



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1**

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme

De Master en science de la nature et de la vie

Filière Sciences Biologiques

**Option : Génétique**

**Thème :**

**Etude du profile de sensibilisation aux  
pneumallergènes dans une cohorte de  
patients algériens.**

**Réalisé par : M<sup>lle</sup> GARAMI bouchra**

**Soutenu le : 28/09/2020**

**Devant le jury composé de :**

Nom	Grade	Qualité
<b>Mr MED SAID</b>	<b>MCA</b>	<b>Président</b>
<b>M<sup>me</sup> BENHOUNA</b>	<b>MAA</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>M<sup>me</sup> SOUID</b>	<b>MAA</b>	<b>Promotrice</b>
<b>M<sup>me</sup> AÏSSANI – EL FERTAS R.</b>	<b>MCB</b>	<b>Co-promotrice</b>

**Promotion 2019-2020**

# Remerciements

*Avant tout je remercie 'Allah' le tout puissant et miséricordieux de m'avoir accordé la force, le courage afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.*

*J'adresse mes remerciements à ma promotrice Mme SOUID, à ma Copromotrice Mme AISSANI, et Mme CHAIB.*

*Je tiens également à remercier les honorables membres du jury, pour l'honneur qu'ils m'ont accordé en acceptant d'évaluer mon travail.*

*Je représente mes chaleureux remerciements à l'ensemble des enseignants du département de Biologie et physiologie cellulaire qui ont contribué à ma formation de biologiste en particulier Mme Aissani, Mr Med Said, Mr Ben Yahia, Mme Rouaki, Mme Boulsnam, Mme Mokran.*

*Pour finir je remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes chers parents :*

*Je tiens à vous exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A mon cher frère et adorable sœur :*

*HICHEM ET IBTISSEM.*

*A tous les membres de ma famille, mes chers amis et camards.*

*A tous ceux que j'aime, Merci !*

## Résumé

La prévalence des allergies respiratoires particulièrement l'asthme allergique est en augmentation dans le monde comme en attestent les multiples études épidémiologiques menées dans plusieurs pays.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches, sa physiopathologie est complexe et est caractérisée par l'activation de certains mécanismes physiologiques, tels que l'inflammation, le remodelage et l'hyperactivité bronchique. Le développement de l'asthme atopique est associé à différents facteurs tant environnementaux que génétiques.

Pour caractériser les gènes susceptibles d'être impliqués dans la physiopathologie de l'asthme atopique, plusieurs méthodes sont réalisées, l'analyse des liens génétiques, l'analyse des associations génétiques et le clonage positionnel.

A titre d'exemples concernant la recherche d'association sensibilisation pneumoallergènes / polymorphisme d'un seul nucléotide SNP / asthme en Algérie, une étude à Annaba à mise en évidence l'association entre sensibilisation au pneumallergènes, principalement l'acarien, et l'asthme. Les résultats montrent qu'aussi bien l'exposition à ces allergènes respiratoires que la sensibilisation à ces pneumallergènes de l'environnement est un facteur de risque majeur pour l'asthme et est associée à l'hyperactivité bronchique. Par ailleurs, l'analyse génétique d'une population de l'est algérien, a révélé que le SNP IL-4 C589T est associé à la sensibilisation aux maladies atopiques dont l'asthme. Et une autre étude a indiqué que le génotype IL-1b (+3954 TT) semble prédisposer à l'asthme allergique monosensibilisée à l'acarien *Dermatophagoides pteronyssinus* Der p.

L'analyse conjointe des gènes et des facteurs d'exposition à l'environnement permettront une meilleure compréhension des mécanismes physio-pathologiques à l'origine de l'asthme allergique. Ceci aura un impact direct sur l'amélioration des stratégies de diagnostic, de prévention et de traitement de cette pathologie dont la prévalence ne cesse d'augmenter.

**Mots clés:** réponse immunitaire, allergie, pneumallergènes, asthme, génétique, atopie.

## **Abstract**

The prevalence of respiratory allergies, particularly allergic asthma, is increasing worldwide, as evidenced by multiple epidemiological studies carried out in several countries.

Asthma is a chronic inflammatory disease of the bronchi, its pathophysiology is complex and is characterized by the activation of certain physiological mechanisms, such as inflammation, remodeling and hyperactivity of the airways. The development of atopic asthma is associated with various factors, both environmental and genetic.

To characterize the genes likely to be involved in the pathophysiology of atopic asthma, several methods are used, the analysis of genetic links, the analysis of genetic associations and positional cloning.

As examples concerning the search for pneumoallergen sensitization / single-nucleotide polymorphism SNP / asthma association in Algeria, a study in Annaba demonstrated the association between sensitization to pneumallergens, mainly mites, and asthma. The results show that both exposure to these respiratory allergens and sensitization to these environmental pneumallergens is a major risk factor for asthma and is associated with airway hyperresponsiveness. Moreover, genetic analysis of a population in eastern Algeria revealed that SNP IL-4 C589T is associated with sensitization to atopic diseases including asthma. And another study indicated that the IL-1b genotype (+3954 TT) appears to predispose to allergic asthma monosensitized to the mite *Dermatophagoides pteronyssinus* Der p.

The joint analysis of genes and environmental exposure factors will allow a better understanding of the pathophysiological mechanisms that cause allergic asthma. This will have a direct impact on improving strategies for the diagnosis, prevention and treatment of this pathology, the prevalence of which is constantly increasing.

**Keywords:** immune response, allergy, pneumallergens, asthma, genetics, atopy.

## المخلص:

يتزايد انتشار الحساسية التنفسية، وخاصة الربو التحسسي، في جميع أنحاء العالم، كما يتضح من العديد من الدراسات الوبائية التي أجريت في العديد من البلدان.

الربو هو مرض التهابي مزمن يصيب القصبات الهوائية، والفيزيولوجيا المرضية لها معقدة وتتميز بتنشيط آليات فسيولوجية معينة، مثل الالتهاب وإعادة التشكيل وفرط نشاط الشعب الهوائية. يرتبط تطور الربو بعوامل مختلفة، بيئية ووراثية.

لتوصيف الجينات التي يحتمل أن تشارك في الفيزيولوجيا المرضية للربو، يتم استخدام عدة طرق، وتحليل الروابط الجينية، وتحليل الارتباطات الجينية والاستنساخ الموضعي.

كأمثلة تتعلق بالبحث عن التحسس لمسببات الحساسية /PNS/ الربو في الجزائر، أظهرت دراسة في عنابة العلاقة بين التحسس لمسببات الحساسية، وخاصة العث، والربو. تُظهر النتائج أن التعرض لمسببات الحساسية التنفسية هذه والتوعية بمسببات الحساسية البيئية هي عامل خطر رئيسي للربو ومرتبطة بفرط استجابة مجرى الهواء. علاوة على ذلك، أظهر التحليل الجيني للسكان في شرق الجزائر أن LI PNS-T985C 4 مرتبطة بالتوعية بالأمراض التأتبية بما في ذلك الربو. وأوضحت دراسة أخرى أن النمط الجيني IL-TT(4593) b1 يبدو أنه يؤهب للربو التحسسي الأحادي للحساسية للعث 1 p red.

سيسمح التحليل المشترك للجينات وعوامل التعرض البيئية بفهم أفضل للآليات الفيزيولوجية المرضية التي تسبب الربو التحسسي. سيكون لهذا تأثير مباشر على تحسين استراتيجيات التشخيص والوقاية والعلاج من هذه الحالة المرضية، التي يتزايد انتشارها باستمرار.

**الكلمات المفتاحية:** الاستجابة المناعية، الحساسية، مسببات الحساسية الرئوية، الربو، الوراثة، التأتب

## Liste des figures et des tableaux

<b>Figure</b>	<b>Titre de la figure</b>	<b>N° de pages</b>
<b>Figure 1</b>	Classifications des Hypersensibilités selon les mécanismes mis en jeu	5
<b>Figure 2</b>	Les quatre types de réactions d'hypersensibilité	6
<b>Figure 3</b>	Sensibilisation aux allergènes dans les voies respiratoires	8
<b>Figure 4</b>	Phase précoce ou immédiate ( <b>A</b> ) ET tardive ( <b>B</b> ) de l'inflammation allergique induite par les voies respiratoires	10
<b>Figure 5</b>	Les changements du remodelage bronchique.	11
<b>Figure 6</b>	Prick tests	22
<b>Figure 7</b>	Réaction positive avec la manifestation de papule	22
<b>Figure 8</b>	ELISA sandwich-anticorps pour détecter l'antigène	24
<b>Figure 9</b>	Principe de l'analyse par clonage positionnel	26

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>N° de pages</b>
<b>Tableau I</b>	Caractéristiques des études sélectionnées pour la méta-analyse	28
<b>Tableau II</b>	Allergènes recherchés par <b>Boumendjel et al. (2010)</b>	32



## Liste des abréviations

<b>Ab</b>	Anticorps
<b>ADCC</b>	Cytotoxicité a médiation cellulaire dépendante des anticorps
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribo-Nucléique
<b>Ag</b>	Antigène
<b>Alt a1</b>	Alternaria alternata 1
<b>ARN</b>	Acide Ribo-Nucléique
<b>ASM</b>	Airway Smooth Muscle
<b>Can f1</b>	Lipocaline du chien
<b>CD</b>	Cellule dendritique
<b>CMH</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CPA</b>	Cellule présentatrice d'antigène
<b>Der p</b>	Dermatophagoides petronyssinus
<b>Der f</b>	Dermatophagoides farinae
<b>E</b>	Enzyme
<b>EGEA</b>	Etude épidémiologique sur la génétique et l'environnement de l'asthme, l'hyperactivité bronchique et l'atopie
<b>Fel d 1</b>	Felis dromesticus 1
<b>Fel d 13</b>	Felis dromesticus 13
<b>FEV</b>	Volume expiratoire a respiration forcé
<b>GWAS</b>	Étude d'association pangénomique
<b>HSIA</b>	Hypersensibilité immunologique allergique
<b>HSINA</b>	Hypersensibilité immunologique non allergique
<b>IgE</b>	Immunoglobuline E
<b>LB</b>	Lymphocyte B

<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>LPS</b>	Lypopolysacharides
<b>MEC</b>	Matrice extracellulaire
<b>NCF</b>	Facteur chimioattractant des neutrophiles
<b>NOD 1</b>	Nucleotid-binding oligomerisation domain containing 1
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	Réaction de polymérisation en chaine
<b>PRR</b>	Récepteur de reconnaissance des pathogène
<b>RANTES</b>	Regulated Activation Normal T Cell Expressef and Secreted
<b>SPT</b>	Prick Test
<b>STAT</b>	Facteur de transcription et activateur de transcription
<b>TGFB</b>	Facteur de croissance transformant beta
<b>TLR 2</b>	Récepteurs de type Toll 2
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Facteur de nécrose tumorale alpha
<b>VEGF</b>	Facteur de croissance endothéliale vasculaire
<b>VEMS</b>	Volume expiratoire maximal par seconde

# Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I: Généralités</b>	<b>2</b>
I.1.Allergènes responsables des allergies respiratoires.	2
I.1.1. Les acariens.	3
I.1.2. Les pollens.	3
I.1.3. Les animaux.	3
I.1.4. Les Moisissures.	4
I.2. Hypersensibilités	4
I.2.1 Classification des hypersensibilités	4
<b>II. L’asthme atopique ou allergique</b>	<b>6</b>
II.1.Physiopathologie de l’asthme atopique	7
II.1.1.Inflammation	7
II.1.2. Le remodelage bronchique	10
II.1.3. L’hyperactivité bronchique	12
<b>III. Génétique de l’asthme atopique</b>	<b>12</b>
III. 1. Caractérisation des gènes impliqués dans l’asthme	12
III. 2. Groupes de gènes impliqués dans l’Asthme	14
III. 2. 1. Gènes associés à l’immunité innée et l’immunorégulation	14
III. 2. 1. Gènes associés à la différenciation et à la fonction des cellules	16
III. 2. 3. Gènes associés à la biologie de l’épithélium et à l’immunologie des muqueuses	16
<b>III. 2. 4. Gènes associés à la fonction pulmonaire et au remodelage des voies respiratoires</b>	<b>17</b>
<b>CHAPITRE II : Méthodologie</b>	<b>18</b>
<b>I.Type d’étude et population ciblées</b>	<b>18</b>
I. 1. Etude cas-témoins	18
I. 2. Etude familiale	19
I. 3. Recueil des données	19

II. Méthodologie .....	20
II. 1. Statut allergique des patients .....	21
II. 1. 1. Tests allergologique cutanés .....	21
II. 1. 2. Dosage des IgE .....	22
<b>III. Etude moléculaire .....</b>	<b>24</b>
III. 1. Approches gène candidat .....	24
III. 2. Clonage positionnel .....	25
III. 3. Etude d'association pangénomique .....	26
<b>IV. Analyse statistique des polymorphismes génétiques .....</b>	<b>26</b>
IV. 1. Principes de l'analyse statistique génotypique .....	26
IV. 2. Mesure de l'association .....	27
<b>CHAPITRE III Résultats et discussion : .....</b>	<b>31</b>
<b>I. Asthme atopique et profil de sensibilisation .....</b>	<b>31</b>
<b>II. Astme atopique et profil génétique .....</b>	<b>34</b>
<b>III Discussion générale .....</b>	<b>43</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>46</b>
<b>Reference bibliographique .....</b>	<b>47</b>



# *Introduction*

Les maladies allergiques constituent actuellement un problème de santé publique. Selon L'Organisation mondiale de la santé (OMS), elles sont placées au quatrième rang des maladies chroniques dans le monde après le cancer, les pathologies cardiovasculaires et le SIDA.

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité secondaire liée à des mécanismes immunologiques. Elle est provoquée par un allergène qui active des lymphocytes et stimule la production d'anticorps chez un individu prédisposé. L'asthme d'origine allergique est le phénotype le plus fréquent pendant l'enfance. Ce phénotype peut apparaître à tous les âges mais, dans la majorité des cas, la sensibilisation allergénique se met en place dans la petite enfance (Illi *et al.*, 2006). Il s'agit d'une maladie multifactorielle hétérogène, résultant d'interaction complexe entre les facteurs environnementaux génétiques. L'exposition aux allergènes ne suffit pas à provoquer un asthme allergique, les personnes concernées doivent être prédisposées au développement de cette maladie par un terrain génétique favorable.

L'asthme présente un large spectre de manifestations cliniques qui est la conséquence de multiples mécanismes physiopathologiques, principalement, l'inflammation allergique et le remodelage bronchique.

Dans le cadre du projet de fin d'études, il nous a été proposé de doser les anticorps de type IgE, spécifiques des pneumallergènes et établir une analyse généalogique de familles apparentées. La survenue de la pandémie au SARS-Cov2 et l'expansion de la COVID-19, avec le confinement qui s'en est suivi, a contraint les structures sanitaires, dont l'hôpital central de l'armée (HCA Lieu de notre stage), à annuler les stages des étudiants en biologie. En accord avec nos promoteurs et l'administration, nous avons réorienté notre travail en réalisant un mémoire bibliographique, dans lequel nous allons :

- décrire les aspects immunologiques et génétiques liées au développement de l'asthme allergique dans la partie rappels bibliographique.
- rapporter les démarches expérimentales qui sont généralement, adoptées par les chercheurs, et qui permettraient de mettre en évidence les facteurs génétiques impliqués dans cette pathologie.
- Analyser puis synthétiser les résultats d'articles clés, doués de pertinence et traitant du même thème.

*Rappels*

*Bibliographiques*



## **I. Généralité sur les allergies**

L'allergie est une réaction excessive, anormale du système immunitaire de l'organisme à une substance qui lui est étrangère, d'origine végétale, animale ou chimique et que l'on appelle allergène. Ce phénomène, complexe, peut se manifester de différentes manières : gêne respiratoire, éternuements à répétitions, démangeaisons... (**Demoly, 2002**)

La modification de l'environnement et des habitudes de vie jouent un rôle primordial dans l'apparition, de plus en plus fréquente, des allergies. Ainsi, divers facteurs environnementaux sont incriminés :

- ✓ **La pollution atmosphérique** caractérisée par un excès des molécules d'ozone (O<sub>3</sub>), les oxydes nitriques (NO<sub>x</sub>), les particules respirables (PM10) et les produits chimiques organiques volatils (COV5). Ces éléments résultent d'une utilisation accrue de gaz de pétrole liquéfié ou de kérosène et sont liés à l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques, particulièrement, dans les zones urbaines des pays développés (**D'Amato et al., 2000**).
- ✓ **L'environnement intérieur** : Les animaux domestiques, l'humidité, les matériaux de construction et d'équipement, les produits de nettoyage, la fumée de tabac, les bio-contaminants, les procédés de combustion engendrés par la cuisson d'aliments, le chauffage et la production d'eau chaude sanitaire (**Viegi et al., 2000**).
- **hypothèse d'hygiène** : Strachan en 1989 explique qu'il existe un lien entre l'exposition aux microbes durant la petite enfance et l'épidémie d'allergies. L'hypothèse relie la réponse immunitaire innée aux mécanismes immunorégulateurs et suggère que les signaux microbiens régulent la maturation et le schéma de la réactivité immunitaire au début de la vie et que les déficiences de cette signalisation sous-tendent la prévalence croissante des maladies allergiques (**Romagnani, 2004 ; Von Hertzen et Haahntela, 2004**).

### **I. 1. Allergènes responsables des allergies respiratoires**

Les allergènes sont des substances que l'on retrouve dans notre environnement et qui peuvent être à l'origine de réactions de défense de la part de notre organisme. Ce sont souvent des protéines ou glycoprotéines comportant plusieurs sites antigéniques ou « épitopes ». Ces derniers réagissent avec les lymphocytes T et B spécifiques et les IgE qui leur sont spécifiques (**Owen et al., 2014**).

### **I. 1. 1. Les acariens**

Les acariens sont de minuscules organismes d'environ 0,3 mm de longueur et ne sont pas visibles à l'œil nu. Ils vivent en moyenne trois mois et se nourrissent principalement de débris cutanés (peau morte..). On les retrouve alors où résident les humains : la maison, les espaces de travail et les transports en commun. Parmi Les espèces les plus répandues et les plus impliquées dans le domaine des allergies ORL et respiratoires, nous retrouvons : *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae* (**Bessot et Pauli, 2011**).

Il existe de nombreux antigènes produits par les acariens, mais peu sont allergéniques, c'est-à-dire capables d'induire des IgE. Les allergènes proviennent des enzymes du tractus digestif et de la salive. On les retrouve donc principalement dans leurs particules fécales. On compte à ce jour 21 groupes d'allergènes (recombinants). Parmi eux, certains sont considérés comme des allergènes majeurs (Ex : Der p 1 et 2, Der f 1 et 2, tropomyosine : Der p 10 et Der f 10), avec lesquels plus de 50% des patients allergiques symptomatiques sont sensibilisés (**Bouton et Ducommun, 2009**).

### **I. 1. 2. Les pollens**

Les pollens constituent le deuxième groupe des pneumallergènes des régions tempérées. Le pollen transmet le matériel génétique mâle lors de la reproduction sexuelle dans les plantes à graines (Spermatophyta), qui comprennent les plantes à fleurs et les gymnospermes ou plantes à cônes. La plupart des grains de pollen ont un diamètre de 10 à 100 µm, la majorité se situant entre 25 et 50 µm. Ce sont les plantes éoliennes (anémophiles) qui sont les plus importantes dans la pollinose. Ces pollens ont tendance à être petits, secs et léger. Une fois respirés, ils se déposent principalement dans les fosses nasales (la muqueuse) et les cornets où leurs allergènes, peuvent provoquer la production d'IgE (**Linder, 2000 ; Brunet, 2002**).

### **I. 1. 3. Les animaux**

Les poils et les squames (débris de peau) d'animaux sont très fréquemment en cause dans les manifestations allergiques. Comme souvent dans l'allergie, la sensibilisation peut durer des années avant de se concrétiser par des symptômes (**Soumaille et Eigenmann, 2013**). Citons :



#### **Les allergènes du chat**

L'allergène Fel d 13 « *Felis domesticus* » est considéré comme l'allergène majeur du chat (**Kleine-Tebbe et al., 1993**). C'est le plus importante du point de vue clinique, il est

responsable d'environ 90% de l'IgE spécifique au chat. Fel d 1 est un hétérodimère comprenant la chaîne I (70 acides aminés) et la chaîne II (90/92 acides aminés), présent dans plusieurs tissus, tels que les glandes sébacées et les glandes salivaires (**Brown et al., 1984**).



### **Allergènes du chien**

Bien que l'allergie au chien ait été reconnue comme un problème clinique, il a reçu moins d'intérêt scientifique que l'allergie au chat. Squames, poils en peau et salive sont les principales sources d'allergènes pour les chiens, tandis que l'urine ne présente pas d'activité allergène significative (**Uhlen et al., 1984**). L'allergène majeur du chien est Can f 1 (**De Groot et al., 1991**).

#### **I. 1. 4. Les moisissures**

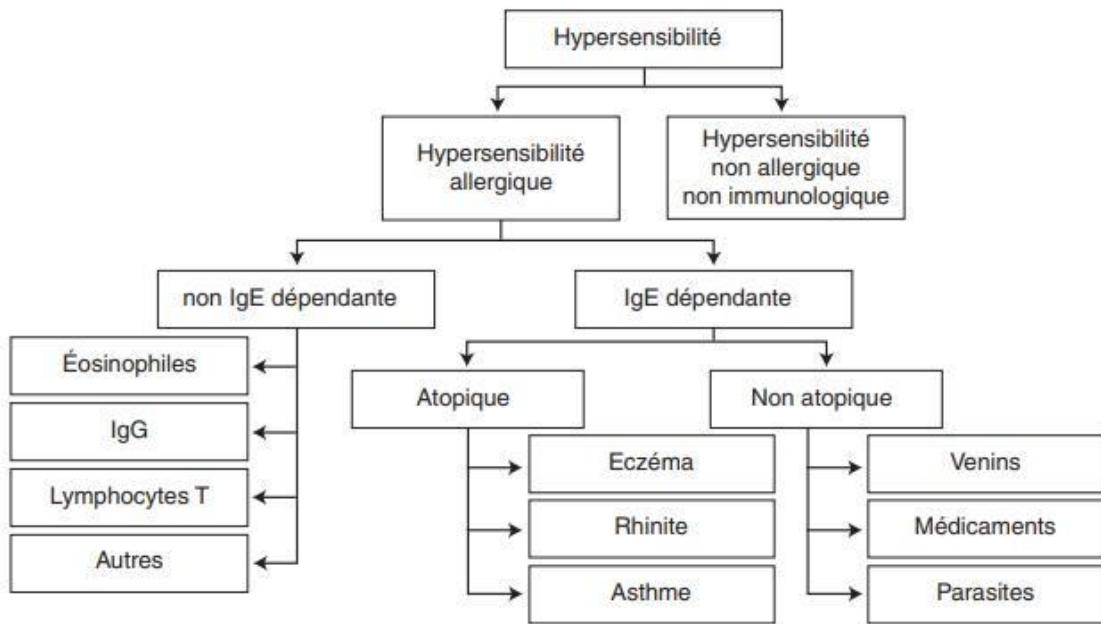
Les moisissures sont un facteur de risque d'asthme, que cela soit chez l'enfant ou l'adulte. Citons certaines espèces importantes sur le plan clinique : les ascomycètes, *Aspergillus*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternate*. Ces espèces se dispersent dans l'air sous forme de spores aériennes atteignant des concentrations souvent bien supérieures à celles retrouvées pour les pollens. En plus des spores, les allergènes peuvent être également produits par le mycélium, comme Alt a1, l'allergène majeur d'*Alternaria* qui a également été retrouvé dans les filaments mycéliens (**Schaller et al., 2019**).

#### **I. 2. Hypersensibilités**

L'hypersensibilité correspond à des symptômes reproductibles, provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par des sujets normaux. Selon le mécanisme, on l'a différencie en : hypersensibilité allergique et hypersensibilité non allergique (**Meyer, 2003**).

L'Hypersensibilité immunologique non allergique (HSINA) n'implique pas de réponse immunitaire spécifique elle se repose sur un mécanisme dépendant de l'immunité innée non spécifique d'antigène (**Janeway, 2003**).

L'hypersensibilité immunologique allergique (HSIA) repose sur un mécanisme immunologique. Ce sont des réactions dues à des effecteurs de l'immunité spécifique, et nécessitent une sensibilisation préalable aux allergènes conduisant au développement d'une réponse immunitaire adaptative (**Janeway, 2003**). Ces Réaction ont été réparties en quatre catégories selon **Gell et Coombs (1963)** comme nous ouvons l'apprécier dans la **figure 1**.



**Figure 1** : Classifications des Hypersensibilités selon les mécanismes mis en jeu. (**Raffard et Partouche, 2008**)

### **I. 2. 1. Classification des hypersensibilités**

Il existe 4 types d'hypersensibilités illustrées dans la **figure 2**.

#### ➤ **Réactions d'hypersensibilité de type I**

Ces troubles sont médiées principalement par les IgE liés aux mastocytes. L'IgE s'engage avec son antigène approprié, provoquant la dégranulation des mastocytes et la libération ultérieure d'histamine (provoquant une réaction immédiate), les leucotriènes (résultant dans les symptômes les plus tardifs) et d'autres médiateurs. Elle présente les symptômes des maladies allergiques des voies respiratoires telles que le rhume des foins ou l'asthme allergique (**Rajan, 2003**).

➤ **Réactions d'hypersensibilité de type II**

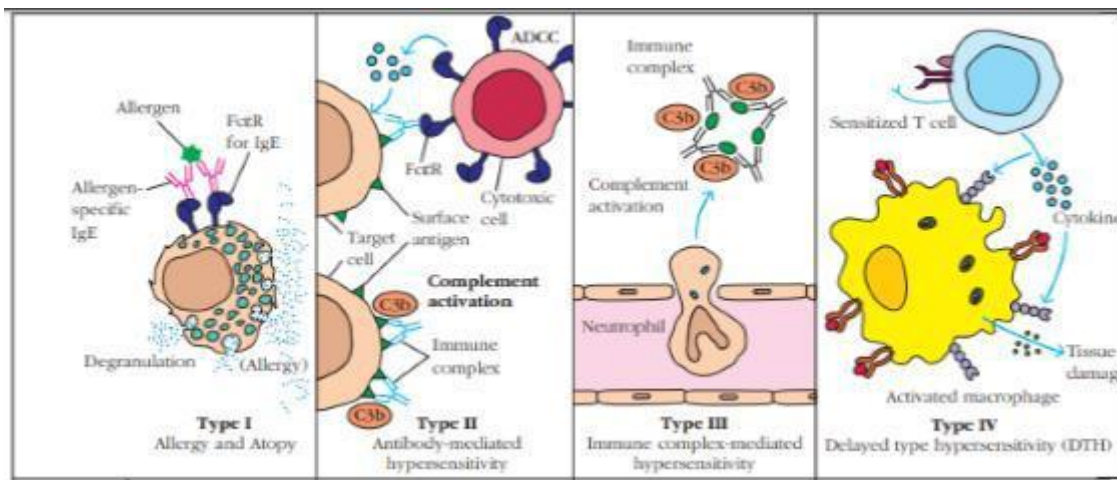
Dans la formulation de Gell et Coombs, ces réactions sont caractérisées par des interactions antigène-anticorps (immunoglobuline autre que les IgE), impliquant la destruction cellulaire *via* l'activation du complément ou la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Les vasculitides sont l'exemple classique de ce type de réactions d'hypersensibilité (Rajan, 2003 ; kuby , 2014).

➤ **Réaction d'hypersensibilité de type III**

Dans le système Gell – Coombs, ces réactions entraînant la formation de complexes d'antigènes – anticorps (complexes immun), « qui se déposent dans le glomérule et / ou membranes basales pulmonaires. Et activation du complément (Rajan, 2003).

➤ **Réactions d'hypersensibilité de type IV**

L'hypersensibilité de type IV est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies auto-immunes. Elle est médiée par les lymphocyte T qui vont induire la libération de diverse cytokine provoquant l'activation des macrophages, entraînant ainsi des lésions tissulaires (Rajan, 2003).



**Figure 2 :** Les quatre types de réactions d'hypersensibilité (Owen *et al.*, 2014).

## **II. Asthme atopique ou allergique**

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des voies aériennes qui se caractérise par une réactivité excessive des bronches (œdème, contraction des muscles bronchiques, sécrétion de mucus) à certaines agressions, provoquant une gêne à la circulation de l'air (**Antó, 2012**). C'est une maladie multifactorielle à déterminisme génétique dans lequel interviennent des facteurs de l'environnement dont les allergènes.

Bien que l'incidence et la prévalence de l'asthme soient plus élevées chez les enfants, l'utilisation des soins de santé liés à l'asthme et la mortalité sont plus élevées chez les adultes (**Dharmage et al., 2019**). D'après les estimations de l'OMS, il y a environ 235 millions d'asthmatiques dans le monde en 2005 et plus de 339 millions en 2016.

Il existe une grande variation géographique dans la prévalence, la gravité et la mortalité de l'asthme. Alors que sa prévalence est plus élevée dans les pays à revenu élevé, la plupart des décès liés à l'asthme surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (**Stanojevic et al., 2012**).

La mortalité par asthme et les taux d'hospitalisation pour crises d'asthme aiguës sévères ont augmenté dans tous les groupes d'âge au cours de la période de 1960 à 1985, les taux d'augmentation les plus élevés chez les jeunes enfants d'âge préscolaire (Mitchell E A, 1985). Après cette période, au cours des années 1990 et au début des années 2000, une tendance à la baisse de la gravité a été observée. Cependant, malgré de nouveaux traitements et des inhalateurs améliorés pour l'administration de thérapies topiques, aucune autre amélioration des taux de mortalité ou d'hospitalisation n'a été observée au cours de la dernière décennie, ni chez les enfants ni chez les adultes (**Ebmeier et al., 2017**).

### **II. 1. Physiopathologie de l'asthme atopique**

La physiopathologie de l'asthme atopique est complexe et est caractérisée par l'activation de certains mécanismes physiologiques, tels que l'inflammation, le remodelage et l'hyperactivité bronchique.

#### **II. 1. 1. Inflammation**

L'inflammation des bronches est le mécanisme de base de l'asthme. Celle-ci est à l'origine des changements morphologiques et fonctionnels de la muqueuse et la sous-muqueuse

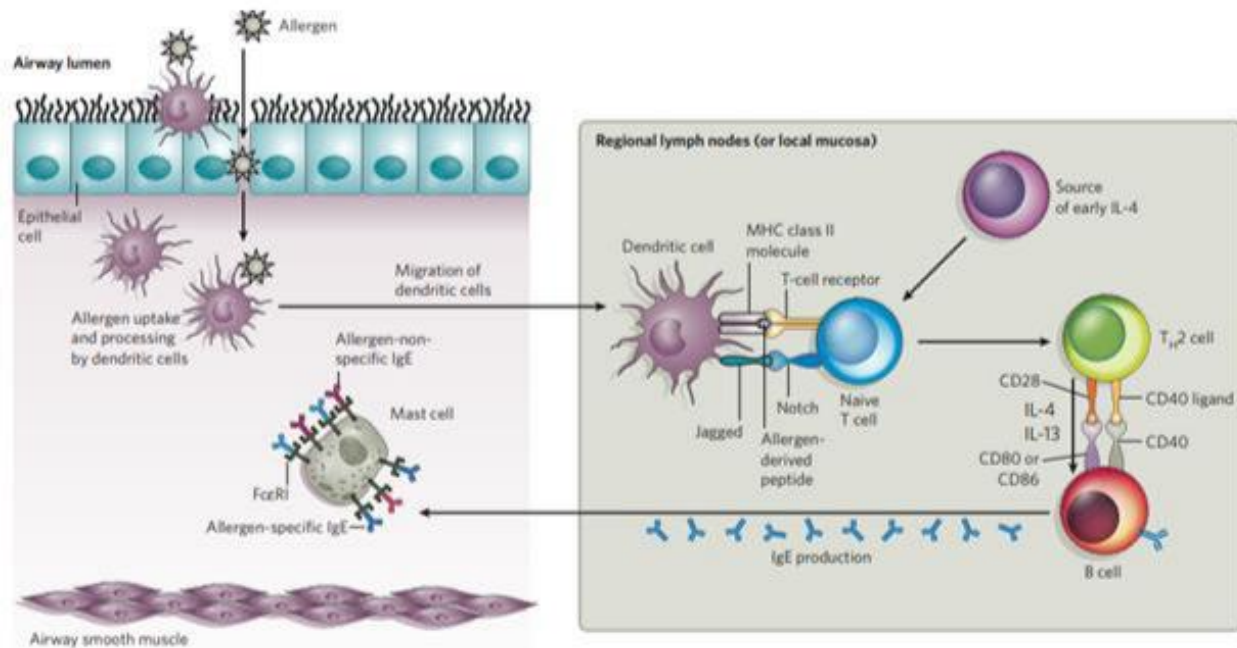
bronchique. Ces changements, qui apparaissent de façon progressive, détermineront l'apparition de l'hyperactivité et de l'asthme (Jeffery *et al.*, 1989). Elle se décompose en deux phases :

➤ **Phase de sensibilisation à l'allergène : Synthèse d'IgE et leur fixation sur les récepteurs FcεRI**

Lors de la première exposition, l'allergène est capté par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), notamment par les cellules dendritiques (CD). Ce contact a lieu au niveau du site d'entrée de l'allergène (épithélium bronchique, tissus...). Il s'en suit un apprêtement antigénique et une présentation *via* les molécules du CMH de classe II et ce au cours de la migration des CD du tissu vers les organes lymphoïdes secondaires (Dans ce cas le ganglion drainant les poumons). Une fois arrivées, ces CD matures exprimant les molécules de co-stimulation, activent les lymphocytes T CD4+ naïf (T helper), exprimant un récepteur TCR (T cell receptor) spécifique à l'allergène. Cette activation stimule les voies de signalisation conduisant à la prolifération et donc à la formation d'un clone de LTh et leur différenciation en lymphocytes Th2.

Toujours au niveau des ganglions lymphatiques, les Th2 interagissent avec les lymphocytes B (LB) activés par le même allergène (Coopération T-B). Les LB prolifèrent et se différencient, sous l'influence de cytokines libérées par les lymphocytes Th2 activés (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), en plasmocytes sécrétant d'IgE (après commutation isotypique) et en LB mémoires.

Les IgE sécrétées se fixent, par leur fragment constant (Fc) aux granulocytes (mastocytes, basophiles, éosinophiles) via le récepteur FcεR, dont il existe deux types : FcεRI de haute affinité pour les IgE (lie les IgE seuls, non couplés à l'allergène), et le FcεRII de faible affinité pour les IgE (lie les IgE déjà couplés à leur allergène) (Owen *et al.*, 2014).



**Figure 3** : Sensibilisation aux allergènes dans les voies respiratoires (Gali et al., 2008).

➤ **Phase de déclenchement**

Cette phase a lieu lors d'un contact ultérieur avec l'allergène et est composée de deux phases successives : la réaction immédiate et la réaction retardée.

La phase immédiate implique un pontage des IgE et une dégranulation. Elle a lieu lors de la deuxième exposition de l'allergène avec l'organisme au niveau du site d'entrée (la muqueus nasal, pulmonaire, buccal...). L'allergène est reconnu par les IgE, lui-même fixés aux FcεRI des granulocytes (pontage ou agrégation, cross-linking). Suite à ce signal d'activation, il y'a la dégranulation du mastocyte et la libération de médiateurs préformés stockés dans des granules tels que l'histamine, le facteur chimioattractant des éosinophiles (ECF), le facteur chimioattractant des neutrophiles (NCF). Les effets biologiques induits par ces substances sont observés dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène (**Figure 4**) (Owen et al., 2014).

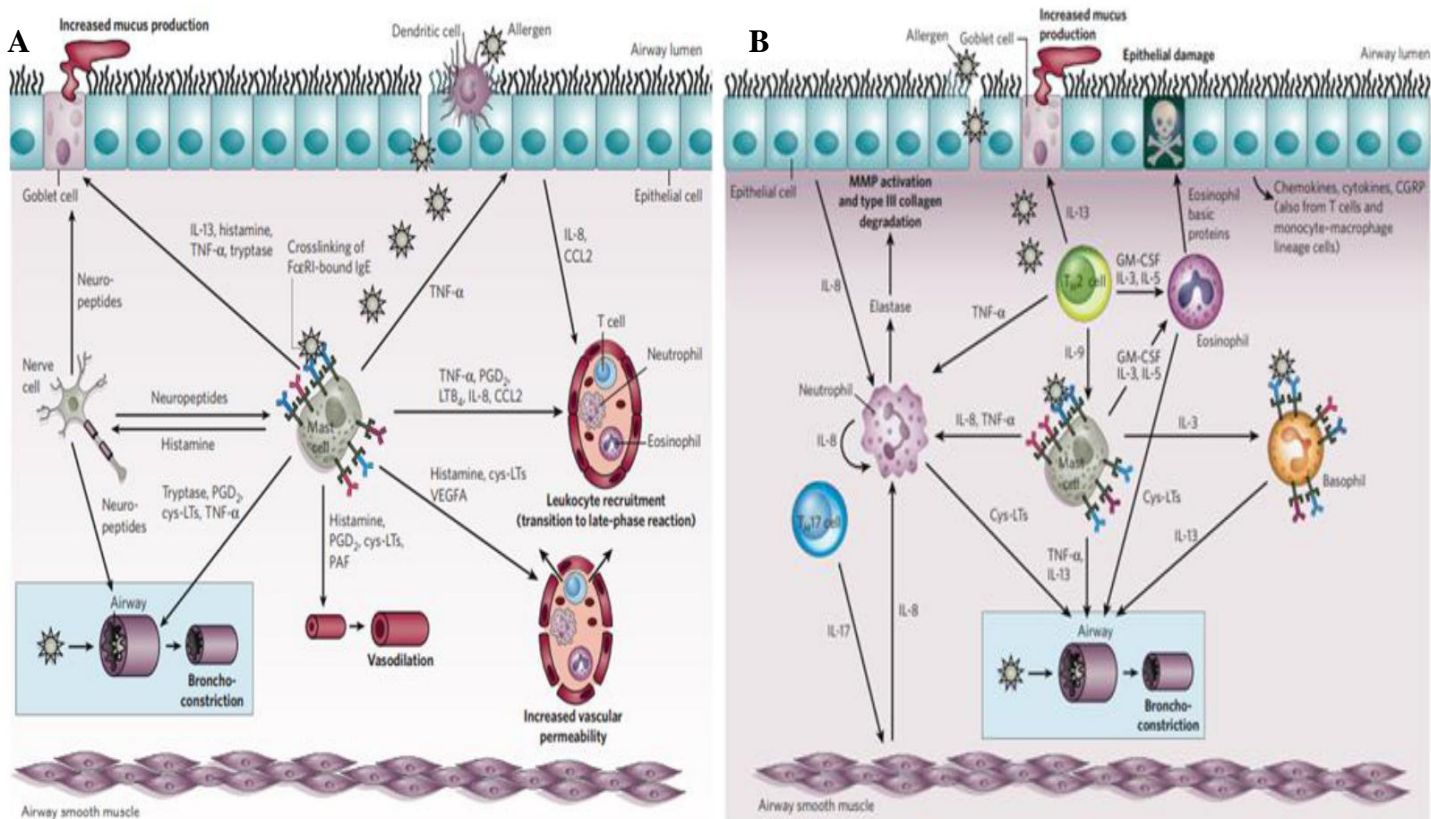
La phase tardive correspond à la synthèse de médiateurs de l'inflammation lipidiques et protéiques par les mastocytes activé tels que prostaglandines, leucotriènes, chimiokines et cytokines. Ceux-là ne sont pas préformés et stockés, contrairement aux substances vasoactives, et donc ne seront libérés que plus tard après l'activation du mastocyte par les allergènes (**Figure 4**).

Ces médiateurs secondaires induisent une inflammation locale soutenue par l'afflux de cellules neutrophiles, éosinophiles et lymphocytes TH2. Ils seront, à long terme, responsables d'altérations tissulaires, de la destruction de l'épithélium et de l'inflammation de la sous-



muqueuse, diminuant ainsi le diamètre des voies aériennes (Gali *et al.*, 2008 ; Judy Owen *et al.*, 2014).

Cette inflammation est chronique et aboutit à long terme à une modification de l'architecture des voies respiratoires, également nommée remodelage bronchique (Gali *et al.*, 2008).



**Figure 4 :** Phase précoce ou immédiate (A) ET tardive (B) de l'inflammation allergique induite par les voies respiratoires (Gali *et al.*, 2008).

Les médiateurs impliqués dans cette réaction ont plusieurs rôles. Les effets biologiques de l'histamine, observés dans l'allergie, sont dus en grande partie à sa liaison avec les récepteurs H1, présents sur les muscles lisses bronchiques. Cette interaction entraîne la contraction de ces muscles et la production de mucus.

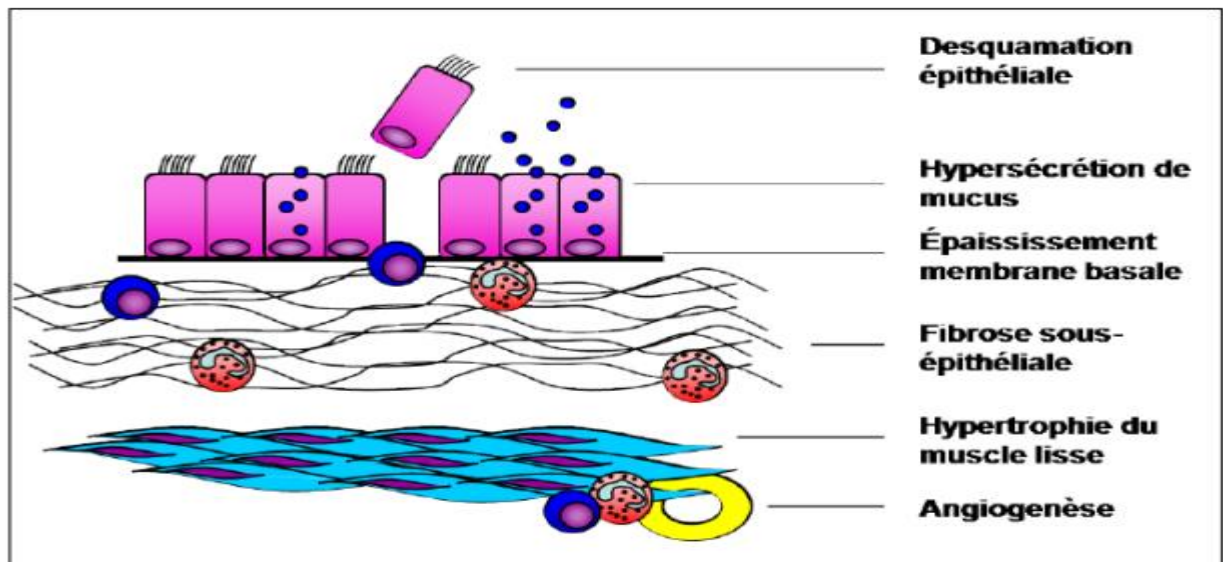
Le facteur chimioattractant des éosinophiles (ECF), et le facteur chimioattractant des neutrophiles (NCF) favorisent le recrutement d'éosinophiles, de neutrophiles, au site de l'inflammation. Les leucotriènes et les prostaglandines entraînent la contraction de muscles

lisses (bronchoconstriction notamment). Ils vont augmenter la perméabilité vasculaire et la sécrétion de mucus.

Certaines chimiokines et cytokines telles que l'IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, et le TNF- $\alpha$  vont impacter l'environnement local en entraînant l'accumulation de cellules de l'inflammation telles que les neutrophiles et éosinophiles.

### II. 1. 2. Le remodelage bronchique

Le remodelage des voies aériennes peut être défini comme des changements dans la composition, l'organisation et la quantité de cellules et des composants extracellulaires de la paroi des voies aériennes. Cependant, les anomalies les plus importantes, sont celles observées dans l'épithélium et le muscle lisse et le système vasculaire et la matrice extracellulaire (présents dans les parois bronchiques.) (Warner et Knight, 2008).



**Figure :** Les changements du remodelage bronchique.

Le raccourcissement des muscles lisses des voies aériennes (ASM) est à la base des symptômes asthmatiques et du handicap. La largeur / surface de la couche d'ASM observée sur les sections transversales des voies respiratoires augmente en moyenne dans l'asthme de 50 à 200% dans les cas mortels et de 25 à 55% dans les cas non mortels, par rapport aux cas témoins (Niimi et al., 2003). Les cellules musculaires lisses ont la capacité de produire un vaste répertoire de cytokines, de chimiokines et de médiateurs inflammatoires. Les médiateurs, tels que l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 peuvent favoriser la production de protéines intracellulaires («hypertrophie») et la production d'ADN («hyperplasie») *in situ* dans l'ASM (Zelazny et al., 1993).

Les voies respiratoires asthmatiques produisent un excès de mucus, qui ne peut pas être éliminé par un mouvement ciliaire normal. Les cellules caliciformes sont une source principale de mucus dans les voies respiratoires et se sont révélées hyperplasiques dans les voies respiratoires asthmatiques (**Bai et Knight, 2005**). Les IL-4, -5, -9 et -13 jouent un rôle important dans l'induction de l'hyperplasie des cellules caliciformes en induisant la transformation des cellules épithéliales en cellules caliciformes (**Tagaya et Tamaoki, 2007**).

Une angiogénèse est aussi observée. (**Baluk et al., 2004**) Le facteur le plus probablement responsable de cela est le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) (**Simcock et al., 2007**).

Chez les sujets asthmatiques, l'épithélium subit des altérations structurelles telles qu'une desquamation. Il s'agit là d'un trait caractéristique du remodelage bronchique. Ce traumatisme de l'épithélium peut être la conséquence de l'inflammation ou du stress mécanique causé par la bronchoconstriction (**Tagaya et Tamaoki, 2007 ; Panettieri et al., 2008**).

L'asthme est, aussi, associé au dépôt d'un certain nombre de protéines de la matrice extracellulaire (MEC) sur la paroi des voies respiratoires, y compris les collagènes anormaux, la laminine, la ténascine et la fibronectine (**Laitinen et al., 1997 ; Wilson et Li, 1997**). Ces changements se manifestent principalement par une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale réticulaire, qui a été liée à l'épaisseur de la paroi des voies aériennes (**Kasahara et al., 2002**). La sécrétion des protéines de la MEC peuvent être influencés par un certain nombre de stimuli inflammatoires et mécaniques. Il a été suggéré que l'IL-4 et le TGF $\beta$  peuvent provoquer une différenciation des fibroblastes en myofibroblastes, tandis que l'IL-4 induit également la synthèse du collagène III (**Batra et al., 2004**).

### **II. 1. 3. L'hyperactivité bronchique**

L'hyperactivité bronchique, ou l'hyperactivité des voies respiratoires est une composante essentielle de l'asthme. Le concept décrit une augmentation de la sensibilité des voies respiratoires des asthmatiques à des stimuli bronchoconstricteurs (immunologique, physiologique et/ou pharmacologique) qui sont essentiellement sans effet sur les nonasthmatiques (**Colasurdo et Larsen, 2000**). Le remodelage des voies respiratoires, notamment *via* l'hypertrophie et l'hyperplasie du muscle bronchique, pourrait contribuer mécaniquement à l'hyperactivité en conduisant à une bronchoconstriction supérieure pour un stimulus donné (**Joos et al., 2003**).

### **III. Génétique de l'asthme atopique**

Comme nous l'avons signalé plus haut, l'asthme est une maladie multifactorielle à déterminisme génétique dans lequel interviennent des facteurs de l'environnement dont les allergènes. Il existe des sous-types d'asthme témoignant vraisemblablement d'un polymorphisme génétique (**Aubier, 1997**).

Un nombre considérable d'études familiales ont montré une prévalence importante de l'asthme et de ses phénotypes chez les enfants de parents atteints comparativement aux enfants de parents non atteints (**Gina, 2003**). En effet, le risque qu'un enfant développe de l'asthme est trois fois plus élevé si l'un de ses parents est asthmatique et ce risque double si les deux parents sont atteints. (**Illig et Wjst, 2002**).

Les études familiales de ségrégation suggèrent un mode de transmission tantôt autosomique dominant, tantôt autosomique récessif de l'asthme et plusieurs gènes sont incriminés (**Demoly et al., 1997**).

### **III. 1. Caractérisation des gènes impliqués dans l'asthme**

La caractérisation des facteurs génétiques et l'établissement d'un lien entre un gène et une maladie telle que l'asthme, peut se faire selon deux démarches : l'analyse des liens génétiques et l'analyse des associations génétiques (**McGuffin et al., 2002**).

L'analyse de liaison exploite le fait que certains loci ou allèles génétiques à proximité immédiate sur le même chromosome ont tendance à être hérités ensemble. Le principe est l'utilisation de *marqueurs* génétiques (séquences d'ADN nucléaire avec localisation connue dans le génome) positionnés le long du chromosome. Ainsi, si une maladie est souvent transmise à la progéniture avec des marqueurs spécifiques, on peut alors conclure que le ou les gènes à l'origine de la maladie sont situés à proximité de ces marqueurs (**Thomsen, 2015**). L'analyse de liaison identifie des régions relativement grandes du chromosome. Elle est dépendant de la distance génomique entre les marqueurs, et la localisation du gène lui-même nécessite de réaliser une cartographie.

Les études d'association peuvent être menées à la fois au sein des familles (association familiale) et parmi des individus non apparentés, généralement dans une population cas-témoins. Au sens classique, les fréquences génotypiques d'une population d'individus malades, par exemple les asthmatiques, sont comparées aux fréquences génotypiques d'une population témoin non malade (témoins sains). Si les fréquences des gènes diffèrent entre les cas et les témoins, les allèles seraient associés à la maladie (**Vercelli et al., 2008**). Ces études d'association peuvent être effectuées :

- ✓ Avec des gènes candidats (gènes dont la fonction suggère qu'ils peuvent jouer un rôle dans le processus physiopathologique de la maladie);
- ✓ Dans des régions candidates identifiées par les analyses de liaison ;
- ✓ Ou sur l'ensemble du génome sans hypothèse a priori (étude d'association pangénomique ou Genome-Wide Association Study [GWAS]) (**Vercelli et al., 2008 ; Rava et al., 2013**).

L'approche de gènes candidat est basée sur l'étude des variations présentes à l'intérieur de gènes connus ou «candidats». Ces derniers sont choisis parce que leur fonction les implique dans la physiopathologie de l'asthme. En utilisant des plans d'étude cas-témoins, les associations entre un ou plusieurs polymorphismes dans le gène candidat et le phénotype (asthme) sont évaluées (**Hoffjan et Ober, 2002**).

Les Etudes d'association génétique pangénomiques ou Genome-Wide Association Study, « GWAS » consistent à comparer la fréquence de centaines de milliers de variants génétiques distribués sur l'ensemble des chromosomes entre un groupe de cas atteints de la maladie et un groupe de témoins, en utilisant des technologies de génotypage à haut débit. Il s'agit d'une approche sans hypothèse préalable sur les gènes d'intérêt contrairement aux études d'association génétique de type gène candidat (**Debette, 2012**). Elle teste l'association entre les phénotypes et les SNP à travers le génome et les maladies, impliquant généralement 500 000 marqueurs qui sont raisonnablement polymorphes et se répartissent assez uniformément à travers le génome (**Hardy et Singleton, 2009**).

### **III. 2. Groupes de gènes impliqués dans l'Asthme**

Les différentes approches ci-dessus ont été appliquées aux données EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy), afin de rechercher des gènes impliqués dans l'asthme et ses phénotypes associés. L'ensemble de ces gènes sont résumés dans **tableau I en annexes 1**.

La plupart des gènes connus liés à l'asthme ou au phénotype liés à l'asthme, incluant les traits respiratoires (par exemple, respiration sifflante, hyperréactivité bronchique), traits immunologiques (par exemple, taux sériques d'IgE totaux et spécifiques), et des traits cliniques (par exemple, l'eczéma) ont été identifiés (**Ober et Hoffjan, 2006**). Les gènes de susceptibilité à l'asthme se répartissent en quatre groupes principaux (**Vercilli, 2008**) :

- ✓ Gènes associés à l'immunité innée et à l'immunorégulation.
- ✓ Gènes associés à la différenciation et à la fonction des cellules.
- ✓ Gènes associés à la biologie de l'épithélium et à l'immunologie des muqueuses.
- ✓ Gènes associés à la fonction pulmonaire et au remodelage des voies respiratoires

#### **III. 2. 1. Gènes associés à l'immunité innée et l'immunorégulation**

Le premier groupe comprend les gènes des Récepteurs de Reconnaissance des pathogènes (PRRs) incluant les gènes codant le TLR2 (toll-like receptor 2), TLR4, TLR6, TLR10, CD14,

NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 1) et NOD2 (**Eder et al., 2004 ; vercelli, 2008**).

Nous avons aussi dans ce groupe, des gènes dont les produits sont impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire, parmi lesquels, le gène codant l'*IL-10*, cytokine anti-inflammatoire régulant à la fois l'immunité humorale et cellulaire, et qui est associée au taux d'IgE, au VEMS (volume expiratoire maximum seconde) et à l'asthme (**Lyon et al., 2004**). Les gènes codant le facteur TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ), STAT 3 (Signal Transducers and Activators of Transcription), le récepteur PDGFR2 (Prostaglandin Receptor), et les molécules HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP sont aussi associés à l'asthme (**Halapi et Bjornsdottir, 2008**).

Le gène codant le CD14 est localisé dans le chromosome 5 en 5q31.1. Il s'agit d'une région candidate parmi les loci régulant les IgE sériques totaux. La protéine CD14 reconnaît spécifiquement le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif. Elle est exprimée de manière constitutive, principalement à la surface des monocytes, macrophages et neutrophiles (mCD14), ou dans le sérum (sCD14), elle joue un rôle essentiel dans la différenciation des Th1 en régulant l'expression d'IL-12. Les variants du gène *CD14* influenceraient donc la différenciation des cellules Th et des IgE sériques totales (**Baldini et al., 1999 ; Halapi et Bjornsdottir, 2008**).

### **III. 2. 1. Gènes associés à la différenciation et à la fonction des cellules**

Ce deuxième groupe de gènes de susceptibilité à l'asthme comprend ceux qui régulent la différenciation et les fonctions effectrices des cellules Th2. Nous retrouvons principalement le *GATA3*, *TBX21* (*T-box transcription factor 21*), *FCER1B* (*high-affinity receptor for the Fc region of immunoglobulin E*), *IL4*, *IL13*, *IL4RA*, *IL5*, *IL5RA*, *STAT6* et *IL12 $\beta$*  (**Vercelli, 2008**).

Le gène codant l'IL-13 est localisé dans le chromosome 5 en 5q31-1. L'IL-13 provoque une réponse inflammatoire caractérisée par l'hyperréactivité des voies aériennes, l'hypersécrétion de mucus et fibrose des voies respiratoires (**Luyimbazi et al., 1998**).

Le gène *FCER1B* (ou *MS4A2*) localisé dans le chromosome 11 a été le premier gène de susceptibilité identifié. Il code pour la chaîne  $\beta$  du récepteur de forte affinité pour l'IgE. (**Sandford et al., 1993**). *FCER1B* est impliqué dans l'initiation de la réaction allergique de type 1, dans les mastocytes, les basophiles, les éosinophiles, les cellules de Langerhans, les monocytes, et les neutrophiles. Son activation serait à l'origine de la libération par ceux-ci de

l'IL4 et d'autres cytokines, ayant possiblement comme effet l'augmentation de la synthèse des IgE et de surcroît du processus inflammatoire (**Plaut et al., 1989**).

### **III. 2. 3. Gènes associés à la biologie de l'épithélium et à l'immunologie des muqueuses**

Ce groupe comprend les gènes exprimé dans les cellules épithéliales, incluant les gènes codant les chimiokines telles que les RANTES, CCL11, CCL24 et CCL26, CC16 et un inhibiteur de sérine protéase le SPINK5 (serine protease inhibitor Kazal-type 5) (**Vercilli, 2008**).

Le gène codant le CCL5 (ou RANTES) est localisé sur le chromosome 17 en 17q11.2-q12. Le CCL5 peut induire un chimiotactisme et une activation de plusieurs cellules (mastocytes, éosinophiles, baseophiles et lymphocytes T). Il a été rapporté que deux polymorphismes fonctionnels dans la région du promoteur proximal de ce gène (-28 C à G et -403 G à A) augmenterait l'activité transcriptionnelle et l'expression de *CCL5*, aggravant ainsi l'obstruction des voies respiratoires (**Fryer et al., 2000**).

### **III. 2. 4. Gènes associés à la fonction pulmonaire et au remodelage des voies respiratoires**

Ces gènes ont été découverts par clonage positionnel. Parmi ces gènes nous avons : *ADAM33*, *NPSR1*, *PDE4D*, *IRAKM* et *IL13* (**Vercilli, 2008**).

Le gène *ADAM33* (A Disintegrin And Metalloproteinase-33) localisé dans la région chromosomique 20p13, est lié à l'asthme et à l'hyperactivité bronchique plus qu'aux IgE. Ce gène s'exprime dans les bronches (fibroblastes sous-endothéliaux, cellules musculaires lisses) et code pour une protéine de membrane renfermant des domaines d'adhérence (à l'intégrine  $\alpha\beta1$ ) et protéolytiques (avec un spectre d'inhibiteurs de métalloprotéinases particulier, TIMP-3 et TIMP-4) (**Thomsen, 2015**). L'activité anormale de ce gène entraîne des anomalies dans la fonction des cellules du muscle lisse et des fibroblastes bronchiques, et contribue au remodelage des voies aériennes et à l'hyperactivité bronchique (**Eerdewegh et al., 2002 ; Holgate et al., 2006**).



# *Méthodologie*

Initialement, notre étude concernait l'analyse des profils de sensibilisation aux pneumallergènes dans une cohorte de patients algériens asthmatiques. Nous devions, d'abord, doser les anticorps de type IgE, spécifiques aux pneumallergènes, ensuite établir une analyse moléculaire.

La survenue de la pandémie au SARS-Cov2 et l'expansion de la COVID-19, avec le confinement qui s'en est suivi, a contraint les structures sanitaires, dont le HCA (Lieu de notre stage), à annuler les stages des étudiants en biologie. En accord avec nos encadreurs et l'administration, nous avons réorienté notre travail en réalisant un mémoire bibliographique.

Dans cette partie du mémoire, nous allons décrire brièvement la démarche scientifique qui nous permettrait d'atteindre les objectifs posés, et ce en :

- décrivant la population ciblée ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion
- le matériel biologique utilisé
- le principe des méthodes utilisées pour avoir le profil de sensibilisation aux pneumallergènes.
- les démarches adoptées pour la caractérisation des gènes susceptibles d'être impliqués dans la physiopathologie de l'asthme atopique.

Par ailleurs, nous avons analysé 8 articles traitant de la même thématique. Les caractéristiques propres à chacune sont mentionnées dans le **tableau I** à la fin de la partie matériel et méthodes.

### **I. Type d'étude et population ciblées**

L'analyse du profil de sensibilisation aux pneumallergènes, sur le plan immunologique et génétique, peut se faire selon deux types d'études : une étude cas-témoins et une étude familiale.

#### **I. 1. Etude cas-témoins**

L'étude cas-témoins nous permet d'identifier les facteurs, environnementaux, immunologiques et génétiques contribuant à l'apparition de la maladie. Nous pouvons aussi identifier des biomarqueurs diagnostic et pronostic, exprimés spécifiquement chez les patients, permettant ainsi le dépistage rapide et le suivi de l'évolution de la maladie. Les patients sont généralement recrutés dans les centres d'allergologie. Les critères diagnostiques et les modalités thérapeutiques de l'asthme sont définis selon l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, établis par **Aït-Khaled et Enarson (2006)**. Les patients sont recrutés dans des centres d'allergologie publiques ou privés, et les critères d'inclusion selon **Berkani et al. (2016)** sont les suivants :

- Asthme atopique, diagnostiqué sur la base de l'association entre les symptômes cliniques de l'asthme atopique, tests cutanés positifs, taux des IgE totales sériques >150 UI/ml et taux des IgE spécifiques sériques anti-Der p 1 > 0.35 kU/l),
- Monosensibilisation au Dermatophagoïdes pteronyssinus (Der p 1).

Les témoins sont des sujets non apparentés, généralement, recrutés dans les mêmes centres et doivent partager les mêmes facteurs environnementaux que les individus malades. Selon **Berkani et al. (2016)**, les critères d'inclusions des sujets témoins sont :

- Absence de pathologies inflammatoires et respiratoires allergiques,
- Aucune histoire personnelle ou familiale d'atopie.
- Pricks tests négatifs aux pneumallergènes communs.
- Taux des IgE totales sériques <150 UI/ml.
- Taux des IgE spécifiques sériques anti-Der p 1 < 0.35 KU/l.

## **I. 2. Etude familiale**

Les études familiales concernent des membres apparentés à différents degrés. Elle peut cibler les maladies monogéniques et multigéniques.

Dans les maladies monogéniques, l'analyse de ségrégation ou analyse de transmission familiale d'un phénotype donné, nous permet d'estimer les corrélations familiales pour ce phénotype (mode de transmission, pénétrance, fréquence allélique) et de chercher à mettre en évidence l'effet d'un gène transmis de façon mendélienne parmi l'ensemble des facteurs génétiques et environnementaux impliqués (**Demenais et al., 1996, Feingold et al., 1998, Feingold, 2005**).

L'étude de famille dans les maladies multigéniques reste compliquée, en raison de l'existence d'une hétérogénéité phénotypique et génétique. En effet, une même maladie peut se présenter sous différentes formes cliniques, du fait d'une hétérogénéité allélique ou génique (pénétrance incomplète et l'expressivité variable). L'hétérogénéité allélique correspond au cas où des mutations différentes d'un même gène sont la cause de la même maladie. L'hétérogénéité génique ou non allélique est le fait que des mutations de gènes différents peuvent être la cause de la même maladie. Cependant, d'autres facteurs souvent mal connus interviennent, des gènes modificateurs qui modulent le phénotype, et des facteurs du milieu. Ainsi, une même maladie peut être due à divers gènes et à des interactions génétiques et environnementales différentes.

Dans les études familiales à phénotype complexe, souvent dû à l'influence de facteurs génétiques différents, comme les allergies, il est recommandé de décomposer le phénotype en diverses composantes, appelées sous-phénotypes, plus homogènes (par exemple, sévérité et âge de début de la maladie ou concentration de métabolites particuliers).

Dans le cas de l'asthme, des études des Trio (Famille : Père, mère et l'enfant asthmatique) sont souvent réalisées. Sont inclus dans l'étude, les familles ayant au moins un enfant atteint d'asthme atopique depuis 2 ans ou plus et ayant reçu un traitement de fond. Il faut qu'il soit sensibilisé au moins à deux des 15 allergènes utilisée lors des tests cutanés. Dans l'étude du profil génétique de l'asthme atopique, il est conseillé de s'intéresser à la triade de l'atopie (asthme, la rhinite allergique et l'eczéma).

### **I. 3. Recueil des données**

Quel que soit le type d'étude, il faut obtenir l'approbation du comité d'éthique de l'organisme et un consentement éclairé doit être signé par tous les sujets (sains et malades). Par ailleurs, il est important d'établir un questionnaire pouvant apporter des données informatives sur :

- Âge, sexe, taille et poids.
- La santé respiratoire, actuelle et passée, standardisée selon les critères de l'American Thoracic Society (ATS) ("Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma) des sujets inclus dans l'étude.
- L'histoire des réactions allergiques ou des symptômes d'asthme, suite à l'exposition à des allergènes spécifiques la sévérité de l'asthme et de l'atopie. Il faut aussi indiquer le profil de crise et leur gravité, le nombre de visites à l'urgence (au cours d'une période précise, 12 mois par exemple), médicaments pris, le tabac et les expositions professionnelles.
- L'histoire familiale incluant le mariage consanguin dans les différentes générations.
- L'histoire familiale de l'asthme et des autres maladies respiratoires. Avec la précision des manifestations associées : laryngite, rhinite, conjonctivite, urticaire, eczéma.

## **II. Méthodologie**

Les patients recrutés sont des asthmatiques. Ils sont examinés par un médecin pneumologue (dans l'idéal). En effet, ils subissent un examen clinique, para-clinique et (Téléthorax, Explorations fonctionnelles respiratoires, test de bronchodilatation) confirmant l'asthme atopique.

## **II. 1. Statut allergique des patients**

Le statut allergique de l'asthme doit être confirmé par des tests cutanés et le dosage des IgE.

### **II. 1. 1. Tests allergologique cutanés**

Les tests allergologiques cutanés sont des tests de provocation contrôlés réalisés à minima. Ils témoignent des conséquences cutanées qu'entraîne l'application d'un allergène sur ou dans la peau. La mise en contact par un test cutané d'une substance exogène avec les différents acteurs de l'immunité est capable de déclencher l'ensemble des réactions immunitaires possibles (**Bourrain, 2009**).

En revanche, la méthodologie du test choisi est plus apte à révéler telle ou telle voie de l'immunité et donc tel ou tel type de réaction allergique. Le prick-test par sa technicité est ainsi particulièrement adapté à l'exploration de la réaction anaphylactique. Cette dernière apparaît très rapidement lors de l'application de l'allergène, la lecture des tests qui l'explorent doit donc être rapide. Mais il faut dans le même temps être certain que l'allergène ait eu le temps de pénétrer dans la peau ; utiliser un test avec effraction cutanée résout ce second problème (**Bourrain, 2009**).

En mettant en présence un allergène avec ses IgE spécifiques fixées sur les mastocytes, un test allergénique cutané provoque leur pontage qui libère des médiateurs vasoactifs dont le principal est l'histamine. Ils entraînent en quelques minutes une réaction locale, elle-même rapidement labile, appelée triade de Lewis qui associe œdème, érythème et prurit (**Bach, 1999**).

#### **➤ Prick-test**

Les Prick-tests sont réalisés sur les faces antérieures des avant-bras ou sur le dos. Ils consistent en une effraction épidermique réalisée à l'aide d'une pointe plastique (Stallerpoint) ou métallique (Allerbiopoint) à travers une goutte d'extrait allergénique déposée sur la peau. La « pique » doit être faite sans pression excessive pour ne pas induire de saignement. La quantité d'allergène introduite est par cette technique bien inférieure à celle des intradermoréactions (IDR) qui, elle, atteint le derme vascularisé. Les prick-tests doivent pour limiter le risque de faux-positifs être espacés de 4 cm en évitant les zones proches des plis des coudes. Les allergènes sont le plus souvent des extraits commerciaux standardisés conservés au réfrigérateur (**Figure 6A**) (**Bourrain, 2009**).

La batterie des allergènes de Stallergène (Laboratoires Stallergènes® Paris, France), contient : Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, blattes, poils du chat, poils du

chien, cinq pollens d'herbacées (vernale, timothée, pâturin, ivraie et dactyle) et pollen de l'olivier ainsi que la moisissure *Alternaria alternata* (Berkani et al., 2016).

La lecture des prick-tests se fait après 15 minutes et consiste en la mesure en millimètres de la papule éventuellement présente. Ils sont rapportés aux témoins négatif et positif et à la clinique. Une réaction positive avec un allergène se manifeste par une papule, un petit bouton comme une piqûre d'ortie d'au moins 4 mm de diamètre chez l'adulte et 3 mm chez l'enfant, et d'au moins 2/3 de la papule obtenue par le test positif (Figure 6B) (Bourrain, 2009).

Les tests cutanés ont été interprétés et avant tout en se basant premièrement sur l'histoire clinique.



Figure 6 : Prick tests (Service d'immuno-allergologie du CHUV)

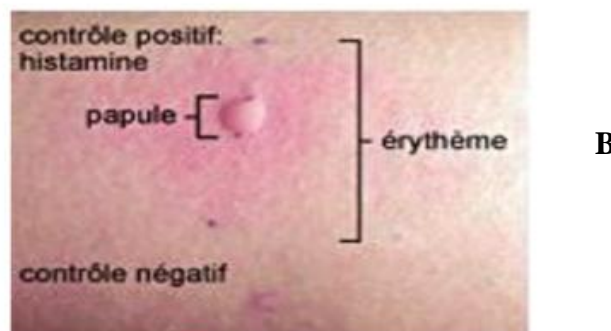


Figure 6: Réaction positive avec la manifestation de papule (Service d'immuno-allergologie du CHUV)

## II. 1. 2. Dosage des IgE

Les « dosages d'IgE spécifiques » s'adressent aux réactions à médiation IgE (ou IgE-dépendante) ou « immédiate », et qui tiennent une place prépondérante parmi les maladies allergiques. Cette importance explique la large expansion des « dosages d'IgE spécifiques » disponibles pour le prescripteur (Haute Autorité de santé, 2005).

Les « dosages d'IgE spécifiques » se distinguent du dosage des IgE totales, des tests cellulaires et des immuno-empreintes. Les tests d'IgE-réactivité sérique diffèrent par la plus ou

moins grande multiplicité des allergènes présentés au sérum au cours du test, et par le mode d'expression des résultats selon que le format est chiffré ou non (**Haute Autorité de santé, 2005**).

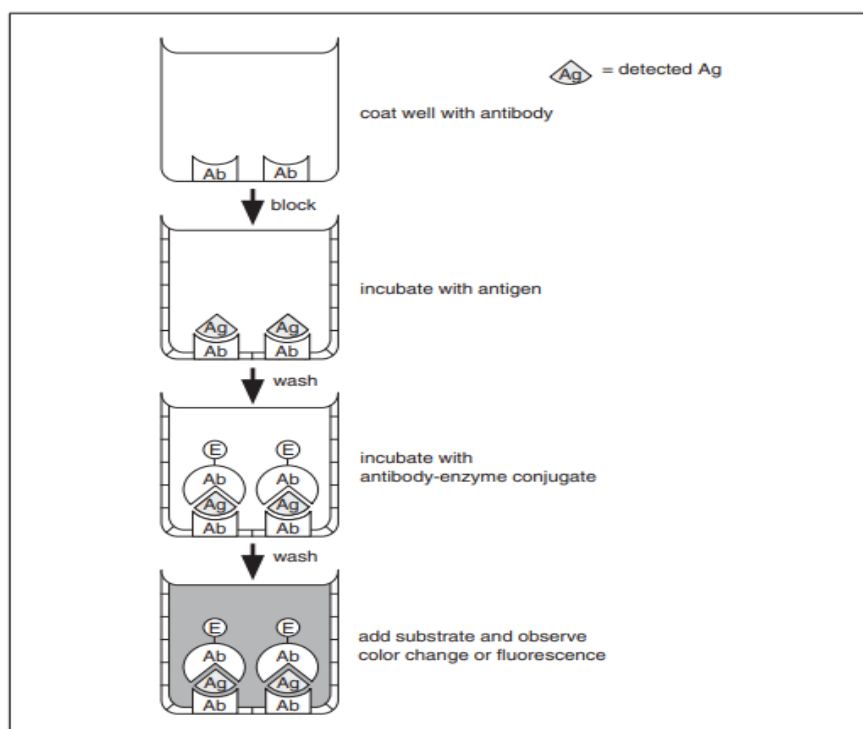
➤ **Test immunoenzymatique Elisa sandwich**

Ces tests peuvent être les plus utiles des dosages immunosorbants pour détecter l'antigène car ils sont souvent entre 2 et 5 fois plus sensibles que ceux dans lesquels l'antigène est directement lié à la phase solide.

Pour détecter l'antigène, les puits des plaques de microtitrage sont recouverts d'un anticorps spécifique (de capture) suivi d'une incubation avec des solutions contenant de l'antigène.

Les plaques sont rincées pour éliminer tout antigène non lié. Ensuite un autre anticorps (de détection) couplé (ou conjugué) à une enzyme est ajouté, suivi d'une autre incubation.

L'anticorps conjugué non lié à l'antigène est lavé et le substrat est ajouté. Après une autre incubation, le degré d'hydrolyse du substrat est mesuré. La quantité de substrat hydrolysée est proportionnelle à la quantité d'antigène dans la solution. (**Figure 7**) (**Hornbeck, 2015**)



**Figure 7 :** ELISA sandwich-anticorps pour détecter l'antigène (**Hornbeck, 2015**).

Ag = antigène ; Ab = anticorps ; E = enzyme

➤ **Technique d'immunoturbidimétrie :**

Il s'agit d'une technique basée sur les propriétés de déviation de la lumière d'un rayon laser par des complexes immuns en milieu liquide elle mesure le rayonnement absorbé. C'est une technique de dosage d'un Ag ou d'un AC. L'un des réactif est à concentration constante (concentration en Ag constante pour un dosage d'AC et inversement).

Cette technique est quantitative et nécessite une gamme d'étalonnage pour obtenir la concentration de la molécule à doser (Nadji et Wabont, 2019).

➤ **Dot Blot (Dot immunoblotting) :**

Le Dot blot est une méthode simple, le sérum est déposé (spot) sur une membrane de nitrocellulose ou PVDF puis incubé en présence d'un Ac marqué. En présence d'allergène spécifique de l'Ac marqué, les spots changent de couleur (immuno-marquage) ou bien impriment un film radiographique (immunoradio-marquage). La mesure de l'intensité du signal émis permet une évaluation semi-quantitative de la quantité d'allergènes présents avec une limite de détection de l'ordre de 2,5 mg/Kg. (Blais et Food Prot, 2001).

### **III. Etude moléculaire**

La susceptibilité génétique dans l'asthme est complexe. Elle implique plusieurs gènes et une importante interaction avec l'environnement. Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des bases génétiques de l'asthme, dont la mise en évidence de polymorphisme mononucléotidique ou SNP (SNP, single-nucleotide polymorphism), à la base des différences dans la susceptibilité aux maladies chroniques dites non transmissibles ou non mendéliennes (**Campbell et Reece, 2007**). Plusieurs approches existent afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui conduisent à l'asthme.

#### **III. 1. Approches gène candidat**

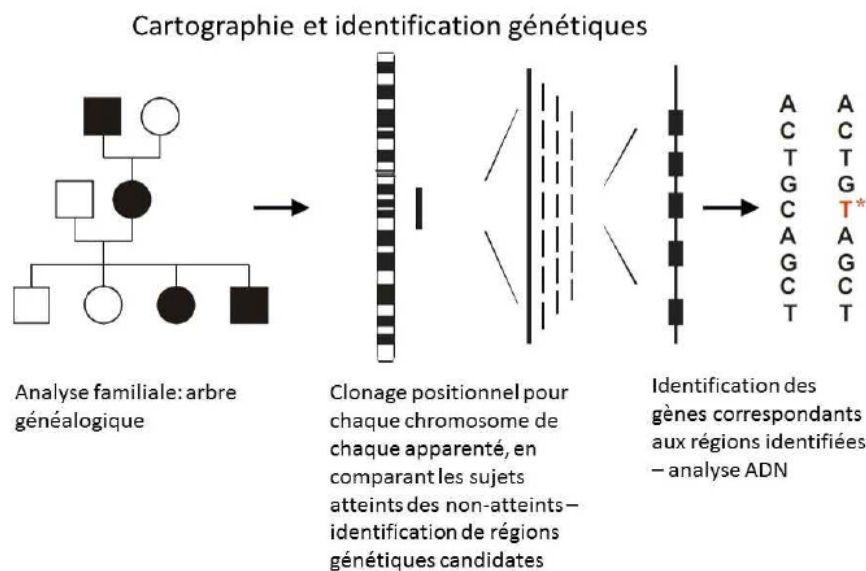
L'hétérogénéité de l'asthme est en partie due à une composante génétique sous-jacente. Les gènes candidats sont sélectionnés à partir du profil physiopathologique, impliquant par exemple les protéines à fonction immunitaire. De ce fait, de nombreux SNPs ont été étudiés à la recherche d'une association avec les phénotypes de l'asthme, notamment les SNPs des gènes codant les cytokines et les chimiokines. Ces dernières jouent un rôle important dans la coordination, la persistance et l'exacerbation de la réaction allergique dans les voies respiratoires, qu'elles soit de profil Th1 ou Th2 (**Chung et Barnes, 1999**). L'étude du polymorphisme de plusieurs gènes codant pour ces cytokines ou leurs récepteurs a pour objectif



la recherche d'allèles de prédisposition à l'asthme ou au contraire jouant un rôle protecteur (Dessaint, 2005).

### III. 2. Clonage positionnel

Le clonage positionnel est une approche sans hypothèse préalable, basée sur des études familiales. Des marqueurs génétiques polymorphes, les microsatellites, espacés de façon aléatoire sur l'ensemble du génome, permettent de délimiter un segment chromosomique commun à chaque membre malade d'une même famille. Ensuite, les gènes connus dans ce segment sont analysés par séquençage pour déterminer leur lien éventuel avec la maladie (Figure 8).



**Figure 8** : Principe de l'analyse par clonage positionnel

A ce jour, plusieurs gènes de susceptibilité pour l'asthme ont été identifiés par cette méthode, comprenant, entre autres, le gène codant pour la désintégrine et métalloprotéase 33 (ADAM33) (Van Eerdewegh et al., 2002), la Chitinase 3 Like-1 (CHI3L1) (Ober et al., 2008), la dipeptidyl-peptidase 10 (DPP10) (Allen et al., 2003).

Cette approche nécessite, toutefois, une multitude d'analyses géniques ce qui la rend coûteuse et chronophage. Un recrutement important de familles, souvent plusieurs centaines, est nécessaire afin d'éviter un manque de puissance. De plus, là encore, la reproductibilité des résultats d'une population à une autre est aléatoire (Hersh et al., 2007 ; Holloway et al., 2010).

### **III. 3. Etude d'association pangénomique**

Les études GWAS ont révolutionné l'analyse génétique des pathologies multifactorielles telles que l'asthme. Elles consistent à comparer la fréquence de centaines de milliers de SNPs distribués sur l'ensemble des chromosomes entre un groupe de cas atteints de la maladie et un groupe de témoins, en utilisant des technologies de génotypage à haut débit. Il s'agit d'une approche sans hypothèse préalable (**Altshuler et al., 2005**).

Le nombre très important de tests statistiques effectués nécessite de grands effectifs sont nécessaires pour avoir une puissance statistique suffisante. Les études GWAS résultent donc de projets multicentriques dans le cadre de consortiums internationaux. Malgré cela, il reste nécessaire de tenir compte de l'origine ethnique des participants et de répliquer les résultats significatifs dans une population indépendante pour valider de façon indiscutable les associations.

Le premier locus de susceptibilité génétique à l'asthme à être identifié par cette méthode concerne les gènes ORM1-like 3 (ORMDL3) et Gasdermin like (GSDML) sur le chromosome 17q12-21.1 (**Moffatt et al., 2007**) dont les résultats seront analysés dans le chapitre suivant.

### **IV. Analyse statistique des polymorphismes génétiques**

L'analyse d'association est particulièrement adaptée pour l'étude des maladies multifactorielles, où l'hétérogénéité génétique est très vraisemblable et où les effets des facteurs génétiques impliqués sont variables et intriqués avec d'autres facteurs.

Les études de gènes candidats de type cas-témoins ciblent un nombre restreint de SNPs, suspectés d'avoir une incidence fonctionnelle et donc une pertinence clinique (**Clarke, 2011**). La fréquence allélique doit être représentative de l'ensemble de la population dans chacun des deux groupes afin d'éviter un biais de sélection et une association faussement positive (**Zondervan et Cardon, 2007**).

#### **IV. 1. Principes de l'analyse statistique génotypique**

L'analyse génotypique est la plus adaptée pour les pathologies de prévalence relativement élevée (> 10%) (**González et al., 2008**).

Si l'on considère « a » l'allèle majeur c'est-à-dire le plus fréquent dans une population donnée, et « A » le SNP considéré, les génotypes possibles sont donc « aa », « aA » ou « AA ». On ne sait pas *a priori* si l'augmentation du risque de la maladie existe pour seulement une

copie du SNP ou les 2. On doit donc utiliser 3 modèles différents pour évaluer ce risque : le modèle récessif, le modèle dominant et le modèle additif.

Considérons  $R\alpha$  le risque de base d'avoir la maladie ( $R\alpha > 1$ ) et  $R\beta$  le sur-risque lié à la présence du SNP ( $R\beta > R\alpha$ ) (Clarke, 2011) :

- $R\alpha$  correspond donc au génotype « aa ».
- Le modèle dominant considère que  $R\beta$  est atteint à partir du moment où au moins un allèle A est présent (génotypes « aA » et « AA »).
- Le modèle récessif considère que  $\beta$  copies de l'allèle A sont nécessaires pour atteindre  $R\beta$  (génotype « AA »). Le génotype « aA » n'entraîne pas de modification de  $R\alpha$ .
- Le modèle additif considère que  $R\alpha$  est augmenté de X fois en présence d'une seule copie du SNP (génotype « aA »).  $R\alpha$  est donc augmenté pour ce phénotype, sans toutefois atteindre  $R\beta$ . Celui-là est atteint lorsque le sujet est porteur de deux copies de A (génotype « AA »).

#### **IV. 2. Mesure de l'association**

L'appréciation de la force de l'association entre le génotype et la maladie, dans le cas d'étude cas-témoins, est exprimée par l'Odds Ratio (OR). L'OR génotypique décrit l'association entre la maladie et le génotype en comparant les individus portant un génotype par rapport à des individus portant un autre génotype. Ainsi, plusieurs ORs génotypiques existent, comparant respectivement les individus aa, aA et AA entre eux pour un SNP donné (Clarke, 2011).

L'estimation par OR permet d'évaluer plus finement le risque de survenue de la maladie en intégrant une multitude de facteurs (Bishop *et al.*, 1975).

La méthode du rapport de vraisemblance (likelihood ratio test) a l'avantage de pouvoir être utilisée quelle que soit l'hypothèse du modèle statistique génétique. La vraisemblance des données observées selon le modèle proposé est comparée à la vraisemblance des données observées selon l'hypothèse nulle d'une absence d'association. Un rapport de vraisemblance élevé tend à discréditer l'hypothèse nulle (Bishop *et al.*, 1975).

**Tableau I :** Synthèse d'études traitant le profil de sensibilisation aux pneumallergènes et les polymorphismes SNP impliqués dans l'asthme atopique.

Références	Type d'étude	Pays	Période	Caractéristiques de la population étudiée	Caractéristiques de l'étude
<b>Lee et al. (2008)</b>	NM	Taiwan	NM	- Groupe patients : 201 cas - Groupe témoin : 60 - Moyenne d'âge de 18.25 ans pour le groupe patients - Moyenne d'âge de 22 pour le groupe témoin	-Examiner si les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) de l'interleukine (IL) -18 sont impliqués chez les patients asthmatiques chinois.
<b>Boumendjel et al. (2010)</b>	Prospective	Algérie (Annaba)	2007	-Groupe patients : 75 -Moyenne d'âge : 9	- Explorer certains facteurs environnementaux allergéniques impliqués dans la genèse de l'asthme chez des enfants asthmatiques dans la région d'Annaba.
<b>El-Fekih et al. (2015)</b>	Prospective	Tunisie, Algérie, Maroc,Sénégal, Côte d'Ivoire, Djibouti, Niger, Cameroun, Mauritanie, Guinée Conakry, Burkina Faso et le Mali.	2013	Groupe de patients : 1401 Moyenne d'âge : 26.03	-Déterminer l'état de sensibilisation à 3 acariens chez des patients présentant une symptomatologie allergique au Maghreb et en Afrique subsaharienne

NM: Non mentionnée

**Tableau I :** Synthèse d'études traitant le profil de sensibilisation aux pneumallergènes et les polymorphismes SNP impliqués dans l'asthme atopique (Suite).

Références	Type d'étude	Pays	Période	Caractéristiques de la population étudiée	Caractéristiques de l'étude
<b>Perira et al. (2015)</b>	NM	NM	NM	Groupe patients : 85 Moyenne age : 30.09	-Examiner l'association entre l'asthme allergique, l'antigène leucocytaire humain (HLA) et les loci de gènes codant des cytokines. La PCR -RSSO Cytokine SNP Typing kit (LIFECODES) a été utilisée afin de rechercher les SNPs de 14 gènes de cytokines.
<b>Berkani et al. (2016)</b>	Prospective	Algérie (Alger)	NM	- Groupe patients : 125 cas - Groupe témoin : 100 - Moyenne d'âge de 37.75 pour le groupe patient - Moyenne d'âge de 9.5 pour le groupe témoin	- Etudier des polymorphismes des gènes du TNF $\alpha$ (-308 A/G), de l'IL1b (-511 C/T) et (+3954 C/T), de l'IL1Ra (VNTR au niveau de l'intron 2), de l'IL6 (-174 G/C) et enfin de la chimiokine MCP1 (-2518

					G/A), chez des malades algériens allergiques à l'acarien Dermatophagoïdes pteronyssinus. -recherche d'une éventuelle association entre ces polymorphismes et la maladie.
<b>Dahmani <i>al.</i> (2016).</b>	Prospective	Algérie (Région est)	2005	- Groupe patients : 80 cas - Groupe témoin : 80 - Moyenne d'âge de 25.94 pour le groupe patient - Moyenne d'âge de 33.60 pour le groupe témoin.	- Etude du lien potentiel entre le gène IL-4, les taux d'IgE et d'IL-4, l'asthme atopique et l'incidence de l'eczéma et de la rhinite allergique chez une population jeune adulte.

NM: Non mentionnée

**Tableau I :** Synthèse d'études traitant le profil de sensibilisation aux pneumallergènes et les polymorphismes SNP impliqués dans l'asthme atopique (Suite).

Références	Type d'étude	Pays	Période	Caractéristiques de la population étudiée	Caractéristiques de l'étude
<b>Simone <i>et al.</i> (2016)</b>	NM	Italie (Vérone)	2013	- Groupe patients : 171 cas - Groupe témoin : 323 - Moyenne d'âge de 24.12 pour le groupe patient	- Evaluer l'association entre les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans les régions de gènes candidats et les mesures

				- Moyenne d'âge de 24.12 pour le groupe témoin.	continues de la gravité de l'asthme.
<b>Dhaouadi <i>al.</i> (2019)</b>	Prospective	Tunisie	2006	Groupe patients : 326 cas - Moyenne d'âge de 42 pour le groupe patient.	- Evaluer l'influence du SNP PTPN22 rs2466601 sur le risque d'asthme atopique, la gravité et les niveaux d'IgE, chez les patients tunisiens souffrant d'asthme atopique.

NM: Non mentionnée

# *Résultats & Discussion*



**Dans cette partie du mémoire, nous allons rapporter puis discuter les résultats de 8 études concernant l'aspect allergique, immunologique et génétique de l'asthme atopique.**

Les maladies allergiques et notamment les allergies respiratoires sont des troubles complexes souvent présents dans la même famille ou chez des sujets proches. Les facteurs génétiques contribuent sans aucun doute à la susceptibilité à la maladie, mais son expression peut être modulée par diverses interactions avec les facteurs environnementaux. Les études d'association génétique concernant la sensibilité à l'asthme ont longtemps été utilisées pour essayer d'identifier les voies impliquées dans la pathogenèse de cette maladie (**Pereira et al., 2015**).

### **I. Asthme atopique et profil de sensibilisation**

Dans ce qui suit nous rapporterons les résultats de 2 études traitant du profil de sensibilisation aux acariens et son association avec l'asthme atopique, dans la population algérienne et maghrébine.

**El Fekih et al. (2014)** ont publié un article qui s'intitule « Étude de la sensibilisation aux 3 acariens (*Dermatophagoïdes pteronyssinus*, *Dermatophagoïdes farinae*, *Blomia tropicalis*) au Maghreb et en Afrique subsaharienne dans une population de patients consultant pour une rhinite et/ou un asthme ».

L'objectif était de déterminer l'état de sensibilisation à ces 3 acariens chez ces patients. L'étude portait sur les 1401 patients allergiques, Il s'agissait de 638 hommes (46 %) et 763 femmes (54 %). L'âge moyen était de 26,3 16,2 ans.

Sur l'ensemble des pays étudiés, la prévalence moyenne de la sensibilisation aux acariens était de (72 %) (n=1013) et concernait le Dpt dans (89 %, n=904), Df (81 %, n=825) et Bt dans (54 %, n=554). Une monosensibilisation à Dpt, Df et Bt a été retrouvée dans respectivement 10,2 %, 3 % et 4,3 % des cas. Une polysensibilisation aux 3 acariens était retrouvée chez 437 patients (43,1 %).

La sensibilisation aux acariens était plus importante chez les femmes et diminuait avec l'âge ( $p < 0,05$ ). Elle était corrélée à la rhinite et à la conjonctivite mais pas à l'asthme ( $p < 0,05$ ).

Les facteurs déclenchant corrélés avec la sensibilisation aux acariens étaient l'exposition à la poussière, à l'humidité et au froid. Cependant, L'exposition au pollen, animaux, aliment et vent n'était pas corrélés.

Les résultats de l'étude ont montré une importance allergénique de l'acarien Bt responsable de sensibilisation fréquente. Sa prévalence était basse en Algérie et Tunisie, et élevée au Sénégal et au Maroc.

**Boumendjel et al. (2010)** ont publié un article qui s'intitule « Environnement allergénique d'une population d'enfants asthmatiques à Annaba (Algérie) ».

Le travail avait pour objectif d'explorer certains facteurs environnementaux allergéniques impliqués dans la genèse de l'asthme chez des enfants asthmatiques dans la région d'Annaba. Dans un premier temps, les sensibilisations aux principaux pneumallergènes et les sensibilisations alimentaires ont été recherchées (**Tableau II**). Puis a été évaluée la relation des IgE sériques avec l'existence de manifestations atopiques familiales et personnelles associées à l'asthme.

**Tableau II:** Allergènes étudiés par **Boumendjel et al. (2010)**

<b>Pneumallergènes</b>	<b>Trophallergènes</b>	
Pollen d'arbres (bouleau : T3 et olivier : T9).	Le groupe FP5 :	Le groupe FP15 :
Pollen de graminée (dactyle : G3).	F13 (arachide).	FP33 (orange).
Pollen d'herbacées (pariétaire : W21 et armoise : W6).	F4 (blé).	F49 (pomme).
Poils d'animaux (chat : E1 et chien : E2).	F2 (lait de vache).	F92 (banane).
Un acarien (Dermatophagoïdes pteronyssinus : D1).	F3 (morue).	F95 (pêche).
-Une moisissure (Alternaria : M6).	F1 (blanc d'œuf).	
Un insecte (Blattella germanica : I6).	F14 (soja).	

Cette étude a été basée sur les explorations biologiques, essentiellement le dosage sérique des immunoglobulines E (IgE) totales et des IgE spécifiques. Elle a concerné 75 enfants asthmatiques âgés de 4 à 18 ans (moyenne : 9 ans), répartis en 47 enfants de sexe masculin et 28 enfants de sexe féminin. Avec un sexe ratio de 1.64, les garçons sont plus fréquemment asthmatiques que les filles.

Le terrain atopique familial est relevé chez 48 sujets sur 65 et était 1,64 fois plus important du côté paternel que du côté maternel. À travers le questionnaire, l'environnement intérieur des enfants a été exploré en matière d'humidité, de tabagisme passif et de présence d'animaux domestiques. La répartition des enfants selon la sensibilisation allergénique était comme suit :

- 54/75 enfants (71 %) avaient au moins une sensibilisation vis-à-vis du mélange de pneumallergènes utilisés (valeur moyenne =  $25,54 \pm 27,8$  kU/L).
- 50 enfants étaient sensibilisés aux acariens, parmi ces enfants 25/50 (50 %) étaient également sensibilisés aux blattes : 1 seul était uniquement sensibilisé à la blatte (total : 26 enfants sensibilisés aux blattes).
- parmi les enfants sensibilisés aux acariens 9 enfants (9/50) l'étaient vis-à-vis des allergènes alimentaires. 9/72 enfants (13 %) avaient une sensibilité vis-à-vis des trophallergènes. Le dosage IgE spécifiques aux mélange alimentaire FP5 avait une valeur moyenne =  $0,62 \pm 0,27$  kU/L.
- 2/9 (22 %) seulement avaient une sensibilisation aux mélanges de fruits FP15 de valeur moyenne =  $1,4 \pm 0,72$  kU/L), ce qui représente aussi 2/72 (3 %) du total.

Le pourcentage d'enfants sensibilisés aux différents pneumallergènes testés (D1, I6 ou mélanges de pneumallergènes) diffère significativement ( $P$  de 0,007 à 0,05) entre les groupes ayant un asthme modéré ou sévère versus ceux du groupe ayant un asthme léger.

Les résultats de l'étude indiquent, que la population asthmatique étudiée présente une grande sensibilisation vis-à-vis des pneumallergènes, 71 % avec des valeurs moyennes d'IgEs très élevées par rapport à la limite de 0,35 kU/L. D'autre part, leurs résultats suggèrent un lien de causalité entre la sensibilisation à ces pneumallergènes et l'apparition des symptômes allergologiques personnels, ainsi que l'augmentation de la sévérité de l'asthme. Mais ne suggèrent pas de lien entre l'asthme et la sensibilisation alimentaire, elles semblent correspondre plus à une polysensibilisation qu'à une vraie allergie alimentaire, comme

mentionné dans les résultats de l'étude : Parmi les enfants sensibilisés aux acariens, 9/50 (18 %) l'étaient également vis-à-vis des allergènes alimentaires.

Il a été montré que l'atopie paternelle est plus importante que l'atopie maternelle, et que cette atopie est très fréquente dans la population étudiée (74 %, 48 enfants sur 65). Les manifestations allergologiques sont élevées chez ces enfants (96 %), dont la majorité (46 %) avait un asthme sévère.

Les résultats qui ont été rapportés sont dans l'ensemble conformes aux données de la littérature concernant les enfants asthmatiques. Mais mettent en évidence plusieurs données informatives :

- La climatologie dans la région d'Annaba connue pour son taux élevé d'humidité, augmenterait le risque de développer des maladies allergiques.
- Le dosage des IgEs apparaît être un bon marqueur biologique de la sensibilisation dans cette population. Les résultats suggèrent un lien de causalité entre la sensibilisation à ces pneumallergènes et l'apparition des symptômes allergologiques personnels, ainsi que l'augmentation de la sévérité de l'asthme.
- L'atopie basée sur des critères familiaux (paternels) est très fréquente dans cette population. Les manifestations allergologiques sont élevées chez ces enfants. La majorité de ces enfants ont un asthme sévère de grade 3 signifiant un besoin de traitement.

## **II. Asthme atopique et profil génétique**

Dans ce qui suit, nous allons rapporter les résultats de 6 études que nous avons jugées pertinentes, sur la relation de certains polymorphismes SNP avec l'asthme atopique. Ces études concernent l'Algérie, les pays du Maghreb ainsi que l'Europe.

L'article de **Pereira et al. (2015)** « Genetic Aspects of Respiratory Allergy » expose les travaux de l'auteur qui avait pour but d'examiner l'association entre l'asthme allergique, l'antigène leucocytaire humain (HLA) et les loci de gènes codant des cytokines. La PCR-RFLP Cytokine SNP Typing kit (LIFECODES) a été utilisée afin de rechercher les SNPs de 14 gènes de cytokines.

L'étude a concerné 85 patients adultes, 55 femmes ; 30 hommes (moyenne d'âge  $30,09 \pm 9,22$  ans), volontaires ayant une allergie respiratoire à *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp).

Les résultats montrent que l'haplotype *A \* 02 B \* 51 DRB1 \* 11* était le deuxième haplotype le plus fréquent chez les patients allergiques, alors qu'il n'était que le cinquième chez les individus sains. Toutefois, il n'y avait pas de corrélation positive entre les haplotypes *HLA* et l'allergie aux espèces *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Par ailleurs, **Pereira et al. (2015)** indiquent une différence significative de la fréquence des SNPs propres aux gènes codants l'IL-4, le TNF- $\alpha$  et le TGF- $\beta$ . Ces derniers sont connus pour être impliqués dans la réaction allergique. Ils favorisent le développement de la réponse Th2 aux aéroallergènes. De plus, le TGF- $\beta$  est un important régulateur de la réponse immunitaire exerçant d'importantes fonctions anti-inflammatoires.

L'équipe de recherche s'est aussi intéressée aux profils d'expression génique après provocation allergique. Cette expérience a été menée sur 42 patients sélectionnés parmi les 85. Ils ont été soumis à un test de provocation allergique spécifique, en utilisant un extrait de *Dp* lyophilisé standardisé par voie nasale et oculaire.

Il a été observé chez la plupart des patients, même 60 minutes après la provocation, des différences d'expression génique pour les cytokines, les chimiokines et les facteurs de transcription nucléaire liés à l'exposition aux allergènes.

Deux groupes de patients différents ont été distingués : l'un avec des valeurs très élevées (valeurs élevées d'IgE sériques totales mais sans corrélation avec la gravité clinique) et l'autre avec une faible expression des gènes. Cependant, cette différence n'a pas été mise en évidence pour le gène codant le récepteur de cytokine, IL-4R.

Les résultats concernant les niveaux d'expression génique des résultats d'IL-4 sont très intéressants, puisque, ils ont réussi à distinguer deux profils d'expression différents (niveaux haut et bas). En outre, le niveau d'expression génique de l'IL-4 était corrélé avec les taux sériques totaux d'IgE, mais sans corrélation avec le profil de gravité clinique.

Les résultats de cette étude démontrent, encore une fois, la complexité des maladies allergiques en général, et l'asthme en particulier. La genèse de la maladie est sous la dépendance de facteurs génétiques et environnementaux. Chaque individu et chaque patient, avec un profil génétique unique aura une spécificité et un caractère unique vis-à-vis de la maladie.

**Berkani et al. (2016)** ont étudié le « Polymorphisme des gènes des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  et IL6), de l'IL1Ra et du MCP-1 dans la population algérienne asthmatique monosensibilisée au Der p1 ».

L'objectif du travail était d'étudier les polymorphismes des gènes codant le TNF $\alpha$  (-308 A/G), l'IL1b (-511 C/T et +3954 C/T), l'IL1Ra (VNTR au niveau de l'intron 2), l'IL6 (-174 G/C) et enfin de la chimiokine MCP1 (-2518 G/A), chez des malades algériens allergiques à l'acarien *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (allergène Der p 1) et de rechercher une éventuelle association entre ces polymorphismes et la maladie.

L'étude cas témoin a été effectuée sur 125 sujets (72 femmes et 53 hommes) allergiques au Der p 1 et 100 sujets (68 femmes et 32 hommes) sains non apparentés. Les résultats suivants ont été obtenus :

➤ **Polymorphisme du gène codant le TNF $\alpha$  (A/G -308) et de l'IL6 (G/C -174)**

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée en comparant les fréquences alléliques et génotypiques, des malades et des témoins, concernant le polymorphisme TNF  $\alpha$  (A/G -308) et l'IL6 (G/C -174), ainsi que le profil de sécrétion de ces deux cytokines en fonction de ces polymorphismes. En revanche, une différence significative a été retrouvée en comparant les concentrations des IgE totales des sujets porteurs du génotype IL6 (-174) GC et CC avec ceux porteurs du génotype GG ( $p=0.01$ ). Aucune différence n'a été retrouvée pour les IgE spécifiques.

➤ **Polymorphisme de l'IL1b (C/T -511) et (C/T +3954) et de l'IL1Ra VNTR**

Le génotype homozygote *IL-1 $\beta$*  (-511 TT) était plus fréquemment retrouvé chez les sujets sains (20%) VS sujets allergiques (9.6%) avec une différence significative ( $P=0.02$ ).

Une différence significative a été retrouvée en comparant les concentrations des IgE totales chez les sujets porteurs du génotype CC et CT avec les porteurs du génotype TT ( $P=0.01$ ) mais aucune n'a été retrouvée pour les IgE spécifiques.

Le génotype hétérozygote *IL-1b* (+3954 CT) a été plus fréquemment retrouvé chez les témoins : (32.8%) comparé aux sujets allergiques (50%) avec une différence significative retrouvée chez les sujets de sexe féminin ( $p=0.009$ ). A l'inverse, le génotype *IL-1 $\beta$*  (+3954 TT) est plus fréquent chez les sujets allergiques : (26.4 %) VS (14%) chez les témoins avec une différence significative ( $P=0.02$ ) retrouvée chez les sujets de sexe féminin.

Par contre aucune différence significative n'a été observée pour les génotypes *IL-1 $\beta$*  -511 CC et CT, et *IL-1 $\beta$*  +3954 CC entre les groupes témoins et malades. Il en est de même pour le polymorphisme de l'IL1Ra VNTR au niveau de l'intron 2.

➤ **Polymorphisme du MCP1 -2518G/A**

Tout comme le TNF $\alpha$  et l'IL6, ils n'ont pas retrouvé de différences statistiquement significatives entre les sujets allergiques et les témoins en ce qui concerne le polymorphisme de MCP1 -2518G/A.

**Berkani et al. (2016)** indiquent que, dans la population algérienne, le génotype *IL-1 $\beta$*  (+3954 TT) semble prédisposer à l'asthme allergique monosensibilisée à l'acarien *Dermatophagoïdes pteronyssinus*, alors que les génotypes *IL-1 $\beta$*  (-511 TT) et *IL1 $\beta$*  (+3954 CT) seraient plutôt protecteurs. De plus, les génotypes *IL6* (-174 GG), *IL-1 $\beta$*  (-511 TT) et *IL-1 $\beta$*  (+3954 CT) seraient associés à des taux plus faibles d'IgE totales.

**Dahmani et al. (2016)** ont étudié le polymorphisme nucléotidique unique C-589T *IL-4* comme facteur génétique de l'asthme atopique, de l'eczéma et de la rhinite allergique dans une population de l'Est algérien. (**Dahmani et al., 2016**).

Le but de cette étude était d'étudier le lien potentiel entre le gène *IL-4*, les taux d'IgE et d'*IL-4*, l'asthme atopique et l'incidence de l'eczéma et de la rhinite allergique chez une population jeune adulte. Un total de 80 patients souffrant d'asthme atopique et 80 témoins non atopiques, non allergiques et non asthmatiques ont été inclus.

Les caractéristiques cliniques et sérologiques de base de la population étudiée n'ont indiqué aucune association entre l'âge des sujets et le développement de l'asthme atopique. Contrairement au sexe, ils ont remarqué une différence significative pour développer l'asthme atopique chez les femmes que chez les hommes.

De nombreux facteurs de risque environnementaux étaient impliqués dans l'étiologie de l'asthme atopique. L'un de ces facteurs est l'exposition à la fumée de cigarette. Cette étude révèle une différence statistiquement significative ( $P = 0,05$ ) entre les expositions précoces à la fumée de cigarette et le développement ultérieur de l'asthme atopique. Ce qui est conforme à la littérature.

Un autre facteur important est représenté par les mariages consanguins et les antécédents familiaux d'asthme. Les résultats ont montré que les mariages consanguins et les antécédents familiaux d'asthme sont un facteur de risque important pour le développement de l'asthme atopique chez la progéniture. 71,25% des sujets asthmatiques issus d'un mariage consanguin ont des antécédents familiaux d'asthme positifs.

**Dahmani et al. (2016)** suggèrent que la rhinite est un facteur prédictif de l'asthme atopique. En effet ils ont examiné l'association des antécédents de rhinite et d'eczéma dans le développement de l'asthme atopique au cours du cycle de vie des patients. Les résultats ont donné une différence hautement significative entre les patients et les sujets témoins.

Le SNP IL-4 C-589T a été génotypé chez des témoins sains et des sujets souffrant d'asthme atopique, les résultats ont montré une différence significative entre les asthmatiques et les témoins en comparant le *TT* vs *CC* (OR, 3,63; OR 95% CI, 1,16-11,63;  $p = 0,01$ ) et *TT* vs *CT* (OR, 2,48; OR 95% IC, 0,91-6,95;  $P = 0,05$ ) génotypes.

Le génotype homozygote T-589T dans les groupes de patients était significativement surreprésenté par rapport au groupe témoin (23,75% chez les patients vs 10% chez les témoins), alors que la distribution des génotypes *CC* et *CT* était la même entre les cas et les groupes témoins (21,25% chez les patients contre 32,50% chez les témoins) et (55 % chez les patients vs 57,50% chez les témoins) respectivement.

Cependant, la fréquence des allèles diffère considérablement entre les asthmatiques et le groupe témoin. Les données de l'article montrent que les témoins avec l'allèle C sont plus fréquemment trouvés par rapport à l'allèle T, contrairement aux asthmatiques dont l'allèle T était plus commun que C.

Les analyses de l'étude ont également démontré une association significative entre le génotype *TT* et les antécédents familiaux d'asthme positifs (OR, 3,78; OR 95% CI 0,93-17,78;  $p = 0,036$ ) et le tabagisme parental positif (OR, 3,16; OR 95% CI 0,85 à 12,80;  $p = 0,05$ ). En revanche, aucune association n'a été trouvée entre la distribution du polymorphisme C-589T et une infection respiratoire infantile positive.

Une association hautement significative a été observée entre le C-589T et l'eczéma, les asthmatiques avec génotype *CT* et *TT* sont plus susceptibles de développer un eczéma à un âge plus jeune que ceux avec génotype *CC*, ce qui nous conduit à suggérer que les génotypes *CC* et *CT* pourraient être un facteur contributif sur l'apparition d'eczéma à un jeune âge.

Il a été également montré que les patients avec les génotypes *CT* hétérozygote (55%) et *TT* homozygote (23,75%) du polymorphisme IL-4 C-589T présentaient des taux d'IgE significativement plus élevés ( $631,89 \pm 187,35$  UI / ml et  $> 1000$  UI / ml, respectivement) que ceux avec le génotype *CC* de type sauvage (21,25%) ( $366,47 \pm 31,39$ ) ( $p = 0,0000$ ). Alors



qu'une association non significative a été trouvée entre le polymorphisme de l'*IL-4* en position *C-589T* et les taux d'IgE totaux dans le groupe témoin.

Dans cette étude les points essentiels qui ont été relevés sont les suivants :

- Le gène codant pour l'*IL-4* a été lié à l'atopie et à l'augmentation des niveaux de concentration totale et spécifique à l'allergène. Il a été suggéré que le SNP *IL-4 C589T* est associé à la sensibilisation aux maladies atopique dont l'asthme. La substitution d'une cytosine par une thymine en position -589 dans le promoteur du gène *IL-4* crée un nouveau site de fixation proche du site de liaison de NFAT-1. Cela peut expliquer l'accessibilité accrue des dimères NF-AT-1 à la région conduisant à une production accrue d'*IL-4* par les cellules Th2, qui à leur tour activent les cellules B produisant des niveaux élevés d'IgE conduisant à l'atopie.
- Les résultats de cet article ont révélé que les femmes sont beaucoup plus susceptibles de développer un asthme atopique que les hommes, et que le mariage consanguin et les antécédents familiaux d'asthme sont un facteur de risque important de développer un asthme atopique chez la progéniture.
- Les patients exposés à la fumée de cigarette dans la petite enfance, à la rhinite allergique et à l'eczéma dans la petite enfance sont plus sensibles au développement ultérieur de l'asthme atopique. En revanche, aucune association n'a été trouvée entre une infection respiratoire par le RSV dans l'enfance et l'asthme atopique.
- Pour le polymorphisme *IL-4 C589T*, le génotype *TT* était significativement associé à l'asthme atopique et à l'incidence de l'eczéma et de la rhinite allergique dans l'enfance. Il a été également démontré que les patients avec les génotypes *CT* hétérozygote et *TT* homozygote du polymorphisme *IL4 C-589T* présentaient des niveaux d'IgE et d'*IL-4* significativement plus élevés que ceux avec le génotype *CC* de type sauvage.

**Dhaouadi al. (2019)** ont étudié l'association du polymorphisme *PTPN22 rs2476601* (R620W) chez les patients tunisiens souffrant d'asthme atopique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence du *SNP PTPN22 rs2466601* sur le risque d'asthme atopique, la gravité et les niveaux d'IgE, chez les patients tunisiens souffrant d'asthme atopique.

Au total, cette étude a inclus 171 patients souffrant d'asthme atopique et 323 sujets sains. L'âge moyen du groupe de patients était de  $24,12 \pm 14,25$  ans et le sex-ratio (hommes / femmes) était de 0,78 (75/96). L'âge moyen d'apparition était de  $17,56 \pm 14,04$  ans avec 91 (53,2%)

patients avec une apparition précoce avant 16 ans. Cent dix (64,3) patients avaient une rhinite atopique et / ou une conjonctivite associée et 61 (35,7%) avait des antécédents familiaux d'asthme et / ou d'atopie.

La fréquence des génotypes *PTPN22* \* *R* / *W* et \* *W* / *W* était significativement plus élevée chez les patients (11,11% et 1,16%) comparativement aux témoins (1,86% et 0);  $p = 1,24E-5$ , OR (IC à 95%) = 7,39 (2,92 à 18,07). Par conséquent, l'allèle mutant *PTPN22* \* *W* était significativement plus fréquent chez les patients (0,068) que chez les témoins (0,009);  $p = 2,8E-7$ , 7,69 (3,1-19,07).

Il a été montré que les personnes porteuses des génotypes \* *R* / *W* et \* *W* / *W* avaient un âge d'apparition plus précoce (13,71 et 4,58 ans) par rapport à ceux avec le génotype sauvage \* *R* / *R* (18,22 ans), mais la différence n'a pas atteint la signification ( $P = 0,099$ ). En conséquence, et même manque de signification, une apparition précoce avant 16 ans était plus fréquente chez les patients porteurs des génotypes *PTPN22* \* *R* / *W* et \* *W* / *W* (73,3% et 100%) que chez ceux porteurs du génotype \* *R* / *R* (50 %) ( $P = 0,061$ ).

En outre, les génotypes *PTPN22* \* *R* / *W* et \* *W* / *W* étaient significativement associés à des antécédents familiaux d'atopie ( $P = 0,014$ ). De plus, ces génotypes mutants *PTPN22* étaient significativement corrélés à un asthme plus sévère avec moins de contrôle ( $P = 1,63E-7$ ).

Biologiquement, la présence d'Ig totales à un niveau  $\geq 200$  UI / ml était associée aux génotypes *PTPN22* \* *R* / *W* et \* *W* / *W*,  $p = 0,054$ .

Le *PTPN22*, un régulateur négatif du TCR. Il joue un rôle important dans la régulation des lymphocytes T lors de l'activation. Ainsi, le polymorphisme du gène *PTPN22* *rs2476601* (*1858C* / *T*) ou (*R620W*) pourrait influencer le risque d'asthme, le contrôle de la maladie et la synthèse des IgE en Tunisie. Cette association rarement été mise en évidence dans mes autres pays. Cette divergence avec les résultats de cet article pourrait s'expliquer par un bagage génétique différent. Néanmoins, ces associations du gène *PTPN22* *rs2476601* nécessitent une recherche dans d'autres cohortes indépendantes.

**Simone et al. (2016)** ont étudié l'association du polymorphisme de l'interleukine 13 à la sévérité des symptômes chez les sujets adultes atteints d'asthme.

Le but de cette étude était d'évaluer l'association entre les polymorphismes SNP dans les régions de gènes candidats et la gravité de l'asthme, chez des patients adultes de la population générale.

L'analyse a été réalisée en utilisant les données de l'étude GEIRD (Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases). 326 sujets (âgés de 20 à 64 ans) souffrant d'asthme ont été identifiés dans la population générale de Vérone (Italie) entre 2007 et 2010. Un panel de 236 SNP marquant 51 régions de gènes candidats (dont un ou plusieurs gènes susceptibles de jouer un rôle dans la gravité de la maladie) a été analysé.

Ces SNP ont été associés à certaines mesures continues de la sévérité de l'asthme (score de symptôme et de traitement (STS) et un FEV pré-bronchodilatateur à 1 % prédit).

Un seul SNP (*rs848*) dans la région du gène *IL13* (*IL5* / *RAD50* / *IL13* / *IL4*) était significativement associé à la fréquence des symptômes et à l'intensité du traitement (génotype *TG* / *GG* vs *TT* : valeur  $P = 0,0006$ ). Les sujets avec génotypes *TG* ou *GG* dans *rs848* avaient un STS attendu trois fois plus élevé que les individus avec génotype *TT*, le score attendu étant respectivement égal à 1,84 et 0,60 dans les deux groupes de patients.

Un deuxième SNP (*rs20541*) dans la région du gène *IL13*, qui était en déséquilibre de liaison (LD) avec *rs848* ( $r^2 = 0,94$ ) dans notre échantillon, était de même associé à STS, même si cette association n'atteignait pas la signification statistique après ajustement pour les tests multiples (génotype *TC* / *CC* vs *TT*: valeur  $P$  non corrigée = 0,0003).

Pour la fonction pulmonaire, Aucun SNP n'était significativement associé au VEMS pré-bronchodilatateur à 1 % prédit après ajustement pour plusieurs tests.

Les résultats montrent, une association modérée non significative avec la fonction pulmonaire a été observée pour les polymorphismes suivants: *rs6721140* dans *SERPINE2* (génotype *AG* / *AA* vs *GG*), *rs3802604* dans *GATA3* (*TT* vs *CC* / *TC*), *rs2069812* dans *IL5* (selon la génétique additive modèle), *rs6811135* dans le *NPNT* (*INTS12* / *GSTCD* / *NPNT*; selon le modèle génétique additif) et *rs2276936* dans les régions du gène *FAM13A* (*GG* vs *TT* / *TG*). De plus, *rs3802604* (*GATA3*) et *rs2276936* (*FAM13A*) ont également montré une association modérée non significative avec la fonction pulmonaire selon le modèle génétique additif. Ces SNP n'était pas associés à la gravité des symptômes.

Après ajustement pour plusieurs tests et facteurs de confusion potentiels, le SNP rs848 dans la région du gène *IL13* est significativement associé à une mesure continue de la gravité des symptômes chez les sujets adultes souffrant d'asthme, qui ont été identifiés dans la population générale en Italie. Les polymorphismes dans d'autres régions géniques montrent une association modérée non significative avec la gravité des symptômes ou la fonction pulmonaire uniquement.

**Lee et al. (2008)** ont étudié l'association du polymorphisme du gène de l'interleukine-18 (IL-18-105A/C) avec l'asthme chez les patients chinois. Ce fut la première étude de ce type sur la population chinoise.

L'étude a porté sur une population composée d'un groupe de 101 enfants âgés de 3 à 18 ans, et de 100 adultes âgés de 19 à 70 ans (105 hommes et 96 femmes ; âge moyen 217 11,2 ans) souffrant d'asthme atopique. Le groupe témoin était composé de 60 volontaires sains (22 hommes et 38 femmes; tranche d'âge 16-28 ans; âge moyen 2172,5 ans) qui n'avaient aucun antécédent d'allergie et une fonction pulmonaire normale.

Une différence significative a été retrouvée dans la distribution génotypique du SNP de l'IL-18 entre les patients asthmatiques et les témoins ( $P= 0,000003$ ). La distribution de génotype homozygote A / A chez les patients asthmatiques (77,6%) était plus élevée que chez les témoins (51,7%).

Concernant les enfants asthmatiques, la fréquence de l'allèle A était de 90,1%, ce qui était significativement plus élevé que celle des témoins (74,2%) ( $P = 0,000343$ ; test  $\chi^2$ ). Ils ont rapporté que IL-18-105A est associé à un risque plus élevé de développer de l'asthme. En outre, le Odd Ratio (OR) de l'homozygote A / A pour le risque d'asthme était de 3,019 (IC à 95%, 1,635–5,576). Le OR des génotypes «A / C + C / C» pour le risque d'asthme était de 0,931 (IC à 95%, 0,478–1,815).

**Lee et al. (2008)** ont montré que l'IL-18 SNP est associé à l'asthme dans la population chinoise de Taiwan. Les patients homozygote A / A dans leur région *IL-18-105* ont un risque plus élevé de développer de l'asthme. L'allèle «A» du polymorphisme du gène *IL-18 105A / C* était surreprésenté chez les patients asthmatiques, indiquant une association avec l'asthme atopique. Ce polymorphisme est donc un bon marqueur génétique pour d'autres études sur les causes de l'asthme atopique.

## **Discussion générale**

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches impliquant, dans sa pathogenèse, des facteurs innés (terrain génétique) et acquis (exposition environnementale à des allergènes, des toxiques, des agents infectieux, etc). Il en résulte une hyper-réactivité bronchique à différents stimuli, entraînant la survenue épisodique d'une obstruction bronchique, réversible spontanément ou sous l'effet de substances bronchodilatatrices. Le symptôme le plus fréquent est la dyspnée expiratoire sifflante. Nous retrouvons aussi d'autres symptômes tels que la toux sèche, une oppression ou douleur thoracique. L'inflammation bronchique répétée ou persistante, serait à l'origine d'un remodelage des voies aériennes pouvant devenir irréversible (**Bousquet et al., 2000 ; Cohn et al., 2004**).

Les maladies atopiques sont représentées par l'asthme, la dermatite atopique, la rhinoconjonctivite allergique et les allergies alimentaires. Ces maladies consistent en un dysfonctionnement épithélial et immunitaire simultané ou successif des appareils respiratoire et/ou cutanéomuqueux.

L'atopie est définie comme étant une prédisposition héréditaire du système immunitaire à induire des réponses inopportunes envers des stimuli non spécifiques (agressions virales, exposition à des irritants non spécifiques tels que la pollution extérieure ou le tabac) ou spécifiques d'origine allergéniques. Cette réponse est généralement caractérisée par la synthèse d'IgE concernant des antigènes communs habituellement tolérés par l'organisme : pneumallergènes (allergènes aéroportés) et trophallergènes (allergènes alimentaires). Cette sensibilisation allergénique correspond donc à un marqueur biologique. Lorsqu'elle s'accompagne de symptômes cliniques lors de l'exposition à l'allergène, elle définit alors l'allergie IgE médiée : rhinite allergique, asthme allergique dans le cas des pneumallergènes ; allergie alimentaire dans le cas des trophallergènes.

Les résultats des études de gènes candidats, de clonage positionnel et des études GWAS, ont permis à la communauté scientifique de découvrir certains gènes impliqués dans l'apparition, la progression et la diversité phénotypique de l'asthme. Cette dernière est liée à une grande hétérogénéité génétique au sein de la maladie.

La plus part des études récentes sur l'interaction gènes / environnement se focalisent sur des SNPs de gènes jouant un rôle dans la réponse aux irritants (**Yang, 2007**). Ainsi, des récepteurs tels que le CD14 et le TLR4, impliqués dans la reconnaissance et l'élimination des endotoxines bactériennes *via* l'activation de cascades immunitaires, voient leurs fonctions altérées du fait

de SNPs. Ces dernières joueraient un rôle dans l'apparition précoce de l'asthme, lorsque le système immunitaire est encore immature.

Des études de cas-témoins et des études familiales montrent que la présence de certaines SNPs de CD14 et TLR4 modifie le risque d'asthme notamment en cas de mode de vie rural (**Smit et al., 2009**). **Custovic (2015)**, quant à lui décrit l'interaction complexe entre susceptibilité génétique et exposition aux endotoxines et aux allergènes. Selon lui, le risque d'asthme varie en fonction de la présence d'un variant génétique de CD14 mais aussi en fonction de l'intensité de l'exposition. Il a aussi été rapporté que les polymorphismes de la Glutathione-S-transférase peuvent influencer l'effet de la pollution sur le risque d'asthme pendant l'enfance, en particulier l'ozone et les particules de diesel (**Schroer et al., 2008 ; Islma et al., 2009**).

En plus des récepteurs de l'immunité innée, les cytokines jouent un rôle important dans la coordination, la persistance et l'exacerbation de la réaction allergique dans les voies respiratoires. Outre les cytokines de la voie TH2, les cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNF $\alpha$  et IL6) et les chimiokines jouent aussi un rôle non négligeable dans ce processus (**Berkani et al., 2016**).

L'implication de la composante génétique d'une part, et des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires d'autre part, dans la survenue de l'asthme allergique, ont conduit à l'étude du polymorphisme de plusieurs gènes codant pour ces cytokines ou leurs récepteurs à la recherche d'allèles de prédisposition à l'asthme ou au contraire jouant un rôle protecteur (**Dessaint, 2005**). En Algérie, **Berkani et al. (2016)** rapportent que Dans la population algérienne, le génotype IL-1b (+3954 TT) semble prédisposer à l'asthme allergique monosensibilisé à l'acarien *Derma topthagoïdes pteronyssinus*, alors que les génotypes IL-1b (-511 TT) et IL-1b (+3954 CT) seraient plutôt protecteurs. De plus, les génotypes IL6 (-174 GG), IL-1b (-511 TT) et IL-1b (+3954 CT) seraient associés à des taux plus faibles d'IgE totales.

L'IL1 $\beta$  et du TNF $\alpha$  induisent l'expression d'autres cytokines comme : IL3, IL4, IL5, RANTES, IL-8 and GM-CSF par les cellules épithéliales respiratoires. De plus, ils augmentent l'expression des molécules d'adhésion comme ICAM-1 et VCAM-1 par les cellules endothéliales, optimisant ainsi l'afflux des neutrophiles et éosinophiles au niveau des voies respiratoires. Ils sont aussi impliqués dans le processus de fibrose. L'IL6 joue le rôle d'un facteur de croissance hématopoïétique, de différenciation terminale des LB en plasmocytes sécréteurs

d'immunoglobulines ainsi que le rôle de cofacteur de l'IL4 dans la synthèse des IgE (**Chung et Barnes, 1999**).

La contribution de l'IL1Ra dans l'asthme a été évaluée dans un modèle murin de phénotype asthmatiques. Dans ce modèle, l'injection de l'IL1Ra a constitué un traitement très efficace. Dans ce cas, il y a inhibition de la transcription de STAT6 et NF-kB en ARNm (**Liu et al., 2008**).

Tout comme les cytokines, les chimiokines, particulièrement la famille CC, jouent un rôle dans l'hyperréactivité bronchique. La CCL2 semble intervenir dans la phase précoce de la réponse allergique, étant capable d'activer les mastocytes et recruter les LTC4 dans les voies respiratoires (**Campbell et al., 1999**). Les effets engendrés par ces cytokines reflètent l'intérêt des différentes études des polymorphismes des gènes de ces derniers au cours de l'asthme.

*Conclusion*



L'analyse conjointe des gènes et des facteurs d'exposition à l'environnement apparaît importante pour mieux comprendre les mécanismes physio-pathologiques à l'origine de l'asthme allergique.

En effet, Plusieurs études ont montrés que les pneumallergènes constituent des facteurs environnementaux très certainement impliqués dans la genèse et la sévérité des crises d'asthme, avec une sensibilisation prédominante concernant les acariens.

La génétique de l'asthme a été étudiée dans de nombreuses études d'association, qui ont démontré que différents gènes sont susceptibles de jouer un rôle dans la maladie. En Algérie l'étude d'Alger et l'est du pays menée sur les polymorphismes de certains gènes de cytokines ont permis de mettre en évidence une association positive entre le SNP IL-4 C589T, l'IL1b (-511 C/T) et l'asthme atopique.

Les avancées dans la connaissance des facteurs prédisposant à l'asthme, auxquelles on peut s'attendre dans un futur relativement proche, pourront se traduire par l'amélioration des stratégies de diagnostic, de prévention et de traitement de cette pathologie dont la prévalence ne cesse d'augmenter.

# *Références Bibliographiques*

**A**

Accordini Simone, Calciano Lucia, Bombieri Cristina, Malerba Giovanni , Belpinati Francesca , Lo Presti Anna Rita, Baldan Alessandro, Ferrari Marcello, Perbellini Luigi, Roberto de Marc, 2016. An Interleukin 13 Polymorphism Is Associated with Symptom Severity in Adult Subjects with Ever Asthma. PLoS One. 11(3): e0151292.

Antó Josep M, 2012. Recent Advances in the Epidemiologic Investigation of Risk Factors for Asthma: A Review of the 2011 Literature. Current Allergy and Asthma Reports. 12(3): 192– 200. doi:10.1007/s11882-012-0254-7.

Arock Michel, 2004. Similarities and differences between mast cells and basophil. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Vol 44- N°1, 23-36.

Aubier Michel, 1997. Urban atmospheric pollution and public health : epidemiologic data. Bull Acad Natl Med. 181 : 489-97.

Awad Ali, 2014. Les cellules Natural Killer (NK) dans l'allergie : effet de la chimiokine CCL18 sur les cellules NK humaines et rôle des cellules NK sur les éosinophiles. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II. Français. ffNNT: 2014LIL2S002ff. Fftel-01144420f

**B**

Bai TR, Knight DA, 2005. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. Clin Sci (Lond); 108: 463–477.

Baldini, M, Lohman C I, Halonen M, Erickson R P, Holt P G, Martinez F D, 1999. A polymorphism in the 5' flanking region of the *CD14* gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum IgE. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 20: 976– 983.

Baluk P, Lee CG, Link H, Ator E, Haskell A, Elias J A , McDonald DM, 2004. Regulated angiogenesis and vascular regression in mice overexpressing vascular endothelial growth factor in airways. *Am J Pathol.* 16: 1071–1085.

Batra V, Musani AI, Hastie AT, Khurana S, Carpenter K A, Zangrilli J G, Peters S P, 2004. Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)-beta1, TGFbeta2, interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on alpha-smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblasts. *Clin Exp Allergy*. 34: 437–44

Bellini A, Vittori E, Marini M, Ackerman V, Mattoli S, 1993. Intraepithelial dendritic cells and selective activation of Th2-like lymphocytes in patients with atopic asthma. *Chest*. 103: 997-1005.

Berkani, L., M. Gharnaout , A. BenyouneS , H.DouaguI , M.C. AbbadI , D. Charron , R. Tamouza , M. Ghaffor , R. Djidjik, 2016. Polymorphisme des gènes des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  et IL6), de l'IL1Ra et du MCP-1 dans la population algérienne asthmatique monosensibilisée au Der p1. *REVUE ALGERIENNE D'ALLERGOLOGIE*, Revue N°01 / I S SN: 2543-3555.

Bessot, J-C, Pauli G, 2011. *Les acariens domestiques et leurs allergènes. Biologie et écologie des acariens. Revue Des Maladies Respiratoires; 28(2): 227–239.* doi:10.1016/j.rmr.2010.09.029

Blais BW, Philippe L, 2001. Detection of hazelnut proteins in foods by enzyme immunoassay using egg yolk antibodies. *J Food Prot*. 64(6) : 895-8

Blands J, Lowenstein H, Weeke B, 1977. Characterization of extract of dog hair and dandruff from six different dog breeds by quantitative immunoelectrophoresis. Identification of allergens by crossed radioimmunolectrophoresis (Crie). *Acta Allergol*. 32, 147–69.

Bouchon A, Dietrich J, Colonna M, 2000. Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 164: 4991-5.

Boumendjel Amel, Arlette Tridon, Sylvie Ughetto, Mahfoud Messarah, Mohamed Salah Boulakoud, 2010. Environnement allergénique d'une population d'enfants asthmatiques à Annaba (Algérie). *Annales de biologie clinique ; 68 (3) : 317-24.* 10.1684/abc.2010.0434

Boushey HA, Holtzman MJ, ShellerJR, Nadel IA, 1980. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*. 121: 389-413.

Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola A, 2000. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 1720–45

Brown P R, Leitermann, K, Ohman J L, 1984. Distribution of cat allergen 1 in cat tissues and fluids. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 74: 67–70.

Brunet. J-L, 2002. *Les allergies.* Edition, Michel Servet. 95 pages.

### C

Campbell EM, Charo IF, Kunkel SL, Strieter RM, Boring L, Gosling J, Lukacs N W, 1999. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates cockroach allergen-induced bronchial hyperreactivity in normal but not CCR2<sup>-/-</sup> mice: the role of mast cells. *J Immunol*; 163(4) : 2160-2167.

Chapman, M.D., Aalberse, R.C., Brown, M.J. & Platts-Mills, T.A, 1988. Monoclonal antibodies to the major feline allergen Fel d I. II. Single step affinity purification of Fel d I, N-terminal sequence analysis, and development of a sensitive two-site immunoassay to assess Fel d I exposure. *J Immunol.* 140: 812–18.

Cheng\_Chun Lee, Wei\_Yong Lin, Lei Wan, Yuhsin Tsai, Chang\_Hai Tsai, Chung\_Ming Huang, Chih\_Ping Chen, Fuu\_Jen Tsai. 2008. Association of interleukin\_18 gene polymorphism with asthma in Chinese patients. *J Clin Lab Anal.* 22(1) : 39–44.

Christine Bouton, Julien Ducommun, *Rev Med Suisse* 2009; volume 5. 832-836

Chung KF, Barnes PJ, 1999. Cytokines in asthma. *Thorax.* Vol. 54(9), p 825-857.

Cohn L, Elias JA, Chupp GL, 2004. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* 22:789–815.

Custovic A, 2015. To what extent is allergen exposure a risk factor for the development of allergic disease? *Clin Exp Allergy.* Vol. 45, p 54-62.

### D

D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, 2000. Environmental risk factors (outdoor air pollution and climatic changes) and increased trend of respiratory allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 10:33-9

Dahmani, D., I., Karima Sifi , Ikhlass Salem , Jamila Chakir , Sabah Hanachi , Mounir Zhary Bachtarzi , Laila Rouabah , Noureddine Abadi , Mohamed Bougrida , Mahmoud Rouabhia,2016. The C-589T IL-4 Single Nucleotide Polymorphism as a Genetic Factor for Atopic Asthma, Eczema and Allergic Rhinitis in an Eastern Algerian Population. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 37(1), Article No. 39, Pages: 213-223.

De Groot, H., Goei, K.G., Van Swieten, P. & Aalberse, R.C, 1991. Affinity purification of a major and a minor allergen from dog extract: serologic activity of affinity-purified Can f I and of Can f I depleted extract. *J Allergy Clin Immunol.* 87: 1056–65.

De S, Zelazny ET, Souhrada JF, Souhrada M, 1993. Interleukin-1 beta stimulates the proliferation of cultured airway smooth muscle cells via platelet-derived growth factor. *Am J Respir Cell Mol Biol ;* 9:645–51.

Debette S, 2012. Comment lire une étude d'association génétique pangénomique (GWAS) ? *Sang Thrombose Vaisseaux ;* 24 (5) : 240-7 doi:10.1684/stv.2012.0692

Demoly, p. Jaffuel, D, Bousquet, J. Godard, ph. Michel, F.B. 1996. Epidémiologie et génétique de l'asthme : II. Aspect génétique de l'épidémiologie de l'asthme et de l'atopie . *Rev. Mal. Resp.* 13 : 547-553.

Demoly P, Mathieu M, Curiel DT, Godard P, Bousquet J, Michel FB, 1997. Gene therapy strategies for asthma. *Gene Ther.* 4 : 507-16.

Dessaint J-P, 2005. Génétique de l'asthme et des allergies. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 45(3):200-207.

Dhaouadi Tarak, Sfar Imen , Korbi Fatma , Ben Abdellatif Jihen , Bannour Ichrak, Bouacha Hend , Bousoffara Raoudha , Ben Abdallah Taieb , Gorgi Youssr, 2019. Association of PTPN22 rs2476601 (R620W) polymorphism in Tunisian patients with atopic asthma. *Clin. Pract.* 16(3), 1151-1155.

Dharmage, S C, Perret, J L, Custovic A, 2019. *Epidemiology of Asthma in Children and Adults. Frontiers in Pediatrics*, 7. doi:10.3389/fped.2019.00246

Dutau G, 2015. Allergies alimentaires chez l'enfant. EMC – Traité de médecine Akos.10(4) :1-10 [Article 8-0319].

### **E**

Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R, 2017. *Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993– 2012). The Lancet*, 390(10098), 935–945. doi:10.1016/s0140-6736(17)31448-4

El Fekih, L, Mjid, M, Souissi, Z, Ben Hmida, A, El Gueddari, Y, Douagui, H, Beji, M, 2014. *Étude de la sensibilisation aux 3 acariens (Dermatophagoïdes pteronyssinus, Dermatophagoïdes farinae, Blomia tropicalis) au Maghreb et en Afrique subsaharienne dans une population de patients consultant pour une rhinite et/ou un asthme. Revue Française d'Allergologie*, 54(3), 107–112. doi:10.1016/j.reval.2014.01.033

Emberlin, J, Adams-Groom B, Treu, C, 2004. Airborne pollen and fungal spores in florist shops in Worcester and in Bristol, UK: a potential problem for occupational health. *Aerobiologia* 20, 153–60.

### **F**

Frémeaux, V, B Stephanie N, Pauline B, Nelly P, Stéphane R, Jacques B, Lubka R, Marie-Agnès Dragon D, 2012. Exploration du complément, actualités.

Fryer A, Spiteri M, Bianco A, Hepple M, Jones P, Strange R, Fakhoury R, Tavernier G, Custovic A, Hajeer A, 2000. *The –403 G→A promoter polymorphism in the RANTES gene is associated with atopy and asthma. Genes & Immunity*, 1(8), 509–514. doi:10.1038/sj.gene.6363717

### **G**

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM, 2008. The development of allergic inflammation. *Nature* 454: 445–454.

Galli S J, Tsai M, 2008. *Mast cells: Versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. Journal of Dermatological Science, 49(1), 7–19.* doi:10.1016/j.jdermsci.2007.09.009

GAN, The Global Asthma Network, 2018 sur site:

<http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php?fbclid=IwAR0A3F64vWfOcX7ifxAguBD5hOC56Sgf4RE0u56wxdmhUtazTZMVztAGhg>

GINA. 2003. Global initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3659:Document disponible sur le site Internet : [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).

## **H**

Hardy J, Singleton A, 2009. *Genomewide Association Studies and Human Disease. New England Journal of Medicine, 360(17), 1759–1768.* doi:10.1056/nejmra0808700

Hoffjan, S, Ober C 2002. *Present status on the genetic studies of asthma. Current Opinion in Immunology, 14(6), 709–717.* doi:10.1016/s0952-7915(02)00393-x.

Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD, 2011. *Allergy. Elsevier Health Sciences.*

Hornbeck P V, 2015. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. Current Protocols in Immunology, 2.1.1–2.1.23.* doi:10.1002/0471142735.im0201s110

## **I**

Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Multicentre Allergy Study (MAS) group, 2006. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *368(9537):763–70.*



Illig, T, Wjst M, 2002. *Genetics of asthma and related phenotypes. Paediatric Respiratory Reviews*, 3(1), 47–51. doi:10.1053/prrv.2002.0185.

Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie © 2018, Elsevier Masson SAS

Soumaille Suzy, Eigenmann Philippe, 2013. *J'ai envie de comprendre... Les allergies*, Edition. Planète Santé.

## **J**

Jahnsen FL, Lund-Johansen F, Dunne JF, Farkas L, Haye R, Brandtzaeg P, 2000 Experimentally induced recruitment of plasmacytoid (CD123high) dendritic cells in human nasal allergy. *J Immunol.* 1 : 502-9.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, 2003. Allergie et hypersensibilité. In Immunobiologie, edn 2ème édition française. De Boeck Université ; 472

Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB, 1989. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *The American Review of Respiratory Disease* 140: 1745–1753.

Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft D W, Dahlén B, DiMaria G, Foresi A, Hargreave F E, Holgate S T, Inman M, Lötvall J, Magnussen H, Polosa R, Postma D S, Riedler J, ERS Task Force, 2003. Indirect airway challenges. *The European Respiratory Journal* 21: 1050–1068.

## **K**

Kasahara K, 2002. *Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. Thorax*, 57(3), 242–246. doi:10.1136/thorax.57.3.242

Kleine-Tebbe J, Kleine-Tebbe A, Jeep S, Schou C, Lowenstein H, Kunkel G, 1993. Role of the major allergen (Fel d I) in patients sensitized to cat allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 100:256–

62.

Kuby. J., Judy A.Owen, Jenni Punt, Sharon A.Stranford. Immunologie 7ème édition (2014).  
Edition Dunod

**L**

Laitinen A, Altraja A, Kampe M, Linden M, Virtanen I, Laitinen LA, 1997. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid. *Am J Respir Crit Care Med.* 156 (Part 1):951–8.

Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, the ISAAC Phase Three Study Group, 2009. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Thorax.* Vol. **64**, p 476-483.

Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Pare PD, 1993. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol.* 74:2771–81.

Le Morvan V, Formento J-L, Milano G, Bonnet J, Robert J, 2005. *Techniques de recherche des polymorphismes génétiques. Oncologie, 7(1), 7–16.* doi:10.1007/s10269-005-0146-8

Létuvé S, Taillé C, 2013. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l’asthme de l’adulte. *EMC- Pneumologie.* 10(2):1-8 [Article 6-039-A-45].

Linder H P, 2000. Pollen morphology and wind pollination in angiosperms. In: Harley, M.M. Morton, C.M. & Blackmore, S., eds. *Pollen Morphology and Biology.* Royal Botanic Gardens, London, pp. 73–88.

Lindgren S, Belin L, Dreborg S, Einarsson R, Pahlman I, 1988. Breed-specific dogdandruff allergens. *J Allergy Clin Immunol* 82, 196–204.

Liu Z-C, Wang Y-Y, Zou M-J, Wang J-X, Xu D-G, 2008. Effects of interleukin 1 receptor antagonist on allergy asthma in rat model and its mechanism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 88(34):2432-2436.

Lyon H, Lange C, Lake S, Silverman E K, Randolph A G, Kwiatkowski D, Raby BA, Lazarus R, Weiland KM, Laird N, Weiss S T, 2004. *IL10 gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children. Genetic Epidemiology, 26(2), 155–165. doi:10.1002/gepi.10298*

**M**

Male D, Brostoff J, Roth D B, Roitt I, Elvesier, 2012. Campus référence Janeway's Immunobiology, 8th edition Garland Science : Immunology, de J. Kuby, 6th edition, Freeman and Company ; « Structure and function of the spleen »

McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II, 2002. Génétique psychiatrique et génomique. Oxford: Oxford University Press.

Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina L T, 2015. Complement system part I. Molecular mechanisms of Activation and Regulation. P 6: 262.

Meyer P, Co Minh H, Demoly P, 2003. *Révision de la nomenclature des termes en allergologie. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 43(4), 278 280. doi:10.1016/s0335-7457(03)00106-0*

Migueres M, Dakhil J, Delageneste R, Schwartz C, Pech-Ormières C, Petit Lévy I, Pujazon M C, Leneveu H, Carme S, Demonet G, Leclercq D, Didier A, 2009. *Profils de sensibilisation cutanée aux pneumallergènes des patients consultant pour allergie respiratoire. Revue Des Maladies Respiratoires, 26(5), 514–520. doi:10.1016/s0761-8425(09)74670-4*

Mitchell E A, 1985. *International trends in hospital admission rates for asthma. Archives of Disease in Childhood, 60(4), 376–378. doi:10.1136/adc.60.4.376*

Mowat AM, 2003. *Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigen. Nature Reviews Immunology. 331-41. doi: 10.1038/nri1057.*

**N**

Nadji Safia, Wabont Guillaume, 2019. Immunologie. 1re Édition DE BOECK SUPERIEUR. 96 pages.

Neukirch C, 2006. *Allergies respiratoires de l'adulte : diagnostic et prise en charge thérapeutique. EMC - Traité de Médecine AKOS, 1(1), 1–7. doi:10.1016/s1634-6939(04)34183-9*

Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M, 2003. *Relationship of Airway Wall Thickness to Airway Sensitivity and Airway Reactivity in Asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 168(8), 983–988. doi:10.1164/rccm.2002111268oc*

**Q**

Ober C, Hoffjan S, 2006. Asthma genetics: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun. 7*, 95–100 (2006). An excellent review of 10 years of genetics of asthma and asthma-related traits.

Ohman J L, Lowell F C, Bloch K J, 1973. Allergens of mammalian origin: characterization of allergen extracted from cat pelts. *J Allergy Clin Immunol 52*, 231–41.

**P**

Panettieri RA, Kotlikoff MI, Gerthoffer WT, Hershenson M, Woodruff P G, Hall I P, Banks-Schlegel S, 2008. Airway smooth muscle in bronchial tone, inflammation, and remodeling: basic knowledge to clinical relevance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 177*: 248–252.

Demoly Pascal, 2002. *La rhinite allergique*, édition John Libbey eurotext. 160 pages

Pereira C, Regateiro F S, Loureiro G, Tavares B, Martinho A, 2015. *Genetic Aspects of Respiratory Allergy. Allergic Diseases - New Insights. doi:10.5772/59097*

Plaut M, Pierce J H, Watson C J, Hanley-Hyde J, Nordan R P, Paul W E, 1989. *Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FcεRI or to calcium ionophores. Nature, 339(6219), 64–67. doi:10.1038/339064a0*

Pullen N A, Barnstein B O, Falanga Y T, Wang Z, Suzuki R, Tamang T D L, Michele C. Khurana, Emily A. Harry, Petr Draber, Kevin D. Bunting, Kazuya Mizuno, Bridget S. Wilson, Ryan J J, 2011. *Novel Mechanism for FcεRI-mediated Signal Transducer and Activator of Transcription 5 (STAT5) Tyrosine Phosphorylation and the Selective Influence of STAT5B over*

*Mast Cell Cytokine Production. Journal of Biological Chemistry, 287(3), 2045– 2054.*  
doi:10.1074/jbc.m111.311142

**R**

Raffard M, Partouche H, 2008. Allergologie en pratique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),  
Traité de Médecine Akos, 2-0093.

Rajan T V, 2003. *The Gell–Coombs classification of hypersensitivity reactions: a reinterpretation.*  
*Trends in Immunology, 24(7), 376–379.* doi:10.1016/s1471-4906(03)00142-x

Rava Marta, Ahmed Ismail, Demenais Florence, Margaux Sanchez, Pascale Tubert-Bitter,  
Rachel Nadif, 2013. Selection of genes for gene—environment interaction studies: a candidate  
pathwaybased strategy using asthma as an example. *Environ Health ; 12-56.*

Reina E *et al*, *Nature Reviews Immunology, 2005 ; sante-medecine.net ; « Anatomical basis of  
tolerance and immunity to intestinal antigens »*,

Richard A Goldsby, Thomas J Kindt, Janis Kuby, Barbara A Osborne, 2002. *Immunology, Fifth  
edition : Overview of the Immune System.*

Romagnani S, 2004. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing  
immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology 112, 352–63.*

**S**

Sandford A J, Shirakawa T, Moffat M F, Daniels S E, Faux J A, Young R P, Cookson W O C M,  
Ra C, Nakamura Y, Lathrop G M, Hopkin, J M, 1993. Localisation of atopy and  $\beta$  subunit of  
high-affinity IgE receptor (Fc $\epsilon$ RI) on chromosome 11q. *The Lancet, 341(8841), 332–334.*  
doi:10.1016/0140-6736(93)90136-5

Schou C, 1993. Defining allergens of mammalian origin. *Clin Exp Allergy 23, 7–14*

Schroer KT, Biagini Myers JM, Ryan PH, Lemasters GK, Bernstein DI, Villareal M, Lockey JE, Reponen T, Grinshpun S, Khurana Hershey GK, 2008. Associations between multiple environmental exposures and Glutathione S-Transferase P1 on persistent wheezing in a birth cohort. *154(3):401-8, 408.e1*

Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker J W, Shaw A E, Faux J A, Ra C, Cookson W O, Hopkin J M, 1994. Association between atopy and variants of the  $\beta$  subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genet.* **7**, 125–129.

Simcock DE, Kanabar V, Clarke GW, O'Connor B J, Lee T H, Hirst S J, 2007. Proangiogenic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* **176:146–153**

Site du Service d'immuno-allergologie du centre hospitalier universitaire vaudois CHUV : <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home>

Site internet de OMS : <https://www.who.int/respiratory/asthma/scope/fr/>

Smit LA, Siroux V, Bouzigon E, Oryszczyn M P, Lathrop M, Demenais F, Kauffmann F, Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy (EGEA) Cooperative Group, 2009. CD14 and toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* **179:363—8.**

## **T**

Tagaya E, Tamaoki J, 2007. Mechanisms of airway remodeling in asthma. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology* **56: 331–340.**

Tantisira, K, Klimecki W T, Lazarus R, Palmer L J, Raby B A, Kwiatkowski D J, Silverman E, Vercelli D, Martinez FD, Weiss S T, 2004. Toll-like receptor 6 gene (*TLR6*): single-nucleotide

polymorphism frequencies and preliminary association with the diagnosis of asthma. *Genes Immun.* 5, 343–346.

Thomsen S F, 2015. *Genetics of asthma: an introduction for the clinician. European Clinical Respiratory Journal*, 2(1), 24643. doi:10.3402/ecrj.v2.24643.

To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A S, Bateman E D, Cruz A A, Boulet L P, 2012. *Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health*, 12(1). doi:10.1186/1471-2458-12-204

## V

Van Eerdewegh P, Little R D, Dupuis J, Del Mastro R G, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J, Braunschweiger K, Walsh A, Liu Z, Hayward B, Folz C, Manning S P, Bawa A, Saracino L, Thackston M, Benchekroun Y, Capparell N, Wang M, Adair R, Feng Y, Dubois J, FitzGerald M G, Huang H, Gibson R, Allen K M, Pedan A, Danzig M R, Umland S P, Egan R W, Cuss F M, Rorke S, Clough J B, Holloway J W, Holgate S T, Keith T P, 2002. *Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature*, 418(6896), 426–430. doi:10.1038/nature00878 .

Vercelli D, 2008. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*, 8(3), 169–182. doi:10.1038/nri2257 .

Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L, Annesi-Maesano I, 2004. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 8(12):1401-15.

Voisine C, Trinité B, Josien R, 2002. *Les cellules dendritiques. Revue Française Des Laboratoires*, 2002(341), 31–42. doi:10.1016/s0338-9898(02)80179-2.

Van Herten L C, Haahtela T, 2004. Asthma and atopy: the price of affluence? *Allergy* 59, 124–37.

## W

Waltraud Eder, Walt Klimecki, Lizhi Yu, Erika von Mutius, Josef Riedler, Charlotte Braun-Fahrlander, Dennis Nowak, Fernando D Martinez, ALEX Study Team, 2004. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 482–488. Together with references 104–107, this paper provides strong evidence for gene–environment interactions in human populations.

Warner S M, Knight D A, 2008. *Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8(1), 44–48. doi:10.1097/aci.0b013e3282f3b5cb

Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben T Y, Karp C L, Donaldson D, 1998. *Interleukin-13: Central Mediator of Allergic Asthma. Science*, 282(5397), 2258–2261. doi:10.1126/science.282.5397.2258

Wilson JW, Li X, 1997. The measurement of reticular basement membrane and submucosal collagen in the asthmatic airway. *Clin Exp Allergy* 27:363–71.

## Y

Yang IA, Holloway JW, 2007. Asthma: advancing gene-environment studies. *Clin Exp Allergy*. 37:1264-6.

Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, et al, 2013. La cartographie du destin révèle les origines et la dynamique des monocytes et des macrophages tissulaires sous homéostasie. *Immunité*. 38 (1): 79–91.