	630
72	m	Ae	CSH	-	+	C3/13.2 KU/L	C0	190	Non	290
51	m	U/Ae	CF	-	+	C3/16.2 KU/L	C0	166	Non	320
62	f	U/Ae	RF	-	+	C3/14.3 KU/L	C1	306	Non	300
52	f	ANPHX	RF	-	+	C4/46.3 KU/L	C2	233	Non	100
47	f	ANPHX/Gastr	RF	-	+	C2/3.20 KU/L	C0	14	Non	250

**Figure 25: manifestations allergiques chez 23 patients en Espagne après consommation de poisson (Moreno et al., 1997). U: urticaire, Ae: angioedème, ANPHX: anaphylaxie, Gastr: symptômes gastriques, CF: « cooked fish » poisson cuit, RF: « raw fish » poisson cru, and CSH: « cooked shellfish » fruits de mer. † C0 0.35 KU/L, C1 0.35– 0.70 KU/L, C2 0.70 –3.5 KU/L, C3 3.5–17.5 KU/L, C4 17.5–50 KU/L, C5 50 –100 KU/L, and C6 100 KU/L. ‡ Chez ces patients, les poissons cuits CF avaient été préalablement congelés trois jours. Les poissons cuits étaient le saumon, le merlu, le rouget et la sardine. Les poissons crus étaient des anchois au vinaigre.**

<sup>5</sup> L'association de symptômes intestinaux et de l'allergie est aussi nommée Anisakiose gastro-allergique.

Dans une étude clinique récente menée en Corée chez 10 patients atteints d'anisakiose allergique (figure 26). Le symptôme allergique le plus courant présenté était l'urticaire. Ce symptôme s'est développé chez 100% des patients et est devenue chronique pour 40% d'entre eux. Les symptômes gastriques n'étaient pas toujours associés à l'urticaire (seulement 30% des patients). Enfin l'anaphylaxie s'est produite chez trois patients (30%) (Choi et *al.*, 2009).

Pt	Sex	Age (y)	Allergic symptoms	Fish Ingested	Atopy	Associated allergic disease	TEC (/mm <sup>2</sup> )	ECP (IU/mL)	Total IgE (IU/mL)	Specific IgE to <i>Anisakis</i> (kU/L)
1	M	22	URT, ANA	Conger	-	FA	100	58.7	453	92.4
2	F	52	URT	Flatfish, tuna	+	-	345	NC	302	2.29
3	M	52	URT, AP	Conger, flatfish	+	FA	300	NC	3,607	>100
4	F	57	URT, ANA	Squid	+	FA, AR, CU	100	200	296	8.72
5	M	45	URT, AP	Squid	+	-	0	NC	360	0.86
6	F	42	URT, AP	Flatfish	+	-	2,100	85.9	1,800	>100
7	M	70	URT	Squid	+	AR, CU	200	2.2	489	0.45
8	M	43	URT	Conger, flatfish	+	CU	120	18.5	475	1.11
9	M	47	URT	Conger	+	-	3,800	200	1,673	17.90
10	F	71	URT, ANA	Whelk	+	CU	30	NC	NC	1.49

Figure 26 : Caractéristiques cliniques et résultats obtenus chez les 10 patients atteints d'allergie à *Anisakis* en Corée (Choi et *al.*, 2009). Pt, patient; M, « *male* » homme; F, « *female* » femme; URT, « *urticaria* » urticaire; ANA, « *anaphylaxis* » anaphylaxie; AP, « *abdominal pain* » douleur abdominale; +, présent; -, absent; FA, « *food allergy* » allergie alimentaire; AR, « *allergic rhinitis* » rhinite allergique; CU, « *chronic urticaria* » urticaire chronique; TEC, « *total eosinophil count* » nombre total d'éosinophile; ECP, *Eosinophilic Cationic Protein*; NC, « *not checked* » non vérifié.

- *Anisakis simplex* peut être la cause d'allergies professionnelles, l'exposition s'effectue par voies cutanée, orale, ou inhalée avec la larve du parasite provoquant des symptômes tels que: conjonctivite, asthme, urticaire, angio-œdème ou allergie de contact aux protéines (HS type I) et des **dermatites de contact allergique (HS type IV)**. Ces pathologies ont été mises en évidence lors d'une étude effectuée par Nieuwenhuizen et *al.* chez 578 employés de 2 entreprises de transformation de poisson en Afrique du Sud (Nieuwenhuizen et *al.*, 2006).
- Une étude a révélé qu'il est possible de faire des réactions allergiques après avoir mangé de la viande de poulet. Cette situation s'est produite chez 8 patients sensibilisés à *Anisakis simplex*. En effet l'alimentation des poulets avec de la farine de poisson qui a été contaminée par ce nématode peut être à l'origine de cette observation (Armentia et *al.*, 2006).



## Quelques chiffres sur l'allergie à *Anisakis simplex*

- **Au Japon**

Au Japon, une étude de prévalence menée en 1994 sur un large groupe de patients (34 400) atteints d'allergies alimentaires ou d'urticaire a révélé que 29,8% des patients sont positifs lors de la recherche d'IgE anti-*Anisakis simplex*, 33% présentent une dermatite atopique, 75% une urticaire et 10% sont asymptomatiques (Kimura et *al.*, 1999). Dans le même pays, une autre étude de prévalence sur la sensibilisation et l'allergie à *Anisakis simplex* dans un groupe de 150 patients atteints d'urticaire, d'angio-œdème ou d'anaphylaxie contre un groupe témoin (donneurs de sang sains, non atopiques) a indiqué que la prévalence de la sensibilisation à *Anisakis simplex* était de 26% dans le groupe de patients atteints d'urticaire aiguë et de 12,6% dans le groupe des donneurs de sang (Audicana et *al.*, 2002).

- **En Espagne**

D'après une étude de Del Pozo (1997) dans le Pays-Basque (Nord de l'Espagne), la prévalence de l'allergie à *Anisakis simplex* est de 22% chez les patients présentant une urticaire ou un angio-œdème. En Espagne, la prévalence de la sensibilisation à *Anisakis simplex* est inégale et varie de 5 à 56% en fonction de l'origine géographique du patient (Valls et *al.*, 2003 d'après Fernández de Corres et *al.*, 2001). Elle est plus élevée dans le centre et au Nord-est de la péninsule, et est peu répandue dans le Sud et le Sud-est de l'Espagne. Chez tous les patients participant à une consultation d'allergologie à l'hôpital de Madrid, la sensibilisation aux antigènes d'*Anisakis simplex* prouvée par des tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques, était respectivement de 16 et 21.8% (Valls et *al.*, 2003).

Plus de 50% des patients allergiques à *Anisakis simplex* nécessitent une prise en charge d'urgence et 8% une hospitalisation (choc sévère, arrêt respiratoire ou angio-œdème persistant (Audicana et *al.*, 2002).

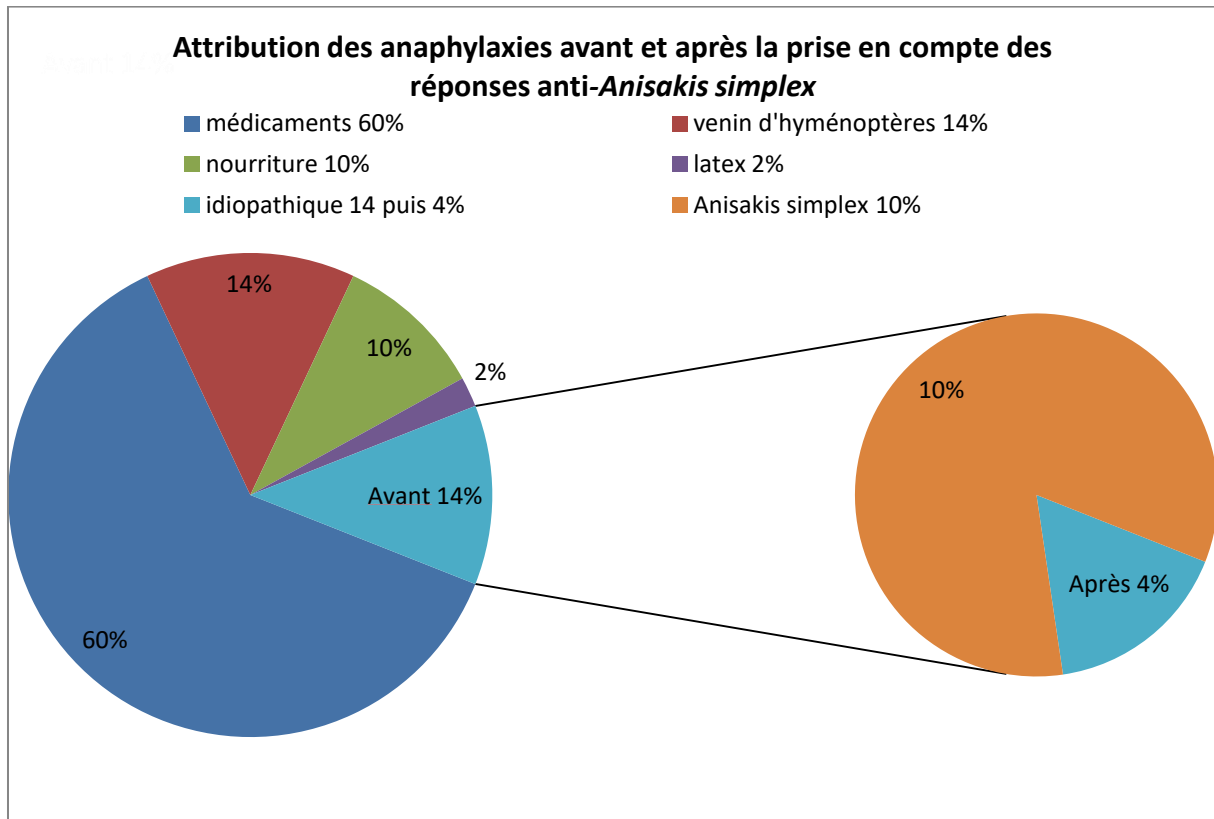
Une enquête réalisée entre 1994 et 1999 sur 625 patients adultes atteints d'anaphylaxie dans un hôpital du Pays-Basque (figure 27) a révélé que les causes idiopathiques des anaphylaxies sont passées de 14% à 4% lorsque le parasite *Anisakis simplex* est considéré pour le dépistage (Données provenant de la thèse de du docteur Audicana, 2002). Dans cette région du Nord de l'Espagne, 10% des chocs anaphylactiques sont causés par des réactions allergiques à *Anisakis simplex* diagnostiqués auparavant comme idiopathiques. Son incidence est similaire à celle de toutes les allergies alimentaires combinées (10%) et de l'allergie au venin d'hyménoptères (14%) (figure 27).

Ces données chiffrées très élevées sur l'allergie peuvent être expliquées par:

- Un niveau élevé d'infestation parasitaire chez les poissons consommés dans certaines régions d'Espagne.

- Des réactions croisées avec d'autres nématodes (*Ascaris*, *Toxocara*).
- des anticorps non cliniquement liés dirigés contre les allergènes sensibles donnant des résultats de test positifs non spécifiques.

L'ensemble de ces conditions rendent impossible de déterminer la prévalence réelle des réactions allergiques dus à la sensibilisation par *Anisakis simplex* (Buendia, 1997).



**Figure 27: Attributions de l'anaphylaxie avant et après la prise en compte des réponses anti-*Anisakis simplex*** (Audicana, Thèse 2002). Les causes idiopathiques sont passées de 14 à 4%. L'échantillon se composait de patients adultes provenant du département de l'allergie de l'hôpital Santiago Apóstol (Vitoria-Gasteiz, Pays-Basque, Nord de l'Espagne). Les cas d'anaphylaxie (n = 625) ont été revus pendant six années consécutives (1994 à 1999). Les causes allergiques de ces cas étaient les suivants: médicament (n = 389), venin d'hyménoptères (n = 88), nourriture (n = 67), parasites (n = 62), idiopathique (n = 32) et latex (n = 12).

- **En France**

En France 37 cas d'anisakiose avaient été répertoriés entre 2010 et 2014, dont 18 cas d'allergie. Six cas supplémentaires d'allergie sévère aux Anisakidae ont été rapportés au Réseau d'allergovigilance (RAV) sur cette même période (Dupouy-Camet, 2016 ; confère III.1. de la première partie de thèse). Cette étude a montré que les cas d'anisakiose allergiques sont en émergence en France par rapport aux études précédentes.

## II. Spécificité des antigènes d'*Anisakis simplex* et implication des facteurs génétiques dans la pathogénie

### 1. Les antigènes d'*Anisakis simplex*

On appelle **antigène** une substance capable d'induire une réaction immunologique spécifique comportant, notamment, la production d'anticorps. Un allergène est un antigène capable de provoquer une réponse immunologique particulière du fait de la nature des anticorps spécifiques de l'allergie, les IgE. Les allergènes sont surtout des protéines. L'allergène est considéré comme majeur ou mineur selon que le taux de sensibilisation vis-à-vis de la substance allergisante est supérieur ou inférieur à 50%.

Les allergènes d'*Anisakis simplex* reconnus comme majeurs sont : Ani s 1, Ani s 2, Ani s 7 et Ani s 12. Ani s 5 est un allergène mineur bien qu'il soit reconnu chez 49 % des patients.

Dans le cas de l'anisakiose humaine, le patient peut être exposé à trois grandes catégories de profil antigéniques : les antigènes excrétés/secrétés (E/S), les antigènes somatiques et cuticulaires ou les antigènes de surface (figure 28) (Valls et *al.*, 2005):

- **Les antigènes excrétés/secrétés (E/S).** Ils sont spécifiques des larves de stade 3 et 4 uniquement. Ces antigènes sont synthétisés en deux endroits : dans le ventricule œsophagien et dans les cellules sécrétrices du tractus digestif. Ce sont surtout des enzymes histolytiques ayant pour but de faciliter le passage du parasite dans la muqueuse gastrique. Ces antigènes peuvent provoquer une dégranulation des mastocytes. Ils sont nommés et numérotés comme suit : Ani s 1, Ani s 4, Ani s 5, Ani s 6, Ani s 7, Ani s 8 et Ani s 9.
- **Les antigènes somatiques.** Ces antigènes correspondent à des protéines impliquées dans la contraction musculaire. Ce sont les antigènes Ani s 2 et Ani s 3.
- **Les antigènes de surface.** Ce sont des molécules exprimées sur la cuticule du parasite. Ils sont donc exprimés lors des périodes de mue comme lors de l'évolution de la larve de stade 3 en larve de stade 4. Ils sont probablement responsables des allergies d'origine alimentaire car ils peuvent être présents dans la nourriture. Ils sont identiques à ceux d'autres nématodes. Ces antigènes pourraient jouer un rôle dans les processus chroniques comme les granulomes.

### Thermostabilité des antigènes d'*Anisakis simplex*

En 1986 Desowitz signale une thermostabilité avec résistance à l'ébullition d'une fraction métabolique d'*Anisakis* de bas poids moléculaire (Desowitz, 1986). Kasuya en 1990 montre que les larves d'*Anisakis simplex* présentes dans le poisson cuit sensibilisent les malades et que l'antigène responsable est non digestible et stable à la chaleur (Kasuya et al., 1990). Une autre étude montre que les manifestations allergiques, en particulier l'urticaire, apparaissent après l'ingestion de poisson parasité par *Anisakis simplex* bouilli pendant cinq, quinze ou trente minutes (García et al, 1996) : l'allergène en cause, résiste donc à la cuisson et en particulier à l'ébullition prolongée.

Parmi les allergènes thermostables d'*Anisakis simplex* on peut citer: Ani s 1, Ani s 3, Ani s 4, Ani s 5, Ani s 6 et Ani s 8.

Nom	Poids moléculaire (kDa)	type d'allergène	Classe	Allergène majeur	Pan-allergène	Thermostabilité
Ani s 1	21,2	Excrété/Sécrété	Homologue à l'inhibiteur d'une protéase de la sérine	oui		oui
Ani s 2	100	Somatique	Paramyosine	oui	oui	
Ani s 3	33,2	Somatique	Tropomyosine		oui	oui
Ani s 4	9	Excrété/Sécrété	Inhibiteur de la Cysteine protéase			oui
Ani s 5	16,6	Excrété/Sécrété	Protéine de la famille SPX/RAL - 2			oui
Ani s 6	9,7	Excrété/Sécrété	Inhibiteur de la sérine protéase			oui
Ani s 7	119	Excrété/Sécrété	Glycoprotéine	oui		
Ani s 8	16,1	Excrété/Sécrété	Protéine de la famille SPX/RAL - 2			oui
Ani s 9	15,5	Excrété/Sécrété	Protéine de la famille SPX/RAL - 2			
Ani s 10	23,3	Somatique?	?			
Ani s 11	30	?	?			
Ani s 12	32,9	?	?	oui		

Figure 28 : Les allergènes d'*Anisakis simplex* (Belganche, 2014).

## Réactions croisées

Les réactions croisées peuvent être causées par des **panallergènes** : protéines ubiquitaires, communes à des organismes de groupes taxonomiques variés (Ani s 2, Ani s 3).

Les protéines musculaires Ani s 2 (paramyosine) et Ani s 3 (tropomyosine) sont considérées comme étant principalement responsables de la réactivité croisée entre *Anisakis* et d'autres invertébrés.

Une comparaison phylogénétique des séquences d'acides aminés de tropomyosine, entre différentes espèces d'invertébrés et de vertébrés, démontre que les tropomyosines de crustacés, d'insectes et d'acariens sont très similaires à celle d'*Anisakis simplex* (figure 29). Au sein des nématodes, la tropomyosine d'*Anisakis simplex* et d'*Ascaris spp.* se ressemblent beaucoup. En revanche, les tropomyosines des cestodes et des trématodes semblent être plus étroitement liées à celles des mollusques que celles des nématodes. Enfin cette étude montre qu'il existe également un risque de réactivité croisée entre les tropomyosines d'*Anisakis simplex* et celles des insectes et des acariens (Nieuwenhuizen et Lopata, 2013).

L'autre panallergène, la paramyosine, démontre une relation phylogénétique moléculaire très similaire (figure 30), les paramyosines de nématodes étant plus proches des paramyosines d'acariens et d'insectes, alors que les paramyosines des trématodes et cestodes sont plus proches des paramyosines d'autres invertébrés tels que les mollusques (Nieuwenhuizen et Lopata, 2013).

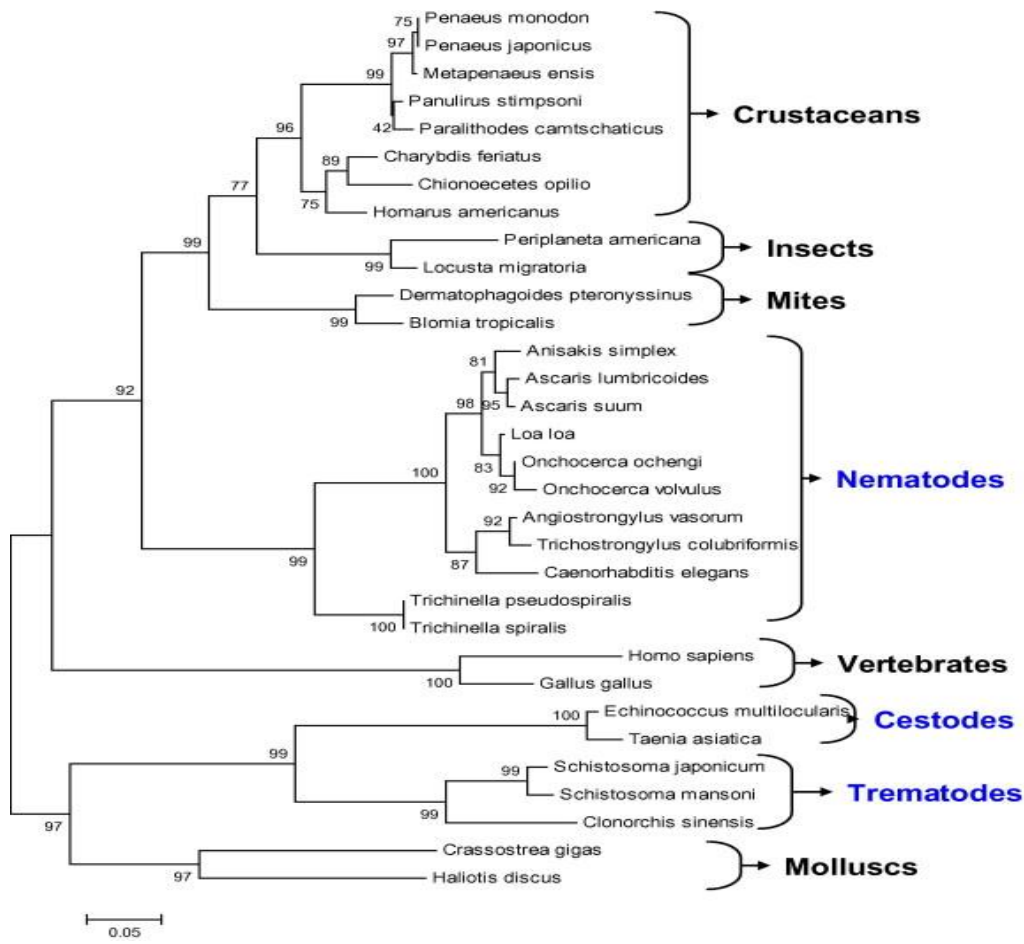


Figure 29 : Etude phylogénétique: comparaison de la tropomyosine de vertébrés et d'invertébrés (Nieuwenhuizen et Lopata, 2013).

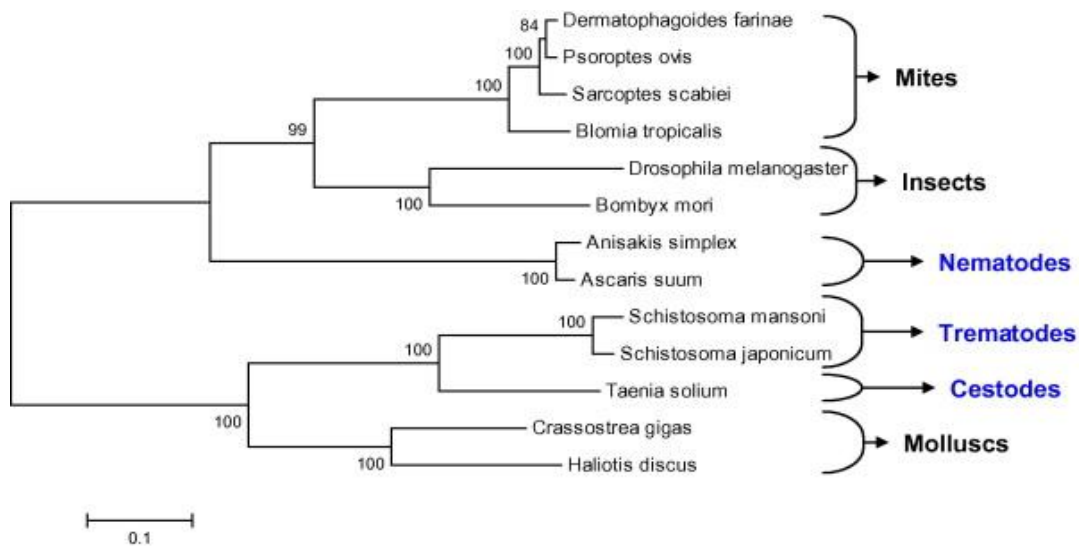


Figure 30 : Etude phylogénétique d'un autre panallergène d'*Anisakis simplex* : la paramyosine (Nieuwenhuizen et Lopata, 2013).

## Propriétés allergéniques des antigènes

La plupart des protéines ne sont pas des allergènes: il existe 15000 familles de protéines dans la base de données pfam (<http://www.pfam.ac.uk/>) dont 255 ont des propriétés allergéniques.

Certaines propriétés physiques des allergènes leur confèrent une plus grande capacité à sensibiliser les individus. Par exemple, une grande stabilité thermique permet aux allergènes de persister dans l'environnement et de survivre à la cuisson et à la digestion. Concernant *Anisakis simplex*, les sujets sensibilisés peuvent répondre aussi bien à des antigènes cuits que congelés.

Une caractéristique d'un faible sous-ensemble d'allergènes est leur activité protéolytique ce qui permet la pénétration de l'helminthe dans la muqueuse, par exemple par clivage des protéines impliquées dans la formation de jonctions serrées. Beaucoup d'helminthes secrètent des protéases pendant leur migration tissulaire ce qui pourrait être un facteur d'allergénicité intrinsèque (ces protéases sont des médiateurs chimiques pouvant être mis en jeu lors des réactions d'HS).

Quand la L3 d'*Anisakis* est ingérée par l'homme et pénètre dans la paroi du tube digestif, cela provoque une lésion traumatique causant une violente douleur accompagnée de symptômes (hémorragies, inflammation, ulcérations, etc), puis une réaction inflammatoire (non spécifique) entraîne la mort de la larve. S'il s'agit d'une ré-infestation, une réaction antigène-anticorps révèle l'endroit de la pénétration de la larve et entraîne la formation d'un granulome à éosinophile ou phlegmoneux allergique (type Arthus), ce qui s'observe dans les cas chroniques. L'hypersensibilité peut être due aux substances E/S par les larves vivantes, mais aussi aux produits de décomposition des larves mortes dans les tissus (Smith et Wootten, 1978; Huang et al., 1988).

La capacité invasive des larves, ainsi que la présence de substances anticoagulantes dans les produits E/S, expliquent l'existence de lésions multiples, bien définies, érosives et/ou hémorragiques habituellement détectées près de la lésion principale dans la muqueuse gastrique.

Les produits métaboliques libérés par la larve sont importants du point de vue immunologique. Les produits E/S sont libérés par la larve (région orale) et forment des complexes immuns insolubles. Il a été démontré que certains produits E/S ainsi que les composants cuticulaires et somatiques des parasites n'induisent pas seulement des réponses immunitaires, mais ont également d'autres effets, tels que la dégranulation directe, indépendante des IgE des mastocytes chez les souris sensibilisées, observée par Kobayashi en 1972.

La notion d'homologie:

Une protéine donnée n'est pas allergénique pour l'Homme si l'homologie de l'allergène avec la protéine humaine atteint 70% ou plus. Par exemple, il n'y a pas d'allergie vis-à-vis de la tropomyosine de poulet (95% d'homologie avec la protéine humaine), alors que les tropomyosines de mollusques ou de crustacés (40 à 50% d'homologie avec la tropomyosine humaine) sont des allergènes majeurs pour l'Homme (Jenkins et *al.*, 2007). Réciproquement, les IgE produites en réponse à une protéine donnée peuvent reconnaître d'autres protéines ayant une homologie de structure d'au moins 40%: un patient allergique à la chair de crevette réagira probablement à la chair de langouste, étant donné l'homologie de 98% entre les deux tropomyosines. L'homologie structurale va souvent de pair avec la proximité phylogénétique. Cette homologie est mise en cause dans la réactivité croisée d'*Anisakis*, c'est-à-dire la capacité à lier des IgE déjà synthétisées. Cette homologie est différente de l'allergénicité qui est la capacité à induire des IgE spécifiques (Vitte et *al.*, 2012).

Enfin, Daschner et *al.* proposent que l'expression des symptômes allergiques soit plus fréquente à cause du faible nombre de larves (1 à 2 larves) auxquelles les patients sont exposés. Il a été postulé qu'une exposition basse mais continue avec les protéines allergéniques d'*Anisakis* est plus susceptible d'entraîner la génération d'anticorps IgE spécifiques, alors qu'une exposition élevée va déclencher la production d' IgG (Daschner et *al.*, 2000).



## 2. HLA et allergie à *Anisakis simplex*

Les antigènes peptidiques, pour être reconnus par les lymphocytes T, doivent au préalable être rendus accessibles à un récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T (TCR). Cette fonction de présentation de l'antigène (en réalité un peptide) est assurée par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Le CMH humain est dénommé HLA (Human Leukocyte Antigen) car la première molécule d'histocompatibilité identifiée avait été classée comme un antigène leucocytaire.

Les gènes HLA classiques codent pour des molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité. Ils sont localisés sur le bras court du chromosome 6. Le complexe est subdivisé en 3 régions qui contiennent chacune de nombreux autres gènes avec ou sans fonction immunologique.

La région CMH de classe I comprend 3 gènes HLA de classe I dits "classiques", HLA-A, HLA-B, HLA-C. La région CMH de classe II comprend 3 paires de gènes HLA de classe II dits "classiques", **HLA-DP** (gènes DPA et DPB), **HLA-DQ** (DQA et DQB) et **HLA-DR** (DRA et DRB1).

La région III ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique. Elle contient des gènes codant pour des protéines du système du complément (C2, C4, facteur B), pour le TNF et pour les lymphotoxines (Bahram et *al.*, 2013).

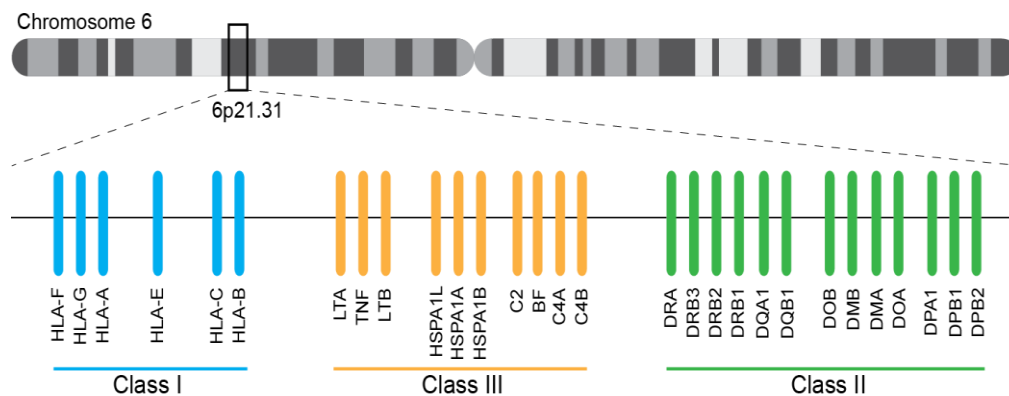


Figure 31: le système HLA (Site biorigami).

L'expression des molécules de classe I s'effectue sur pratiquement toutes les cellules nucléées tandis que l'expression des molécules CMH de classe II est limitée à l'état basal aux cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Dans le cas de l'anisakiose (parasite extracellulaire), c'est le CMH II qui est mis à contribution, les lymphocytes T qui expriment les molécules CD4 sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules CMH de classe II à la surface des CPA.

Une étude chez 46 patients caucasiens (Nord de l'Espagne) a montré qu'il existait des prédispositions génétiques à l'allergie à *Anisakis simplex* (allèles HLA de classe II). L'analyse des données HLA ont montré que la fréquence des phénotypes DRB1\*1502 et DQB1\*0404 est plus élevée chez les patients dont l'allergie est survenue dans les 6 heures suivant la consommation de poisson. Dans ces cas on retrouve des IgE spécifiques anti *Anisakis simplex* associé à une positivité du prick test.

De plus, les résultats ont montrés que la fréquence des haplotypes DRB1\*1502- DQB1\*0602 était plus grande en cas d'hypersensibilité à *Anisakis simplex*. Ces haplotypes sont fréquents dans la population asiatique et rare dans plusieurs pays européens (France, Allemagne, Norvège) (Sánchez-Velasco et *al.*, 2000).

### III. Tests d'exploration de l'hypersensibilité à *Anisakis spp.*

En France, les sérologies parasitaires contre *Anisakis* sont très peu pratiquées. Pourtant, leur indication est essentielle surtout lorsqu'on ne peut pas mettre directement le parasite en évidence. Les situations suivantes retrouvées dans l'anisakiose illustrent l'utilité des tests sérologiques :

- ✓ L'impasse parasitaire : le parasite reste sous forme larvaire (pas de maturation vers l'état adulte) et migre au hasard dans l'organisme humain (cas exceptionnels de localisations ectopiques).
- ✓ Devant une localisation viscérale, traumatisante ou lorsque le parasite s'implante dans la muqueuse digestive formant un granulome à éosinophiles.
- ✓ Lorsque la larve provoque des réactions allergiques.
- ✓ Si la symptomatologie de l'allergie devient chronique (exemple de l'urticaire chronique à *Anisakis simplex*).
- ✓ Lorsque la charge parasitaire est faible (l'anisakiose allergique peut se produire avec une seule larve ou même juste en présence d'antigènes larvaires).

**Hyperéosinophilie sanguine :** Elle est définie par un chiffre absolu supérieur à 500 éléments/mm<sup>3</sup>. Dans les formes aiguës de l'anisakiose, où le malade est vu dans les heures ou les jours qui suivent l'infestation, l'éosinophilie n'a pas encore eu le temps d'augmenter et la sérologie de se positiver (Loli et *al.*, 1998). Une hyperéosinophilie sanguine modérée est habituelle dans l'anisakiose chronique.

#### 1. Tests cutanés mettant en évidence l'allergie

Leur but est de rechercher les IgE spécifiques d'un allergène donné qui sont fixées sur les mastocytes cutanés. La fixation de l'allergène sur les IgE spécifiques induit une dégranulation mastocytaire et une libération d'histamine, responsables d'une induration et d'un érythème. Ils traduisent la réaction immédiate IgE dépendante. La réaction cutanée aux allergènes est la résultante de trois facteurs : la sensibilisation des mastocytes par les IgE spécifiques, les caractéristiques des mastocytes cutanés et la qualité de la réponse de la peau aux médiateurs.

#### *Le prick-test ou intradermoréaction (IDR)*

Consiste à piquer l'épiderme à l'aide d'aiguilles spéciales au travers d'une goutte d'un extrait allergénique préalablement déposée sur la peau. Les prick-tests sont de réalisation rapide, peu douloureux et peu onéreux. Les tests doivent être pratiqués sur peau saine, sur la face antérieure de l'avant bras ou au niveau du dos chez le nourrisson, en respectant une

distance de 3 cm entre les piqûres. Il faut d'abord s'assurer que la peau réagit bien aux deux témoins positifs, le phosphate de codéine à 9% ou le chlorhydrate d'histamine à 10mg/ml. Il est donc indispensable que tout traitement antihistaminique soit arrêté auparavant. L'absence de réaction au témoin négatif (solvant) élimine un dermographisme<sup>6</sup> (Rancé et al, 2002).

L'IDR dans le diagnostic d'anisakiose est surtout utilisée lors d'enquêtes épidémiologiques au Japon, en Espagne ou en Italie. Un antigène somatique ou excrété-sécrété produit à partir des larves L3 est injecté par voie intradermique et induit en 15 minutes, une réaction oedemato-érythémateuse.

Dans une étude évaluant l'implication des tests immunologiques dans le diagnostic de l'anisakiose gastro-allergique, la sensibilisation aux produits d'excrétion/secrétion et aux extraits bruts d'*Anisakis simplex* chez ces patients suspectés d'avoir contracté la pathologie ont été comparés au groupe témoin. Les résultats des IDR étaient significativement augmentés chez les patients présentant les symptômes par rapport au groupe témoin (Chung et al., 2014).

Cependant ce test manque de précision. En effet dans l'étude on retrouve une spécificité et une sensibilité respectivement de 69,6% et 88,2% pour les extraits de bruts et de 80,7% et 76,5% pour les produits d'excrétions/secrétions.

## 2. Dosage des AC par modification physique de l'Ag : réactions d'agglutination et de précipitation

### ✓ Réaction d'agglutination

#### *Hémagglutination passive (HAP)*

Le sérum du patient est mis en contact avec des hématies sensibilisées. La positivité se manifeste par l'agglutination des hématies (ou hémagglutination). Au contraire, la négativité provoque la sédimentation des hématies dans le fond des cupules, formant un « bouton » (Bourée et al, 2004).

---

<sup>6</sup> **Dermographisme:** urticaire factice est idiopathique dans la majorité des cas. Il se caractérise par l'apparition de stries urticariennes en regard d'une lésion de grattage ou d'une zone de frottement. Il est reproduit par le frottement d'une pointe mousse, qui provoque l'apparition d'une strie papuleuse et érythémateuse dans un délai de 2 à 20min et pour une durée variant de 30 min à 3 h ( Staumont-Sallé *etal.*, 2003).

✓ **Réaction de précipitation**

*Immunodiffusion double (méthode d'Ouchterlony)* (figure 32)

Consiste à placer un antigène (ou un mélange susceptible de le contenir) dans un puits formé dans un gel d'agarose et un anticorps correspondant (ou un sérum susceptible de le contenir) dans un autre puits. Après le dépôt, on laisse les protéines diffuser. Lorsque l'équilibre est atteint, environ 48 heures après les dépôts, des lignes de précipitation se seront formées entre le puits central et les puits périphériques. S'il y a un même antigène dans des puits périphériques contigus, les lignes de précipitation auront évidemment tendance à fusionner. D'après la forme de ces lignes de fusion, on pourra évaluer la similitude entre les antigènes du puits périphérique. S'il y a fusion complète, on pourra conclure à l'identité des protéines contenues dans les deux puits (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal).

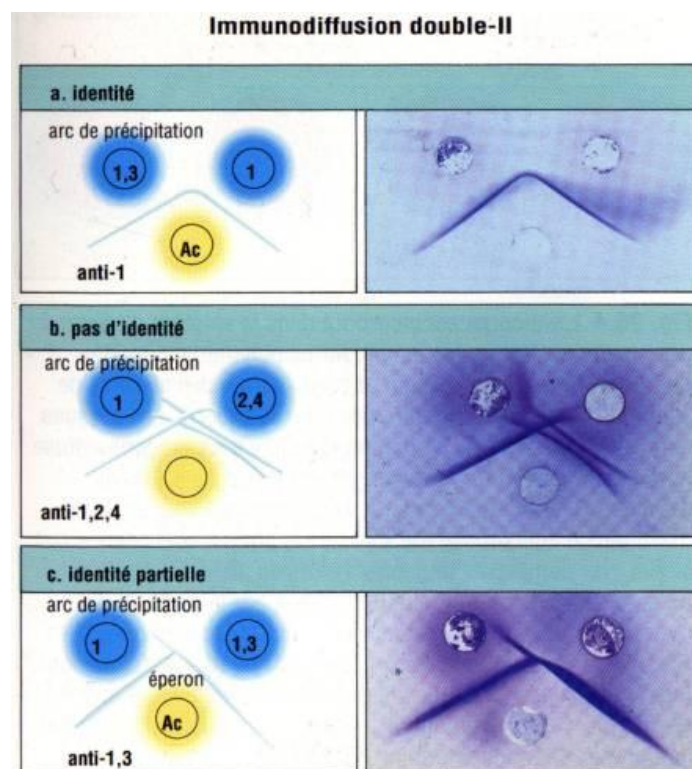


Figure 32 : Immunodiffusion double (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal).

*L'immunoélectrophorèse (IEP)* (figure 33)

L'IEP comporte une séparation électrophorétique des protéines antigéniques, selon leur charge et leur poids moléculaire, dans un gel d'agarose, suivie d'une diffusion des anticorps à partir du sérum concentré (x5) du patient, le tout aboutissant au bout de 3 jours de délai et

après coloration, à la formation d'arcs de précipitation (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal) (figure 33).

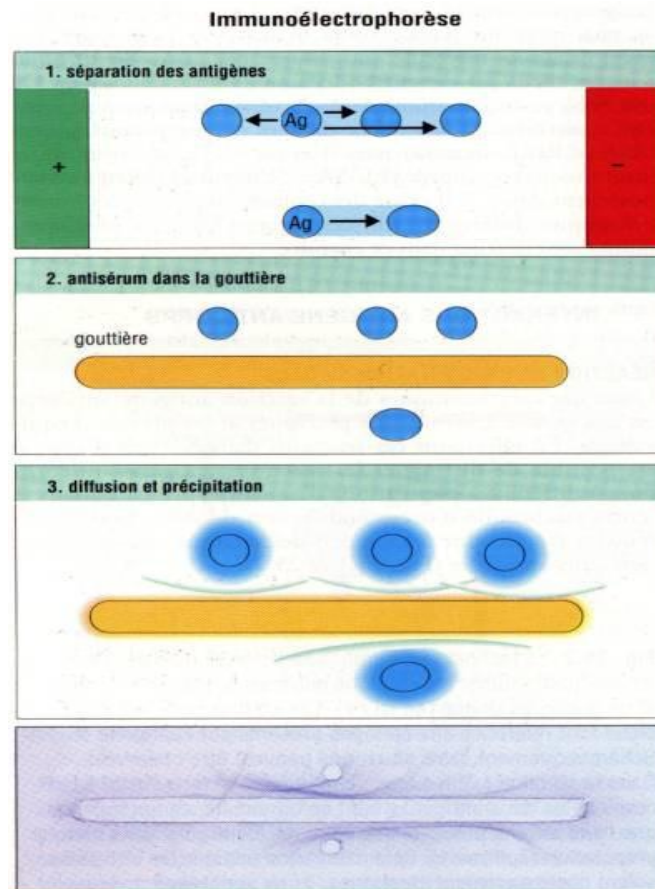


Figure 33 : Immunoélectrophorèse (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal).

L'IEP, moins sensible mais beaucoup plus spécifique que l'immunoCAP® ou l'ELISA, est utilisable comme méthode de confirmation. L'interprétation des arcs de précipitation générés reste cependant difficile en raison des nombreuses réactions croisées entre les antigènes des larves d'*Anisakis* et ceux d'autres Helminthes (tels que *Ascaris*, *Toxocara* et *Loa Loa*). Des réactions croisées ont même été observées avec un antigène Distomien et *Taenia saginata*. Plus le nombre d'arcs est important et plus leur intensité est marquée, plus la présence d'anticorps anti-*Anisakis* est plausible (Fréalle et *al.*, 2016).

### 3. Dosage des IgE sériques totales et spécifiques

En raison de leur faible concentration sérique, les IgE sont mesurées à l'aide de méthodes immunologiques différentes de celles utilisées pour le dosage des IgG, IgA ou IgM. Les taux sont exprimés en unités internationales (UI). Le dosage des IgE totales peut être normal chez 20 à 30 % des patients porteurs d'une allergie certaine et, à l'inverse, il peut être élevé dans diverses circonstances pathologiques non liées à l'allergie (parasitoses, tabagisme). Ce test oriente mais ne permet pas le diagnostic de certitude.

#### *Immunofluorescence indirecte (IFI)* (figure 34)

Le sérum est déposé sur une lame sur laquelle a été préalablement fixé l'antigène figuré (coupe de larves de parasite). Les anticorps du sérum reconnaissant des paratopes se fixent sur la lame et les anticorps n'ayant rien reconnu sont éliminés par un lavage. Il est ensuite ajouté un anticorps secondaire reconnaissant le fragment constant des anticorps antiparasitaire. Sur cet anticorps secondaire est fixé un fluorochrome. Après un second lavage, le fluorochrome sera excité par une lumière UV et émettra à son tour une lumière fluorescente de longueur d'onde connue qui pourra être lue grâce à un microscope à fluorescence (Bourée et *al.*, 2004). En France, par manque de performance, cette méthode est rarement utilisée.

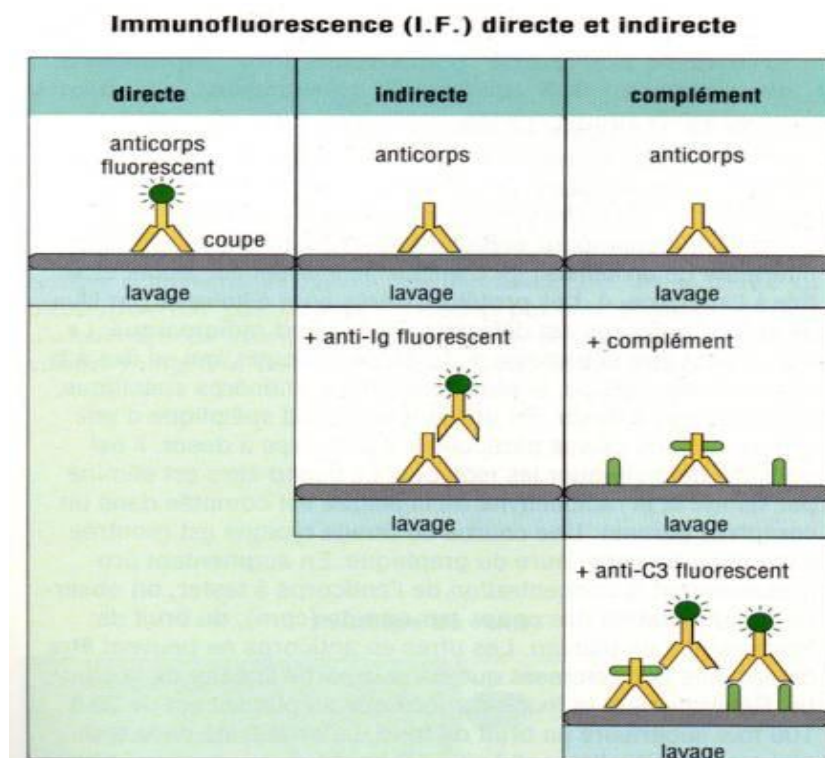


Figure 34: Immunofluorescence directe et indirecte (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal).



### Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (Elisa) (figure 35)

Cette technique a presque entièrement remplacé le RIA (*RadiImmunoAssay*), elle est plus simple et moins coûteuse. La révélation du test n'utilise pas, comme dans le RIA de radioélément mais est liée au clivage par une enzyme, d'un substrat incolore en un produit coloré.

Pour détecter la présence dans un sérum d'un anticorps spécifique, l'antigène spécifique de l'anticorps à doser est déposé dans un puits à fond plat en plastique. L'antigène est dilué dans un tampon bicarbonate à pH 9,6 ce qui favorise les interactions électrostatiques entre l'antigène et le plastique de la plaque et permet la fixation stable de l'antigène au fond du puits. Des dilutions limites du sérum contenant l'anticorps à doser sont alors déposées dans les puits. Après un temps de contact suffisant, les puits sont lavés avec une solution saline de sorte que seuls les anticorps spécifiques restent fixés sur l'antigène qui lui-même est fixé au fond du puits. On révèle la présence de l'anticorps fixé au fond de la plaque en déposant ensuite dans le puits un anticorps anti-immunoglobuline marquée avec une enzyme qui peut être la phosphatase alcaline ou la peroxydase. Après lavage, il ne reste plus qu'à révéler la présence des anticorps spécifiques en ajoutant le substrat que l'enzyme converti en un produit coloré. La lecture s'effectue grâce à un photomètre permettant de mesurer l'absorbance qui est proportionnelle à la quantité d'anticorps présents. C'est donc une mesure quantitative.

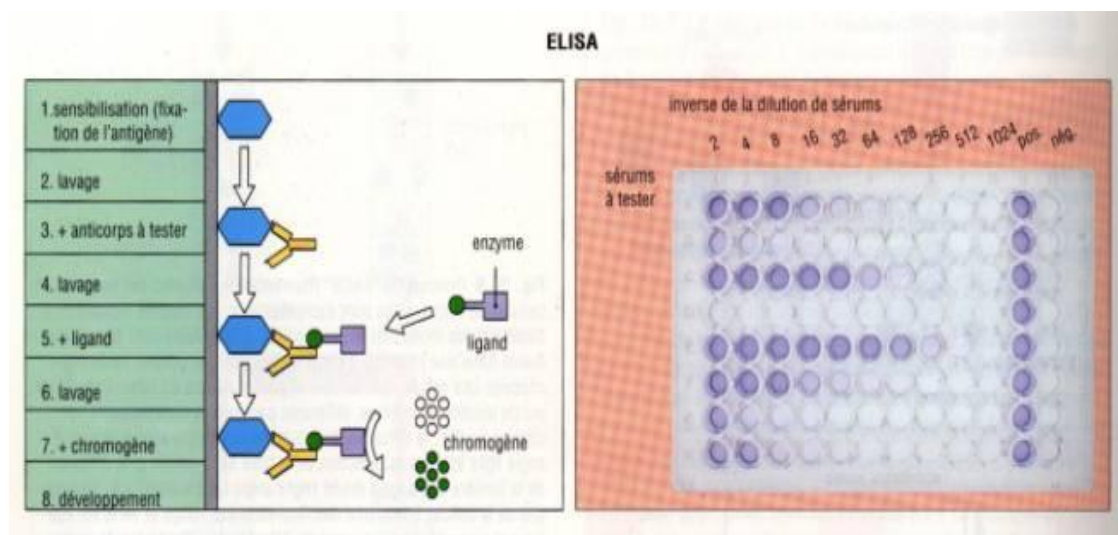


Figure 35 : Elisa (Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal).

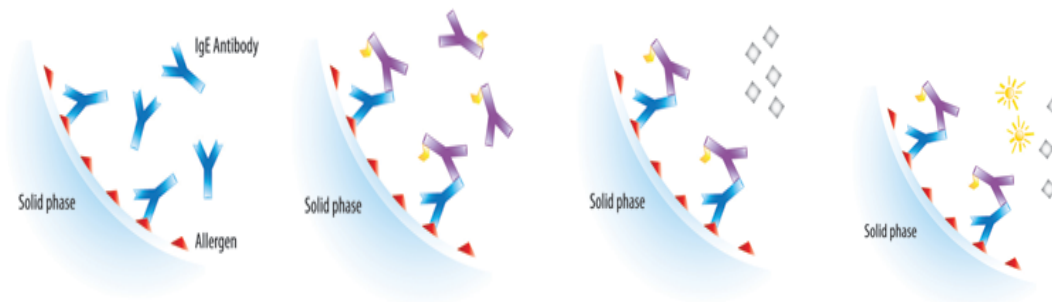
Le sérodiagnostic peut être utile. Dans une étude (Cuéllar et *al.*, 2012), a été conclu que l'association d'Ani s 1 et d'Ani s 7 recombinants pourrait avoir une utilité dans le diagnostic de l'anisakiose gastro-allergique ainsi que dans l'urticaire chronique à *Anisakis*. Par exemple dans la GAA la sensibilité et la spécificité ont atteint 100%.



### *ImmunoCap® ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip)* (figure 36)

C'est une puce détectant 112 allergènes recombinants et purifiés provenant de 51 sources (animale, végétale, alimentaire...) à partir d'une quantité minimale de sérum (30 µl) (site phadia). C'est la seule technique commercialisée à ce jour en France pour le diagnostic de l'anisakiose mais il existe de nombreuses réactions croisées (Fréalles et al., 2016).

La première étape consiste à fixer les allergènes sur la bio-puce, c'est le « spotting ». Quelques picogrammes d'allergène sont fixés et représentent un spot de 100 à 200 nm de diamètre. Pour pallier aux altérations des propriétés fonctionnelles de l'allergène, la présentation est assurée en triplicate. De façon générale, la présence éventuelle d'IgG spécifiques ne lèse pas la réactivité aux IgE car l'affinité des IgE pour l'allergène, est très supérieure à celle des IgG (Moneret-Vautrin et al., 2011).



**Figure 36 : ImmunoCap® ISAC (site phadia).**

Principe du test ImmunoCAP® IgE spécifique (site phadia):

- L'allergène, le composant allergénique ou le mélange d'allergènes couplé de façon covalente à la phase solide réagit avec les IgE spécifiques de l'échantillon de sérum du patient.
- Après avoir lavé les IgE non spécifiques, des anticorps anti fragment constant des IgE marqués par une enzyme sont ajoutés pour former un complexe.
- Après incubation, les anticorps anti-fragments constants des IgE non liés sont éliminés par lavage et le complexe lié est alors incubé avec le substrat de l'enzyme.
- Après avoir arrêté la réaction, la fluorescence est mesurée. Celle-ci est directement proportionnelle à la concentration d'IgE spécifiques de l'échantillon.
- Enfin, suivant les concentrations d'IgE mesurées, les résultats sont classés selon une échelle de 0 à 6 selon l'absence ou le haut niveau d'IgE obtenues.

Très employé en allergologie, ce test permet le dosage semi-quantitatif des IgE totales, mais surtout des IgE spécifiques anti-*Anisakis* et plus largement des IgE anti-poisson. En France, il est couramment utilisé dans les formes allergiques, gastro-duodénales ou intestinales. Les taux d'IgE totales et d'IgE spécifiques peuvent varier dans les mois qui suivent la réaction allergique, notamment pour lors de la réaction antiparasitaire (Fréalles et al., 2016).

De plus, des réactions croisées concernant les IgE spécifiques peuvent survenir avec d'autres helminthes (*Ascaris*, ankylostome) (*Echinococcus*, cestode) ou des arthropodes comme les acariens, les cafards et les crevettes notamment par le biais de l'allergène Ani s 3 (site phadia). La détection d'IgE dirigées contre une fraction antigénique très spécifique (Ani s 1) n'est disponible en France que dans le multi-test ImmunoCAP® ISAC, d'un coût élevé (Dupouy-Camet et al., 2016).

**Exemple : Spécificité et sensibilité de l'ImmunoCAP® chez des patients atteints d'anisakiose gastro-allergique en Corée (Chung et al., 2014)**

Dix-sept sujets ayant été diagnostiqués cliniquement comme étant atteints d'une anisakiose gastro-allergique, ainsi que 135 témoins qui mangeaient fréquemment des produits de la mer crus et qui n'avaient jamais connu de symptômes semblables à cette pathologie ont été sélectionnés. Les caractéristiques cliniques et immunologiques ont été comparées en fonction de l'atopie, des taux de sensibilisation à *Anisakis* et du taux d'IgE spécifique d'*Anisakis* présentes dans le sérum. En fonction des taux d'IgE, trois groupes ont été établis : titres faible en IgE dans le sérum [classe 0 < 0.1 kU/L et classe 1 : 0.35 à 0.69 kU/L], intermédiaire [classe 2 : 0.70 à 3.4 kU/L - classe 3 : 3.5 à 17.4 kU/L] et élevé [classes 4 : 17.5 à 49.9 kU/L ; classe 5 : 50.0 à 99.9 kU/L et classe 6 ≥ 100 kU/L].

		Sensibilité	Spécificité
ImmunoCAP	Titre élevé (4-6)	86,80%	82,40%
	Titre faible (0-1)	64,00%	100,00%

**Figure 37 : Sensibilité et spécificité du test ImmunoCAP® pour le diagnostic d'anisakioses gastro-allergiques (Chung et al., 2014).**

L'évaluation pour le diagnostic de formes gastro-allergiques a révélé une sensibilité élevée pour les tests immunologiques effectués.

Pour le groupe ayant un taux bas d'IgE spécifique d'*Anisakis simplex* (Echelles 0 et 1 dans l'étude) présentait une spécificité de 100 % avec le test ImmunoCAP donc cette méthode pourrait être utilisée pour exclure l'anisakiose gastro-allergique chez les patients présentant des manifestations cliniques typiques et un faible taux d'IgE sérique (classes 0-1).

Dans la technique ISAC, la faible quantité d'allergène est un facteur limitant le nombre de molécules IgE admises à la fixation : la technique reste semi-quantitative, et ne permet

qu'une approximation des taux d'IgE au-dessus de 40 à 50 ISU comme étant « très élevés » (par exemple la méthode ELISA donne un résultat quantitatif, elle corrèle une intensité de réponse à une concentration d'IgE spécifique d'un allergène de 0.1 à 100 kU/L). Pour la même raison, la sensibilité d'ISAC est légèrement moins bonne pour les faibles concentrations en IgE spécifiques (0,1 à 0,5 kU/L correspondants aux classes 0 à 1 de l'étude anisakiose gastro-allergique) (Moneret-Vautrin et *al.*, 2011).

La détection d'IgE spécifiques dirigées contre *Anisakis spp.* peut être utile pour le diagnostic de l'anisakiose gastro-allergique. Parmi les patients présentant des symptômes typiques, la sensibilisation préalable peut être un facteur favorisant et des cas d'anisakiose gastro-allergiques étaient plus fréquemment observés chez des patients présentant des IgE sériques élevées spécifiques d'*Anisakis*. Bien que l'IDR soit une méthode plus simple et moins coûteuse de détection de la sensibilisation, le test de détection spécifique des IgE (ImmunoCAP®) est recommandé comme test de diagnostic en milieu clinique.

### *Les immunoempreintes (ou immuno-blots ou western-blots « WB »)*

Ces techniques cherchent à mieux préciser l'origine de la réactivité des IgE sériques du patient vis-à-vis d'un produit allergisant donné. Ces tests comportent une étape initiale de séparation électrophorétique des protéines d'*Anisakis* contenues dans le produit à tester. L'incubation avec le sérum du patient puis avec un anticorps anti-IgE marqué avec un radio-élément permet ensuite de révéler par autoradiographie la réactivité des IgE sous forme de « bandes ». La position de ces dernières, le long d'une échelle de masse en kDa, peut indiquer la réactivité du patient vis-à-vis de tel ou tel allergène dans le produit (Rame et *al.*, 2005).

Les résultats obtenus avec les WB sont prometteurs dans la recherche du diagnostic d'anisakiose allergique mais les différents résultats obtenus entre auteurs montrent un réel manque d'homogénéisation des conditions opératoires, notamment dans la procédure de préparation d'extraits antigéniques d'*Anisakis*. De plus, les résultats peuvent être biaisés à cause des réactions croisées (akao et *al.*, 1990). Pour l'instant, des études restent nécessaires pour mettre au point une technique de WB standardisée et reproductible (Fréalles et *al.*, 2016).

Dans l'étude randomisée de Moreno et al. sur la recherche d'une sensibilisation à *Anisakis simplex* s.1 chez 77 donneurs de sang Espagnols, une bande de 60 kDa a été révélée par la technique de WB associée et un taux élevé d'IgE spécifiques (Del Rey Moreno et al., 2006):

Durant le déroulement de cette étude, aucun patient n'a présenté de symptômes allergiques alors que le pourcentage de sensibilisation était élevé: 22.1% des donneurs présentaient des IgE spécifiques contre *Anisakis simplex*.

En effet, dans cette population, il n'est pas rare de rencontrer un fort taux de sensibilisation à ce parasite. Ceci est dû à la grande consommation de poissons cru et aussi à la réactivité croisée vis-à-vis d'*Anisakis*.

Voici les résultats du WB en utilisant un antigène somatique (figure 38):

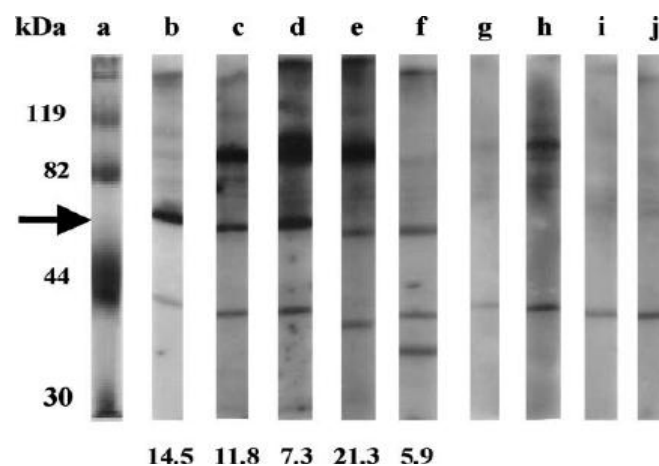


Figure 38 : WB des antigènes somatiques d'*Anisakis simplex* avec le sérum de donneurs en bonne santé (a) marqueurs de poids moléculaires (b-f) sérum de donneurs avec un taux élevé d'IgE spécifiques (valeurs notées en bas en kU/L) (g-j) sérum de donneurs avec un taux d'IgE spécifiques négatif (Del Rey Moreno et al., 2006).

Une bande d'environ 60 kDa a été détectée dans le sérum de 21,15% des sujets ayant également des valeurs élevées ou très élevées d'IgE spécifiques (3-100 kU/L) et chez les consommateurs de poisson cru. La bande de 40 kDa n'est pas spécifique car elle a aussi été détectée chez les patients avec un taux d'IgE négatif.

Il est supposé que cette bande aurait un intérêt dans le diagnostique ce qui a été confirmé par (Del Rey Moreno et al., 2003) qui a aussi détecté cette bande dans le sérum de patients atteints d'anisakiose.

D'autres études ont mis en évidence des bandes de poids moléculaires différents. Ces différences pourraient être expliquées par le manque d'unification dans la préparation des extraits antigéniques d'*Anisakis simplex* et des protocoles de WB.

## CONCLUSION

Les Anisakidae sont des vers de répartition cosmopolite, leur présence est fréquente chez les espèces commerciales de poisson et de céphalopodes; ils représentent donc un risque sanitaire pour l'Homme.

L'ANSES estime que selon les espèces et les lieux de capture, de 15 à 100 % des poissons de mer sont parasités par les larves d'Anisakidae, parfois présentes en très grande quantité. Pour éviter qu'elles ne se retrouvent dans l'assiette du consommateur, des méthodes de maîtrise d'élimination parasitaire sont appliquées par les professionnels. Ces mesures sont fixées par la réglementation Européenne. L'éviscération doit être pratiquée dès que possible tout en respectant la chaîne du froid. Des inspections visuelles et des découpes manuelles telles que le parage et filage sont effectuées par du personnel compétent à différents points de la chaîne de production. Enfin l'assainissement peut s'effectuer par des traitements thermiques comme la cuisson ou la congélation à cœur.

La consommation de poissons ou de céphalopodes crus ou peu cuits contenant les larves L3 d'*Anisakis simplex* est à l'origine de l'infestation humaine. Celles-ci provoquent une maladie peu grave nommée anisakiose gastrique ou intestinale. Les larves d'*Anisakis spp.* ne peuvent pas survivre très longtemps ou se reproduire chez l'Homme, mais si les larves ne sont pas éliminées la maladie peut devenir chronique.

Les antigènes d'*Anisakis simplex* peuvent aussi déclencher des réactions allergiques légères à sévères (angioedème, anaphylaxie, etc). Les cas d'allergie sont fréquents au Japon et en Espagne. En France, les dernières données sur l'allergie obtenues entre 2010 et 2014 montrent l'émergence du potentiel allergisant d'*Anisakis spp.* Comme les symptômes ne sont pas spécifiques, la maladie est souvent sous-diagnostiquée: par exemple, le patient peut présenter des symptômes allergiques sans symptômes digestifs.

L'éradication de cette maladie est d'autant plus incertaine que le cycle de vie de ces nématodes présente de nombreux hôtes intermédiaires. La prise en charge de l'anisakiose allergique consiste en l'administration d'antihistaminiques de seconde génération, parfois de corticoïdes voire d'adrénaline en cas de choc anaphylactique. L'éviction des allergènes d'*Anisakis simplex* est la seule mesure efficace contre le développement des allergies à ce parasite. Ainsi les poissons d'élevage nourris avec une alimentation contrôlée permettent de fournir du poisson avec un taux de parasitisme réduit ou absent.

Le diagnostic de l'allergie à *Anisakis spp.* est évoqué chez les patients présentant des manifestations cliniques d'hypersensibilité après consommation de poisson cru ou peu cuit sans qu'il soit retrouvé une allergie au poisson.

Les tests les plus utilisés pour déterminer une allergie à *Anisakis simplex* associent l>IDR avec le dosage des IgE spécifiques anti-*Anisakis*. Mais les tests manquent de spécificité à cause

des réactions croisées existant avec les autres nématodes (*Ascaris lumbricoides* ou *Toxocara canis*) et arthropodes (crustacés et acariens).

Le but de l'IDR est de rechercher les IgE spécifiques d'un allergène donné. Ce test explore l'hypersensibilité de type I et est peu coûteux. Il n'est pas utilisé seul car il manque de spécificité à cause des réactions croisées.

Le test Immunocap® ISAC est utilisé en France en milieu clinique. Il permet un dosage semi-quantitatif des IgE totales et spécifiques anti-*Anisakis*. Ce test d'un coût élevé n'exclut pas les réactions croisées.

D'autres méthodes sont explorées dont deux semblent prometteuses.

Les résultats obtenus avec les immunoempreintes ou (Western-blot) sont prometteurs dans la recherche diagnostique d'anisakioses allergiques. Il faudrait cependant mettre au point une procédure de préparation d'extraits antigéniques d'*Anisakis* standardisée pour permettre de confirmer chez les patients allergiques la réaction à un ou plusieurs antigènes de poids moléculaire spécifique. De plus, la méthode doit être reproductible pour être utilisée en routine au laboratoire.

Le test ELISA utilisant l'association des antigènes recombinants Anis s 1 et Anis s 7 a été très concluant dans les diagnostics de l'anisakiose gastro-allergique et de l'urticaire chronique avec 100% de spécificité et de sensibilité. Il n'est pour l'instant qu'en phase d'étude mais pourrait être une méthode réalisable en routine au laboratoire.

## ANNEXE

### Annexe 1 : Prévalence d'*Anisakis* dans les filets présentée par zone de pêche (Seesao, 2015).

zone de pêche	nom commun	effectif	prevalence	ecart-type
27.II.b	saumon	40	0,00	0,00
27.IV.a	eglefin	31	12,90	6,02
27.IV.a	lieu_noir	46	54,35	7,34
27.IV.b	hareng	22	0,00	0,00
27.IV.b	merlan	3	0,00	0,00
27.IV.b	morue	62	3,23	2,24
27.IV.b	sole	4	0,00	0,00
27.IV.c	hareng	7	14,29	13,23
27.IV.c	merlan	10	10,00	9,49
27.IV.c	morue	8	12,50	11,69
27.IV.c	sole	9	0,00	0,00
27.V.b	lingue_bleue	50	94,00	3,36
27.VI.a	lingue_franche	29	48,28	9,28
27.VII.d	anchois	1	0,00	0,00
27.VII.d	bar	7	14,29	13,23
27.VII.d	baudroie	1	0,00	0,00
27.VII.d	eglefin	45	0,00	0,00
27.VII.d	hareng	31	25,81	7,86
27.VII.d	maquereau	23	30,43	9,59
27.VII.d	merlan	69	44,93	5,99
27.VII.d	morue	9	11,11	10,48
27.VII.d	plie	32	0,00	0,00
27.VII.d	sardine	4	0,00	0,00
27.VII.d	sole	63	0,00	0,00
27.VII.g	baudroie	9	66,67	15,71
27.VII.g	eglefin	7	14,29	13,23
27.VII.g	lingue_franche	2	0,00	0,00
27.VII.g	merlu	4	100,00	0,00
27.VII.g	morue	3	66,67	27,22
27.VII.h	baudroie	5	60,00	21,91
27.VII.h	cardine	20	70,00	10,25
27.VII.h	eglefin	4	25,00	21,65
27.VII.h	lieu_noir	1	0,00	0,00
27.VII.h	merlan	1	100,00	0,00
27.VII.h	merlu	6	66,67	19,25
27.VII.h	morue	6	50,00	20,41
27.VII.j	baudroie	17	52,94	12,11
27.VII.j	eglefin	8	25,00	15,31
27.VII.j	merlu	16	87,50	8,27
27.VII.j	morue	1	100,00	0,00
27.VIII.a	anchois	5	20,00	17,89
27.VIII.a	bar	2	0,00	0,00
27.VIII.a	baudroie	14	35,71	12,81
27.VIII.a	eglefin	16	12,50	8,27
27.VIII.a	maquereau	35	31,43	7,85
27.VIII.a	merlan	4	75,00	21,65
27.VIII.a	merlu	28	85,71	6,61
27.VIII.a	morue	1	0,00	0,00
27.VIII.a	sardine	31	0,00	0,00
27.VIII.b	anchois	50	0,00	0,00
27.VIII.b	bar	7	14,29	13,23
27.VIII.b	baudroie	3	0,00	0,00
27.VIII.b	maquereau	29	10,34	5,66
27.VIII.b	merlan	50	48,00	7,07
27.VIII.b	merlu	30	90,00	5,48
27.VIII.b	sardine	31	0,00	0,00
27.VIII.c	anchois	9	0,00	0,00
27.VIII.c	merlu	10	70,00	14,49
27.VIII.d	baudroie	3	66,67	27,22
27.VIII.d	eglefin	6	0,00	0,00
27.VIII.d	merlu	5	80,00	17,89
37.1.2	anchois	81	0,00	0,00
37.1.2	bar	30	0,00	0,00
37.1.2	maquereau	33	0,00	0,00
37.1.2	maquereau_espagnol	31	3,23	3,17
37.1.2	merlu	41	0,00	0,00
37.1.2	sardine	60	0,00	0,00

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abattouy, Naima, Adela Valero, Mohamed Hassan Benajiba, Josefa Lozano, et Joaquina Martín-Sánchez. « Anisakis Simplex s.l. Parasitization in Mackerel (*Scomber Japonicus*) Caught in the North of Morocco--Prevalence and Analysis of Risk Factors ». *International Journal of Food Microbiology* 150, n° 2-3 (1 novembre 2011): 136-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.07.026>.
- Abollo, E., C. Gestal, et S. Pascual. « Anisakis Infestation in Marine Fish and Cephalopods from Galician Waters: An Updated Perspective ». *Parasitology Research* 87, n° 6 (juin 2001): 492-99.
- Afssa – Saisine n° 2007-SA-0379. AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'évaluation du risque concernant la présence d'anisakidés dans les produits de la pêche et l'extension de la dérogation à l'obligation de congélation assainissante pour les produits de la pêche dont l'alimentation est maîtrisée ainsi que pour certaines espèces de poissons sauvages. (s. d.).
- Akao, N., T. Ohyama, et K. Kondo. « Immunoblot Analysis of Serum IgG, IgA and IgE Responses against Larval Excretory-Secretory Antigens of Anisakis Simplex in Patients with Gastric Anisakiasis ». *Journal of Helminthology* 64, n° 4 (décembre 1990): 310-18.
- Allen, Judith E., et Rick M. Maizels. « Diversity and Dialogue in Immunity to Helminths ». *Nature Reviews. Immunology* 11, n°6 (juin 2011): 375-88. <https://doi.org/10.1038/nri2992>.
- Amano, T., M. Nakazawa, H. Sugiyama, W. E. Secor, et T. Oshima. « Specific Antibody Patterns of Wistar Rats Inoculated with Third Stage Larvae of Anisakis Simplex ». *The Journal of Parasitology* 81, n° 4 (août 1995): 536-42.
- Amsler, E., et S. Aractingi. « Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. Urticaire, dermatites atopiques et de contact. » *La revue du praticien* 63 (septembre 2013): 989-1003.
- Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail. « Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments / Anisakis spp., Pseudoterranova spp. », janvier 2011.
- Arduaso Lovera, D.D, S. Quirce Gancedo, M.L Díez Gómez, M. Cuevas Agustín, et M. Eiras Martínez. « Hipersensibilidad inmediata al parásito del pescado Anisakis simplex. Estudio de reactividad cruzada. » *Rev. Esp. Alergol. Immunol. Clín* 11, n° 6 (1996): 280-86.
- Armentia, A., F. J. Martín-Gil, C. Pascual, M. Martín-Esteban, A. Callejo, et C. Martínez. « Anisakis Simplex Allergy after Eating Chicken Meat ». *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 16, n° 4 (2006): 258-63.
- « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire », 10 août 2017. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/5-6/2016\\_5-6\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/5-6/2016_5-6_1.html).
- Asturias, J. A., E. Eraso, I. Moneo, et A. Martínez. « Is Tropomyosin an Allergen in Anisakis? » *Allergy* 55, n° 9 (septembre 2000): 898-99.
- Audicana, M., L. Fernández de Corres, D. Muñoz, M.D. Del Pozo, E. Fernández, et M. García. « Anisakis simplex: una nueva fuente de antígenos alimentarios. Estudio de sensibilización a otros parásitos del orden Ascaridoidae ». *Rev. Esp. Alergol. Immunol. Clín* 10, n° 6 (1995): 325-31.
- Audicana, M. T., L. Fernández de Corres, D. Muñoz, E. Fernández, J. A. Navarro, et M. D. del Pozo. « Recurrent Anaphylaxis Caused by Anisakis Simplex Parasitizing Fish ».



- The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 96, n° 4 (octobre 1995): 558-60.
- Audicana, María Teresa, Ignacio J. Ansotegui, Luis Fernández de Corres, et Malcolm W. Kennedy. « Anisakis Simplex: Dangerous--Dead and Alive? » *Trends in Parasitology* 18, n° 1 (janvier 2002): 20-25.
- Audicana, Maria-Teresa, M.D Del Pozo, J. Diez, D. Munoz, E. Fernandez, M. Echenagusia, L. Fernandez de Corres, et I.J. Ansotegui. « Clinical manifestations of allergy to Anisakis simplex (PDF Download Available) ». *Allergy* 55, n° 59 (2000): 28-33.
- Audicana, MT. « Anisakis simplex y alergia alimentaria. PhD.Thesis Basque Country UniversityLejona, Spain. », 2002.
- Augry, S. « Données actuelles sur les anisakidés et l'anisakidose. » Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique - Oniris., 2012.
- Bahram, Siamak, Marie-Christine Béné, et Myriam Labalette. « Chapitre 4. Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T. » In *Immunologie fondamentale et immunopathologie.*, Elsevier Masson., 280, 2013.
- Belganche, M. « L'Anisakiase humaine: à propos d'un cas. » Université Mohammed V. Université de Rabat. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat., 2014.
- Bernstein, Jonathan A., David M. Lang, David A. Khan, Timothy Craig, David Dreyfus, Fred Hsieh, Javed Sheikh, et al. « The Diagnosis and Management of Acute and Chronic Urticaria: 2014 Update ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133, n° 5 (mai 2014): 1270-77. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>.
- Berthélémy, Stéphane. « Le traitement des allergies ». *Actualités Pharmaceutiques* 50, n° 507 (21 juin 2011): 19-24. « Quelques rappels d'immunologie ». *Actualités Pharmaceutiques* 50, n° 507 (1 juin 2011): 10-11. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(11\)70988-0](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(11)70988-0).
- Boireau, Pascal, Jacques Guillot, Bruno Polack, Isabelle Vallée, et René Chermette. « Risques parasitaires liés aux aliments d'origine animale ». *Revue Française des Laboratoires* 2002, n° 348 (2002): 71-89.
- Bourée, P. « Les zoonoses : un échange permanent entre l'Homme et l'animal ». *Revue francophone des laboratoires* 2014, n° 464 (août 2014): 29-30.
- Bourée, Patrice, Françoise Botterel, et Paula Resende. « Sérologies parasitaires en pratique courante: Intérêt et limites ». *Revue Française des Laboratoires* 2004, n° 366 (1 octobre 2004): 51-59. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(04\)80164-1](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(04)80164-1).
- Buendia, E. « Anisakis, Anisakidosis, and Allergy to Anisakis ». *Allergy* 52, n° 5 (mai 1997): 481-82.
- Cabrera, Rufino, María Del Pilar, et Trillo Altamirano. « Anisakidosis a marine parasitic zoonosis: unknown or emerging in Peru? » *Revista De Gastroenterologia Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterologia Del Peru* 24, n° 4 (décembre 2004): 335-42.
- Cattan, P. E., B. B. Babero, et D. Torres. « The Helminth Fauna of CHile: IV. Nematodes of the Genera Anisakis Dujardin, 1845 AND Phocanema Myers, 1954 in Relation with Gastric Ulcers in a South American Sea Lion, Otaria Byronia ». *Journal of Wildlife Diseases* 12, n° 4 (octobre 1976): 511-15.
- Choi, Sung-Jin, Jae-Chun Lee, Moo-Jung Kim, Gyu-Young Hur, Seung-Youp Shin, et Hae-Sim Park. « The Clinical Characteristics of Anisakis Allergy in Korea ». *The Korean Journal of Internal Medicine* 24, n°2 (juin 2009): 160-63. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.2.160>.
- Chung, Young-Bae, et Jaechun Lee. « Clinical Characteristics of Gastroallergic Anisakiasis and Diagnostic Implications of Immunologic Tests ». *Allergy, Asthma & Immunology Research* 6, n° 3 (mai 2014): 228-33. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.3.228>.

- Cinquetti, G., M.-P. Massoure, et P. Rey. « Traitement des parasitoses digestives (amœbose exclue) ». <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-54709/>, 5 décembre 2011. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/677805/resultatrecherche/1>.
- Cohen, S. « Les risques parasitaires liés à la consommation de poisson cru. » Thèse de Doctorat Vétérinaire Maison Alfort., 2004.
- Conde-Salazar, L., M. A. González, et D. Guimaraens. « Type I and Type IV Sensitization to *Anisakis Simplex* in 2 Patients with Hand Eczema ». *Contact Dermatitis* 46, n° 6 (juin 2002): 361.
- « Cours d'immunologie, faculté de médecine Cochin-Port Royal ». Consulté le 12 octobre 2017. [http://lvts.fr/Pages\\_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2024.htm](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2024.htm).
- Cremonte, F., et N.H. Sardella. « The parasite fauna of *Scomber japonicus* Houttuyn, 1782 (Pisces: Scombridae) in two zones of the Argentine Sea. » *Fisheries Research* 31, n° 1 (juillet 1997): 1-9.
- Crompton, D. W. « How Much Human Helminthiasis Is There in the World? » *The Journal of Parasitology* 85, n° 3 (juin 1999): 397-403.
- Cuéllar, C., A. Daschner, A. Valls, C. De Frutos, V. Fernández-Fígares, A. M. Anadón, E. Rodríguez, T. Gárate, M. Rodero, et F. M. Ubeira. « *Anisakis* 1 and *Anisakis* 7 Recombinant Allergens Are Able to Differentiate Distinct *Anisakis Simplex*-Associated Allergic Clinical Disorders ». *Archives of Dermatological Research* 304, n° 4 (1 mai 2012): 283-88. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1206-8>.
- Cuende, E., M. T. Audicana, M. García, M. Anda, L. Fernández Corres, C. Jiménez, et J. C. Vesga. « Rheumatic Manifestations in the Course of Anaphylaxis Caused by *Anisakis Simplex* ». *Clinical and Experimental Rheumatology* 16, n° 3 (juin 1998): 303-4.
- Daschner, A., A. Alonso-Gómez, T. Caballero, P. Barranco, J. M. Suarez-De-Parga, et M. C. López-Serrano. « Gastric *Anisakiasis*: An Underestimated Cause of Acute Urticaria and Angio-Oedema? » *The British Journal of Dermatology* 139, n° 5 (novembre 1998): 822-28.
- Daschner, Alvaro, Alicia Alonso-Gómez, Rosario Cabañas, José-María Suarez-de-Parga, et María-Concepción López-Serrano. « Gastroallergic *Anisakiasis*: Borderline between Food Allergy and Parasitic Disease—Clinical and Allergologic Evaluation of 20 Patients with Confirmed Acute Parasitism by *Anisakis Simplex* ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105, n° 1 (1 janvier 2000): 176-81. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(00\)90194-5](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(00)90194-5).
- Del Pozo, M. D., M. Audicana, J. M. Diez, D. Muñoz, I. J. Ansotegui, E. Fernández, M. García, M. Etxenagusia, I. Moneo, et L. Fernández de Corres. « *Anisakis Simplex*, a Relevant Etiologic Factor in Acute Urticaria ». *Allergy* 52, n° 5 (mai 1997): 576-79.
- Del Rey Moreno, A., A. Valero, C. Mayorga, B. Gómez, M. J. Torres, J. Hernández, M. Ortiz, et J. Lozano Maldonado. « Sensitization to *Anisakis Simplex* s.l. in a Healthy Population ». *Acta Tropica* 97, n° 3 (mars 2006): 265-69. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2005.11.007>.
- Desowitz, R. S. « Human and Experimental *Anisakiasis* in the United States ». [*Hokkaido Igaku Zasshi*] *The Hokkaido Journal of Medical Science* 61, n° 3 (mai 1986): 358-71.
- Devouassoux, Gilles. « Physiopathologie des Hypersensibilités de type III », 4 février 2010. [http://allergo.lyon.inserm.fr/M1\\_2009-2010/06-Devouassoux\\_HS\\_III.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/06-Devouassoux_HS_III.pdf).
- Doenhoff, M. J., O. Hassounah, H. Murare, J. Bain, et S. Lucas. « The Schistosome Egg Granuloma: Immunopathology in the Cause of Host Protection or Parasite Survival? » *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 80, n° 4 (1986): 503-14.
- Dupouy-Camet, Jean, Mélanie Gay, Odile Bourgau, Agathe Nouchi, Elsa Léger, et Edouardo

- Dei-Cas. « L'atteinte oesophagienne : une complication rare de l'anisakidose à Pseudoterranova ». *La Presse Médicale* 43, n° 1 (janvier 2014): 81-83.
- Dupouy-Camet, Jean, Naila Touabet-Azouzi, Émilie Fréalle, Dieter Van Cauteren, Hélène Yera, et Anne Moneret-Vautrin. « Incidence de l'anisakidose en France. Enquête rétrospective 2010-2014. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. », n° 5-6 (février 2016).
- Else, K. J., et F. D. Finkelman. « Intestinal Nematode Parasites, Cytokines and Effector Mechanisms ». *International Journal for Parasitology* 28, n° 8 (août 1998): 1145-58.
- Fabresse, F. X., H. Essieux, M. Meyran, P. Larroque, et H. Celton. « Polyarthrite de l'anisakiase: premier cas ». *La Presse médicale* 13, n° 16 (1984). <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=9588450>.
- Farjallah, Sarra, Badreddine Ben Slimane, Hager Blel, Nabil Amor, et Khaled Said. « Anisakid Parasites of Two Forkbeards (Phycis Blennoides and Phycis Phycis) from the Eastern Mediterranean Coasts in Tunisia ». *Parasitology Research* 100, n° 1 (décembre 2006): 11-17. <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0227-7>.
- Fernández de Corres, L., M. Audicana, M. D. Del Pozo, D. Muñoz, E. Fernández, J. A. Navarro, M. García, et J. Díez. « Anisakis Simplex Induces Not Only Anisakiasis: Report on 28 Cases of Allergy Caused by This Nematode ». *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 6, n° 5 (octobre 1996): 315-19.
- Fernández de Corres, L., MD. Del Pozo, et Aizpuru. « Prevalenciade sensibilización a Anisakis simplex en tres áreas españolas, en relación a las distintas tasas de consumo de pescado. Relevancia de la alergia a Anisakis simplex. » *Alergol Inmunol Clin* 16, n° 46 (2001): 337.
- Fernández, Mercedes, F. Javier Aznar, Francisco E. Montero, Boyko B. Georgiev, et Juan A. Raga. « Gastrointestinal Helminths of Cuvier's Beaked Whales, Ziphius Cavirostris, from the Western Mediterranean ». *The Journal of Parasitology* 90, n° 2 (avril 2004): 418-20. <https://doi.org/10.1645/GE-105R>.
- Finkelman, Fred D., Terez Shea-Donohue, Suzanne C. Morris, Lucy Gildea, Richard Strait, Kathleen B. Madden, Lisa Schopf, et Joseph F. Urban. « Interleukin-4- and Interleukin-13-Mediated Host Protection against Intestinal Nematode Parasites ». *Immunological Reviews* 201 (octobre 2004): 139-55. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00192.x>.
- « Fish-Parasites - Les Anisakidés ». Fish-Parasites. Consulté le 10 octobre 2017. <http://fish-parasites.com/accueil/les-parasites/les-anisakides>.
- Fréalle, E., M. Gay, Y. Touabet, Y. Seesao, E. Dutoit, H. Hera, G. Certad, J. Dupouy-Camet, E. Viscogliosi, et C-M. Aliouat-Denis. « L'anisakidose, une helminthose humaine aux manifestations allergiques émergentes ». *Feuillets de biologie*, n° 238 (janvier 2016).
- García, M., M.T. Audicana, L. Fernández de Corres, M.D Del Pozo, et G. Curiel. « Study of thermostability of an Anisakis simplex extract. » *Allergy* 51 (1996): 139.
- Ghaffar, Abdul, et Denis Hudrisier. « Réactions d'hypersensibilité. Chapitre 17. », 6 octobre 2014. <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter17.htm>.
- Gómez, B., A. I. Tabar, T. Tuñón, B. Larrínaga, M. J. Alvarez, B. E. García, et J. M. Olaguibel. « Eosinophilic Gastroenteritis and Anisakis ». *Allergy* 53, n° 12 (décembre 1998): 1148-54.
- Gonçalves, Marcelo Luiz Carvalho, Adauto Araújo, et Luiz Fernando Ferreira. « Human Intestinal Parasites in the Past: New Findings and a Review ». *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz* 98 Suppl 1 (2003): 103-18.
- Gracia-Bara, M. T., V. Matheu, J. M. Zubeldia, M. Rubio, E. Ordoqui, M. P. López-Sáez, Z. Sierra, P. Tornero, et M. L. Baeza. « Anisakis Simplex-Sensitized Patients: Should Fish Be Excluded from Their Diet? » *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*:

- Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 86, n° 6 (juin 2001): 679-85. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62298-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62298-3).
- Gutiérrez-Galindo, J. F., A. C. Osanz-Mur, et M. T. Mora-Ventura. « Occurrence and Infection Dynamics of Anisakid Larvae in Scomber Scombrus, Trachurus Trachurus, Sardina Pilchardus, and Engraulis Encrasicolus from Tarragona (NE Spain). » *Food Control* 21, n° 11 (2010): 1550-55.
- Harris, Nicola, et William C. Gause. « To B or Not to B: B Cells and the Th2-Type Immune Response to Helminths ». *Trends in Immunology* 32, n° 2 (février 2011): 80-88. <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.11.005>.
- Huang, Weiyi, et J. Bussi eras. *Anisakid es et anisakidoses humaines. Annales de parasitologie humaines. Anisakid es et Anisakidoses humaines*. Masson. Vol. 63. 2, 1988.
- Invs, Institut Français de Veille Sanitaire. « Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France », juin 2003.
- Ioli, A., R. Leonaldi, C. Gangemi, L. Lo Giudice, M. Bottari, et J. C. Petithory. « Apropos d'un cas d'anisakiase contractée en Sicile », 28 janvier 1998. n°1886."Clinique".
- Ishikura, H. « Anisakiasis. 2. Clinical pathology and epidemiology ». *Progress of Medical Parasitology in Japan* 8 (2003): 451-73.
- Ishikura, H., K. Kikuchi, K. Nagasawa, T. Ooiwa, H. Takamiya, N. Sato, et K. Sugane. « Anisakidae and Anisakidosis ». *Progress in Clinical Parasitology* 3 (1993): 43-102.
- Ishikura, Hajime, et Masayoshi Namiki. *Gastric Anisakiasis in Japan - Epidemiology, Diagnosis, | Hajime Ishikura | Springer*. 1<sup>re</sup>  d. Springer Japan, 1989. <http://www.springer.com/us/book/9784431682929>.
- Jenkins, John A., Heimo Breiteneder, et E. N. Clare Mills. « Evolutionary Distance from Human Homologs Reflects Allergenicity of Animal Food Proteins ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120, n° 6 (décembre 2007): 1399-1405. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.019>.
- Johanet C, et Ballot E. *Hypersensibilité :immédiate, retardée et par complexe immun*. 3 me  dition. le moniteur internat 3, 2007.
- K. Inoue, S.I. Oshima, et I. Kimura. « Possibility of anisakid larvae infection in farmed salmon. » *Fisheries Science* 66, n° 6 (2000): 1049-52.
- Kagei, N., et et al. « A case of hepatic anisakiasis with a literal survey for extra-gastrointestinal anisakiasis ». *Jpn J Parasitol* 44 (1995): 346-51.
- Kasuya, S., H. Hamano, et S. Izumi. « Mackerel-induced urticaria and Anisakis ». *The Lancet* 335, n° 8690 (17 mars 1990): 665. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90455-E](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90455-E).
- Kasuya, S., et K. Koga. « Significance of detection of specific IgE in Anisakis-related diseases. » *Arerugi = [Allergy]* 41, n° 2 Pt 1 (février 1992): 106-10.
- Kennedy, M. W., J. Tierney, P. Ye, F. A. McMonagle, A. McIntosh, D. McLaughlin, et J. W. Smith. « The Secreted and Somatic Antigens of the Third Stage Larva of Anisakis Simplex, and Antigenic Relationship with Ascaris Suum, Ascaris Lumbricoides, and Toxocara Canis ». *Molecular and Biochemical Parasitology* 31, n° 1 (octobre 1988): 35-46.
- Kimura, S., Y. Takagi, et K. Gomi. « IgE response to Anisakis compared to seafood. » *European journal of allergy and clinical immunology* 54 (1999): 1224-32.
- Labalette, Myriam, Siamak Bahram, et Marie-Christine B n . *Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T.*, s. d.
- Laclotte, C., A. Oussalah, P. Rey, M. Bensenane, N. Pluvinage, J.-B. Chevaux, I. Trouilloud, et al. « Helminths and inflammatory bowel diseases ». *Gastroenterologie Clinique Et Biologique* 32, n° 12 (décembre 2008): 1064-74. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2008.04.030>.

- Lefrançois, Arnaud. « hypersensibilité type III », 2016.  
[https://www.google.fr/search?q=hypersensibilit%C3%A9+type+III&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiHjsS6xOTWAhUFEIAKHWqwCBQQ\\_AUICygC&biw=1600&bih=804#imgrc=nTXiVIpgWkGuQM](https://www.google.fr/search?q=hypersensibilit%C3%A9+type+III&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiHjsS6xOTWAhUFEIAKHWqwCBQQ_AUICygC&biw=1600&bih=804#imgrc=nTXiVIpgWkGuQM):
- Lunestad, Bjørn Tore. « Absence of Nematodes in Farmed Atlantic Salmon (*Salmo Salar* L.) in Norway ». *Journal of Food Protection* 66, n° 1 (janvier 2003): 122-24.
- Mangan, Niamh E., Rosemary E. Fallon, Philip Smith, Nico van Rooijen, Andrew N. McKenzie, et Padraic G. Fallon. « Helminth Infection Protects Mice from Anaphylaxis via IL-10-Producing B Cells ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 173, n° 10 (15 novembre 2004): 6346-56.
- Marcogliese, D. J. « Fecundity of Sealworm (*Pseudoterranova Decipiens*) Infecting Grey Seals (*Halichoerus Grypus*) in the Gulf of St. Lawrence, Canada: Lack of Density-Dependent Effects ». *International Journal for Parasitology* 27, n° 11 (novembre 1997): 1401-9.
- Margolis, L. « Public health aspects of “codworm” infection: a review ». *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 34, n° 7 (1977): 887-98.
- Meeusen, E. N., et A. Balic. « Do Eosinophils Have a Role in the Killing of Helminth Parasites? » *Parasitology Today (Personal Ed.)* 16, n° 3 (mars 2000): 95-101.
- Mendizabal-Basagoiti, L. « [Hypersensitivity to *Anisakis simplex*: apropos of 36 cases] ». *Allergie Et Immunologie* 31, n° 1 (janvier 1999): 15-17.
- Meseguer, J., V. Navarro, I. Sánchez-Guerrero, B. Bartolomé, et J. M. Negro Alvarez. « *Anisakis Simplex* Allergy and Nephrotic Syndrome ». *Allergologia Et Immunopathologia* 35, n° 5 (octobre 2007): 216-20.
- Moneret-Vautrin, D. -A., J. Vitte, S. Jacquenet, M. Morisset, S. Denery-Papini, J. -M. Renaudin, F. Codreanu, N. Bonardel, M. -F. Fardeaux, et E. Beaudouin. « Diagnostic de l'IgE-réactivité par analyse des composants moléculaires (test ISAC) ». *Revue Française d'Allergologie* 51, n° 2 (1 mars 2011): 73-83.  
<https://doi.org/10.1016/j.reval.2011.01.007>.
- Montoro, A., M. J. Perteguer, T. Chivato, R. Laguna, et C. Cuéllar. « Recidivous Acute Urticaria Caused by *Anisakis Simplex* ». *Allergy* 52, n° 10 (octobre 1997): 985-91.
- Moreno-Ancillo, A., M. T. Caballero, R. Cabañas, J. Contreras, J. A. Martin-Barroso, P. Barranco, et M. C. López-Serrano. « Allergic Reactions to *Anisakis Simplex* Parasitizing Seafood ». *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 79, n° 3 (septembre 1997): 246-50. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63009-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63009-8).
- Muraoka, A., I. Suehiro, M. Fujii, K. Nagata, H. Kusunoki, Y. Kumon, D. Shirasaka, T. Hosooka, et K. Murakami. « Acute Gastric Anisakiasis: 28 Cases during the Last 10 Years ». *Digestive Diseases and Sciences* 41, n° 12 (décembre 1996): 2362-65.
- Nasagawa, K. « The biology of *Contracaecum osculatum sensu lato* and *C. osculatum* A (Nematoda: Anisakidae) in Japanese waters: a review ». *Biosphere Science* 51 (2012): 61-69.
- Nedelec, Adrien. « Allergologie ». Consulté le 9 octobre 2017.  
[http://www.memobio.fr/html/immu/im\\_alle.html](http://www.memobio.fr/html/immu/im_alle.html).
- Negrão-Correa, Deborah, et Mauro M. Teixeira. « The Mutual Influence of Nematode Infection and Allergy ». *Chemical Immunology and Allergy* 90 (2006): 14-28.  
<https://doi.org/10.1159/000088878>.
- Nicolas, Xavier, Jean-Luc Grippari, et Francis Klotz. « Anisakidose ». *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 2000, 1-4.
- Nieuwenhuizen, Natalie E. « *Anisakis* - Immunology of a Foodborne Parasitosis ». *Parasite Immunology* 38, n° 9 (septembre 2016): 548-57. <https://doi.org/10.1111/pim.12349>.

- Nieuwenhuizen, Natalie E., et Andreas L. Lopata. « Anisakis--a Food-Borne Parasite That Triggers Allergic Host Defences ». *International Journal for Parasitology* 43, n° 12-13 (novembre 2013): 1047-57. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.08.001>.
- Nieuwenhuizen, Natalie, Andreas L. Lopata, Mohamed F. Jeebhay, De'Broski R. Herbert, Thomas G. Robins, et Frank Brombacher. « Exposure to the Fish Parasite Anisakis Causes Allergic Airway Hyperreactivity and Dermatitis ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117, n° 5 (mai 2006): 1098-1105. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1357>.
- Nosbaum, A., F. Augéy, J-F. Nicolas, et F. Bérard. « Physiopathologie de l'urticaire. » *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2014, 559-64.
- Orain, Delphine, Murielle. « Apport de l'histologie dans la détection d'Anisakis Simplex et de Kudoa Sp. dans les poissons et dans les matières premières utilisées dans l'industrie ou dans les produits finis. » Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2010.
- « Paraténique - Glossaire ». Consulté le 10 octobre 2017. <http://fish-parasites.com/glossaire/13-paratenique>.
- Pascual, C. Y., J. F. Crespo, S. San Martín, N. Ornia, N. Ortega, T. Caballero, M. Muñoz-Pereira, et M. Martín-Esteban. « Cross-Reactivity between IgE-Binding Proteins from Anisakis, German Cockroach, and Chironomids ». *Allergy* 52, n° 5 (mai 1997): 514-20.
- Pecquet, C., M. Danis, et F. Leynadier. « Anisakis simplex and immediate hypersensitivity reactions. » *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 129, n° 3 (mars 2002): 303-5.
- Petithory, Jean-Claude. « Actualités sur l'anisakidose ». *Revue francophone des laboratoires* 38, n° 399 (5 mai 2008): 87-93.
- Puente, Pilar, Ana M. Anadón, Marta Roderó, Fernanda Romarís, Florencio M. Ubeira, et Carmen Cuéllar. « Anisakis Simplex: The High Prevalence in Madrid (Spain) and Its Relation with Fish Consumption ». *Experimental Parasitology* 118, n° 2 (février 2008): 271-74. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2007.07.002>.
- Rame, Jean-Marc. « Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. », mai 2005.
- Rancé, F, M Abbal, et A Didier. « Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement », 2002. [http://hotep.lyon.inserm.fr/ALLERGOLOGIE\\_GENERALE/2-1\\_Allergies\\_hypersensibilites.pdf](http://hotep.lyon.inserm.fr/ALLERGOLOGIE_GENERALE/2-1_Allergies_hypersensibilites.pdf).
- Rokicki, Jerzy. « Effects of climatic changes on anisakid nematodes in polar regions ». *Polar Science, MERGE*, 3, n° 3 (1 novembre 2009): 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.polar.2009.06.002>.
- Ropion-Michaux, H., A. Fairise, A. Gervaise, V. Laurent, et D. Regent. « Radiologie et imagerie médicale : abdominale-digestive. Imagerie de l'estomac et du duodénum. Technique, aspects normaux et pathologies non tumorales. » *RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Abdominale - Digestive [33-105-A-10]*, 2011.
- Rosel Rioja, L., M. D. del Pozo Gil, T. Lobera Labairu, V. Ibarra Cucalón, A. Blasco Sarramían, et J. A. Oteo Revuelta. « [Allergy to Anisakis simplex. Report of 2 cases and review of the literature] ». *Revista Clinica Espanola* 198, n° 9 (septembre 1998): 598-600.
- Sánchez-Velasco, P., L. Mendizábal, E. M. Antón, G. Ocejo-Vinyals, J. Jerez, et F. Leyva-Cobián. « Association of Hypersensitivity to the Nematode Anisakis Simplex with HLA Class II DRB1\*1502-DQB1\*0601 Haplotype ». *Human Immunology* 61, n° 3 (mars 2000): 314-19.
- Seesao, Y. « Caractérisation des Anisakidae dans les poissons marins: développement d'une

- méthode d'identification par séquençage à haut-débit et étude de prévalence. » Lille 2, Droit et Santé., 2015.
- Shukhgalter, Olga A, et Chingis M Nigmatullin. « Parasitic helminth of jumbo squid *Dosidicus gigas* (Cephalopoda: Ommastrephidae) in open waters in of the central east Pacific. » *Fisheries Research* 54 (2001): 95-110.
- Siebert, U., K. Tolley, G. A. Víkingsson, D. Olafsdottir, K. Lehnert, R. Weiss, et W. Baumgärtner. « Pathological Findings in Harbour Porpoises (*Phocoena Phocoena*) from Norwegian and Icelandic Waters ». *Journal of Comparative Pathology* 134, n° 2-3 (avril 2006): 134-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.09.002>.
- Site, Arbor technologies. « Les tables de mirage, une solution contre les parasites ». Consulté le 9 octobre 2017. <http://le-blog-arbor-technologies.blogspot.com/2013/08/table-de-mirage.html>.
- Site du Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, Alim'Agr. « Qu'est-ce que l'anisakiase ? Comment s'en prémunir ? | Alim'agri ». Consulté le 9 octobre 2017. <http://agriculture.gouv.fr/quest-ce-que-lanisakiase-comment-sen-premunir>.
- « Site phadia. » <http://www.phadia.com>. Consulté le 14 octobre 2017. <http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-ISAC/>.
- Smith, J. W. « *Anisakis Simplex* (Rudolphi, 1809, Det. Krabbe, 1878) (Nematoda: Ascaridoidea): Morphology and Morphometry of Larvae from Euphausiids and Fish, and a Review of the Life-History and Ecology ». *Journal of Helminthology* 57, n° 3 (septembre 1983): 205-24.
- Smith, J. W., et R Wooten. *Anisakis larvae ("herringworm") (Nematoda) in fish, Parasitose des poissons par les larves du Nématode Anisakis, Fiches d'identification des maladies et des parasites des poissons, crustacés et mollusques. NOAA National Marine Fisheries Service*. Carl J. Sinderman., 1984.
- Smith, J. W., et R. Wooten. « *Anisakis* and *Anisakiasis* ». *Advances in Parasitology* 16 (1978): 93-163.
- Soria, S., et V. Francès. « Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. » *La Revue de Médecine Interne* 35, n° 9 (septembre 2014): 586-94.
- Soter, N. A. « Acute and Chronic Urticaria and Angioedema ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 25, n° 1 Pt 2 (juillet 1991): 146-54.
- Specht, Sabine, Michael Saefel, Manuela Arndt, Elmar Endl, Bettina Dubben, Nancy A. Lee, James J. Lee, et Achim Hoerauf. « Lack of Eosinophil Peroxidase or Major Basic Protein Impairs Defense against Murine Filarial Infection ». *Infection and Immunity* 74, n° 9 (septembre 2006): 5236-43. <https://doi.org/10.1128/IAI.00329-06>.
- Staumont-Sallé, D., F. Piette, et E. Delaporte. « Bilan étiologique et traitement d'une urticaire chronique ». *La revue de médecine interne* 24, n° 1 (janvier 2003): 34-44.
- Summers, Robert W., David E. Elliott, Khurram Qadir, Joseph F. Urban, Robin Thompson, et Joel V. Weinstock. « *Trichuris Suis* Seems to Be Safe and Possibly Effective in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease ». *The American Journal of Gastroenterology* 98, n° 9 (septembre 2003): 2034-41. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07660.x>.
- « Système HLA ». Consulté le 11 octobre 2017. <http://www.biorigami.com/wp-content/uploads/2014/11/MHC1.png>.
- Torres, P., J. A. Oporto, L. M. Brieva, et L. Escare. « Gastrointestinal Helminths of the Cetaceans *Phocoena Spinipinnis* (Burmeister, 1865) and *Cephalorhynchus Eutropia* (Gray, 1846) from the Southern Coast of Chile ». *Journal of Wildlife Diseases* 28, n° 2 (avril 1992): 313-15. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-28.2.313>.
- Urawa, S. « Database of parasite in Fish or sellfish. D-PAF.*Anisakis simplex*. » Consulté le 10 octobre 2017. <http://fishparasite.fs.a.u-tokyo.ac.jp/Anisakis%20simplex/Anisakis->

- simplex-eng.html.
- Urban, J. F., K. B. Madden, A. Svetić, A. Cheever, P. P. Trotta, W. C. Gause, I. M. Katona, et F. D. Finkelman. « The Importance of Th2 Cytokines in Protective Immunity to Nematodes ». *Immunological Reviews* 127 (juin 1992): 205-20.
- Valls, A., C. Pascual, et M. Martín Esteban. « Anisakis y anisakiosis ». *allergol ang immunopathol* 31, n° 6 (2003): 348-55.
- Valls, A., C.Y. Pascual, et M. Martín Esteban. « Anisakis allergy: an update ». *Revue Française d'allergologie et d'immunologie*. 45 (janvier 2005): 108-13.
- Van THIEL, P., F. C. Kuipers, et R. T. Roskam. « A Nematode Parasitic to Herring, Causing Acute Abdominal Syndromes in Man ». *Tropical and Geographical Medicine* 12 (juin 1960): 97-113.
- Ventura, M. T., R. A. Tummolo, E. Di Leo, M. D'Ersasmo, et A. Arsieni. « Immediate and Cell-Mediated Reactions in Parasitic Infections by Anisakis Simplex ». *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 18, n° 4 (2008): 253-59.
- Vitte, J., et F. Bienvenu. « Allergènes moléculaires ». *EMC. Biologie médicale* 7, n° 3 (8 août 2012). <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/723132/resultatrecherche/1>.
- « WoRMS - World Register of Marine Species - Anisakis simplex (Rudolphi, 1809) », 3 octobre 2017. <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=122889>.



Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2017 / 2018.

**Nom : Develter**

**Prénom : Maxime**

**Titre de la thèse :**

**L'Anisakiose, une helminthose à l'origine**

**De réactions allergiques complexes**

**Mots-clés :**

Anisakiose - *Anisakis simplex* - Parasites de poissons - Allergie - Antigènes parasitaires – Immunologie parasitaire - Immunodiagnostic.

---

**Résumé :**

De nos jours, la consommation de poisson cru ne cesse d'augmenter au niveau mondial grâce à ses propriétés nutritionnelles (richesse en oméga 3, protéines, nutriments, etc). Pourtant manger du poisson cru présente un risque sanitaire car celui-ci peut contenir des larves d'Anisakidae. La pathogénicité des larves L3 d'*Anisakis simplex* chez l'homme est connue depuis la découverte d'un granulome éosinophilique en 1955. Ce n'est qu'à partir des années 90 que l'on a découvert son pouvoir allergisant. Le diagnostic de l'allergie à *Anisakis* est difficile à poser car les symptômes sont variés et peuvent être confondus avec une allergie au poisson. Il existe aussi des réactions croisées avec d'autres nématodes, crustacés ou acariens qui compliquent le diagnostic. Ainsi, pour comprendre ces phénomènes allergiques causés par *Anisakis simplex*, nous allons développer dans la première partie de cette thèse, la position taxonomique du parasite, la morphologie des larves et son cycle de vie. Puis nous décrirons les symptômes causés par ces larves d'*Anisakis spp.* qui peuvent être retrouvés dans l'anisakiose infectieuse aiguë ou chronique ou l'anisakiose allergique. Dans la seconde partie, nous analyserons les mécanismes immunologiques de l'allergie. Nous décrirons la diversité et la spécificité des antigènes d'*Anisakis* et les méthodes immunodiagnostiques existantes pour explorer l'hypersensibilité parasitaire et qui pourraient, pour certaines, permettre le diagnostic en routine de l'anisakiose allergique.