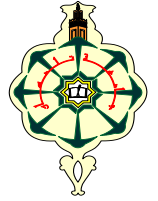




République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie **W 041 41 00**

MEMOIRE

Présenté par

BENABDELMOUMENE Soumia

En vue de l'obtention du

Grade de Master

Spécialité Immunologie

Thème

**Impact des AGCC et de la Vit D sur le NO exhalé chez
l'enfant asthmatique**

Soutenu le

Sous la direction du Professeur ARIBI Mourad

Président	ARIBI Mourad	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur	ELMEZOUAR Chahrazed	MAA	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafaa	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Abstract :

Allergic asthma is the most common chronic respiratory tract disorder in children manifested by a T helper 2 (Th2) immune response. Vit D and dietary fiber are immunomodulators of the inflammatory response by reducing the level of inflammatory markers. Among these biomarkers, exhaled NO is considered an important indicator of airway inflammation.

Keywords: Allergic asthma, vitamin D, dietary fiber, nitric oxide NO, FeNO.

Résumé :

L'asthme allergique est une affection chronique de tractus respiratoire la plus répandue chez les enfants se manifeste par une réponse immunitaire de types T helper 2(Th2). La vit D et les fibres alimentaires sont des immunomodulateurs de la réponse inflammatoire par la réduction du taux des marqueurs inflammatoires. Parmi ces biomarqueurs le NO exhalé considéré comme un indicateur important des inflammations des voies respiratoires.

Mots clés : Asthme allergique, vitamine D, fibres alimentaires, monoxyde d'azote NO, FeNO

الملخص:

الربو التحسسي هو أكثر أمراض الجهاز التنفسي المزمنة شيوعًا لدى الأطفال والذي يتجلى في الاستجابة المناعية من النوع (Th2). يعتبر الفيتامين(د) والألياف الغذائية من العوامل المعدلة للمناعة للاستجابة الالتهابية عن طريق تقليل مستوى علامات الالتهاب. من بين هذه المؤشرات الحيوية، أكسيد النتريك NO الذي يعتبر مؤشرا هاما على التهاب الجهاز التنفسي.

الكلمات المفتاحية: الربو التحسسي، فيتامين (د)، الألياف الغذائية، أكسيد النتريك FeNO، NO.

Avant-propos

Ce travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (BIOMOLIM), Université de Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI.

Avant tout, je remercie DIEU le tout-puissant qui, par sa grâce m'a permis d'arriver au bout de mes efforts et de m'avoir donné le courage, la volonté, la patience et la santé durant toutes ces années d'études.

Je remercie également Dr. Chahrazed ELMEZOUAR pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de m'encadrer, pour son soutien, son dynamisme et ces précieux conseils.

Je désire aussi remercier également l'ingénieur du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie Mme. Rabiaa MESSALI pour sa clairvoyance, et son aide inestimable.

Je tiens à remercier sincèrement les membres du jury qui me font le grand honneur d'évaluer ce travail.

Enfin, je tiens à témoigner toute ma gratitude à l'ensemble des enseignants à qui revient le mérite de notre formation et à tous ceux et celles, qui sont dans l'ombre et qui ont permis par leurs conseils, leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

A l'aide de la grâce du DIEU tout puissant que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie a :

Mes très chers et admirables parents qui m'ont toujours apporté leur aide, leur encouragement, leur confiance et leur soutien tant moral, physique que financier pour la réussite de mes études. Sans eux j'aurais de difficultés à atteindre ce point.

À mes chères sœurs, LEILA et AMEL pour l'amour, l'encouragement et l'aide qu'elles m'ont toujours apporté durant tout mon parcours de ma vie sans oublier mes chers frères SIDI MOHAMMED et YUCEF.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à tous mes camarades du Master 2 Immunologie plus spécialement à LOUBNA et SABRINA.

A mes très chères amies DOUNIA, AHLEM et RAZIA

A tous les membres de ma famille et toutes les personnes que j'estime.

Merci infiniment !!!

SOUMIA

TABLE DES MATIERES

Abstract :	ii
Résumé :	ii
Avant-propos	iii
Dédicace	iv
TABLE DES MATIERES	v
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES ABREVIATIONS	viii
Introduction	1
1 Asthme allergique pédiatrique	2
1.1 Définition	2
1.2 Etiologie	3
1.2.1 Facteurs génétiques	3
1.2.2 Facteurs environnementaux	3
1.3 Epidémiologie	4
1.4 L'exacerbation d'asthme	4
1.5 Symptômes	5
1.6 Les critères d'évolution de l'asthme chez l'enfant.....	5
1.7 Prédire de l'asthme	5
1.8 Diagnostique	5
1.9 Biomarqueurs et Traitements	6
2 La physiopathologie de l'asthme	8
2.1 Mécanisme immunologique de l'asthme.....	9
2.1.1 La phase précoce.....	9
2.1.2 La phase tardive	9
2.2 Les cellules immunitaires impliquées dans l'asthme.....	9
2.2.1 Les éosinophiles.....	9
2.2.2 Les mastocytes.....	10
2.2.3 Les neutrophiles	10
2.2.4 Les cellules dendritiques(DC).....	10
2.2.5 Cellule lymphoïde innée (ILC)	10
2.2.6 Les cellules T	11
2.2.6.1 Lymphocytes Th1	11
2.2.6.2 Lymphocytes Th2	11

2.2.6.3	Lymphocytes Th17.....	11
2.2.7	Les cellules B.....	12
2.2.8	Les cellules T régulatrice(Treg).....	12
2.3	Les cytokines impliquées	12
2.3.1	IL-4.....	12
2.3.2	IL-5.....	12
2.3.3	IL-9.....	12
2.3.4	IL-13	13
2.3.5	IL-22	13
2.3.6	IL-25	13
2.3.7	IL-33	13
2.3.8	IFN-gamma.....	13
2.4	L'inflammation bronchique	14
2.5	L'hyperréactivité bronchique.....	14
2.6	Le remodelage des parois des voies respiratoires	15
3	L'intervention de la vitamine D dans l'immunomodulation de l'asthme.....	15
4	L'intervention des fibres alimentaires dans l'immunomodulation de l'asthme à travers le microbiote intestinal	16
5	Monoxyde d'azote exhalé dans l'asthme allergique	17
6	L'effet combiné anti-inflammatoire de la vit D et FA dans l'asthme allergique.....	21
	Conclusion et perspectives	22
	Bibliographie	23

LISTE DES FIGURES

Figure1.1 : Réaction atopique

Figure1.2 : Facteurs de risque génétique et environnemental

Figure 1.3 : Prévalence de l'asthme dans le monde

Figure1.4 : Les symptômes de l'asthme

Figure1.5 : Rétrécissement du diamètre de la lumière des voies aériennes au cours de l'asthme

Figure1.6 : L'immunopathologie de l'asthme

Figure1.7 : La physiopathologie de l'asthme

Figure1.8 : Effets immunomodulateurs de la vitamine D sur les cellules inflammatoires dans l'asthme allergique

Figure1.9 : Amélioration d'asthme par les fibres alimentaires via le microbiote intestinale

Figure1.10 : Cellules productrices des NO dans l'inflammation bronchique

Figure1.11 : Biosynthèse et métabolisme de l'arginine dans les conditions physiologiques

Figure1.12 : Les doubles effets de l'oxyde nitrique dans la pathologie de l'asthme

LISTE DES TABLEAUX

Tableau1.1 : L'approbation des produits biologiques pour le traitement de l'asthme.

LISTE DES ABREVIATIONS

A

Acm : anticorps monoclonal

ACT : test de contrôle de l'asthme

AGCC : acides gras à chaîne courte

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Arg : arginase

B

BHR : l'hyperréactivité bronchique

C

CCR7 : Récepteur 7 de la chimiokine CC

CD : cluster de différenciation

CSI : Corticostéroïde inhalés

D

DC : cellules dendritiques

E

eNO : monoxyde d'azote exhalé

eNOS : NOS endothéliale

F

FcεRI : récepteur de haute affinité pour la région Fc IgE

FA : fibres alimentaires

FeNO : monoxyde d'azote exhalé fractionné

Fox P3: forkhead box P3

I

IFN-γ : interféron gamma

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

INOS : NOS inductible

ILC2 : cellules lymphoïdes innées du groupe 2

G

GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

GINA : Global Initiative for Asthma (l'initiative mondiale pour l'asthme)

L

L'Arg : l'arginine

LT : lymphocyte T

LB : Lymphocyte B

N

nNOS : NOS neurale

NO : monoxyde d'azote

NOS : monoxyde d'azote synthase

T

Th: T helper

TH1: lymphocyte T helper de type 1

TH2: lymphocyte T helper 2

TH17: Lymphocyte T helper de type 17

TLR: toll like receptor

Treg : T régulatrice

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

V

VDR : récepteur de la vitamine D

Vit D : vitamine D

Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique qui affecte le tractus respiratoire et parmi l'une des affections les plus fréquentes chez les enfants qui représente 14% dans le monde (Azmeah et al., 2020). Le développement de l'asthme infantile est complexe, avec l'intervention de la prédisposition génétique et l'association de l'environnement (Krusche et al., 2020a), ce syndrome dit complexe car il est impliqué dans plusieurs mécanismes plutôt qu'un seul (Fuchs et al., 2017). Cette pathologie est accompagnée avec une hyperréactivité et un rétrécissement des voies respiratoires qui va donner par la suite une dyspnée expiratoire sifflante avec sibilants, oppression thoracique avec une toux (GINA 2017). La physiopathologie de cette maladie est pilotée par de nombreux types cellulaires notamment les mastocytes, les éosinophiles, les lymphocytes B qui sont responsables de la sécrétion des immunoglobulines E (IgE) et les cellules T auxiliaires de type 2 (Th2) également les cytokines libérées tel que IL-4, IL-5, IL-13 qui favorisent l'état inflammatoire de la maladie puis l'installation des symptômes caractéristiques de l'asthme (Akar-Ghibril et al., 2020a), (Azmeah et al., 2020).

La vitamine D est une molécule active liée à la maturation des poumons et du système immunitaire, une carence à cette vitamine peut être associée à des infections respiratoires. La vit D joue un rôle immunomodulateur dans la régulation de l'inflammation en réduisant le taux des cytokines pro-inflammatoires (Gans and Gavrilova, 2020a).

D'autre part, des recherches montrent que la dysbiose du microbiote intestinal au début de la vie influence la possibilité de développer l'asthme (Alsharairi, 2020) tandis que un régime alimentaire riche en fibre augmente la protection contre les inflammations allergiques dans les poumons (Trompette et al., 2014).

L'asthme allergique se manifeste souvent par des biomarqueurs de type Th2 élevé notamment la FeNO qui est un marqueur important des maladies inflammatoires (Pijnenburg, 2019) et le facteur de risque d'hyperréactivité des voies respiratoires (Licari et al., 2018).

Dans cette optique, nous avons essayé de doser le NO exhalé afin de pouvoir déterminer l'effet immunothérapeutique de la vitamine D combiné ou non aux fibres alimentaires sur le contrôle d'asthme chez l'enfant.

1 Asthme allergique pédiatrique

1.1 Définition

L'asthme est une maladie hétérogène non transmissible de première importance. Il s'agit d'une affection chronique des voies de passage de l'air dans les poumons qui provoque leur inflammation et un rétrécissement de leur calibre (WHO 2020).

L'asthme allergique est le phénotype le plus courant d'asthme, il apparaît le plus souvent chez les enfants (Akar-Ghibril et al., 2020b) et il est défini comme une maladie inflammatoire chronique qui affecte le tractus respiratoire (Azmeah et al., 2020).

Le développement de l'asthme infantile est complexe, avec l'intervention de la prédisposition génétique et l'association de l'environnement (Krusche et al., 2020b). Ce syndrome dit complexe car il est impliqué dans plusieurs mécanismes plutôt qu'un seul (Fuchs et al., 2017). Cette pathologie est connue par des symptômes respiratoires tels que la respiration sifflante, l'essoufflement, l'oppression thoracique, la toux qui varie dans le temps en intensité ainsi qu'une limitation variable du débit expiratoire est accompagnée avec une hyperréactivité et un rétrécissement des voies aériennes (GINA 2021). Le processus de l'asthme allergique se manifeste par une sensibilisation à des allergènes spécifiques ; des taux élevés d'immunoglobulines E (IgE) et une éosinophilie (Krusche et al., 2020b), on aura aussi l'implication d'autres nombreux cellules notamment les cellules T auxiliaires de type 2 (Th2) également les cytokines libérées tel que IL-4, IL-5, IL-13 qui favorisent l'état inflammatoire de la maladie puis l'installation des symptômes caractéristiques de l'asthme (Akar-Ghibril et al., 2020b).

La réaction atopique ou allergique est déclenchée par la présentation d'un allergène via les cellules dendritiques et les lymphocytes T auxiliaires naïfs (Th0). Cette interaction conduit à la production d'interleukine 4 (IL-4) qui induit la différenciation en cellule Th2. Ces dernières produisent d'un côté IL-5 qui est l'inducteur des éosinophiles d'autre côté IL-4 et IL-13 provoquant la production d'IgE par les cellules B et la réaction mastocytaire (Krapf, 2018).

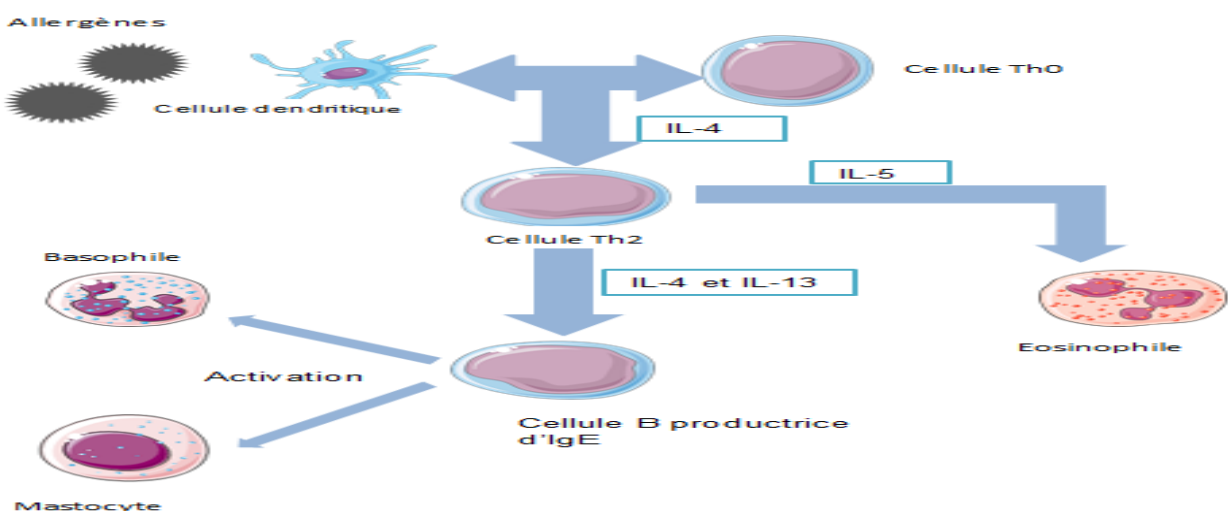


Figure 1.1 : Réaction atopique (Krapf, 2018).

Chapitre1 : Revue de la littérature

1.2 Etiologie

L'asthme est un syndrome multifactoriel influencé par l'intervention des facteurs génétiques et les facteurs environnementaux.

1.2.1 Facteurs génétiques

Des études familiales montrent que la génétique joue un rôle essentiel dans le développement de l'asthme par l'intermédiaire de différents gènes, jusqu'à présent plus de 100 gènes ont été découverts (Huo and Zhang, 2018).

L'enfant développe l'asthme dès son plus jeune âge lorsqu'il est hérité de cote maternel plus que paternel. Les antécédents familiaux constituent le paramètre le plus fort pour la prévalence de l'asthme au cours de la vie. En effet si l'un des parents est atopique, le risque de développer l'asthme chez l'enfant est 25%, mais si les parents sont asthmatiques le risque augmente jusqu'à 50% (Krusche et al., 2020b).

1.2.2 Facteurs environnementaux

Bien que la prédisposition génétique est indéniable dans l'asthme, la part des facteurs environnementaux dans le développement de cette pathologie est primordiale (Leynaert et al., 2019).

Parmi les facteurs qui peuvent faire apparaitre ou aggraver les symptômes d'asthme notamment les infections virales, l'exposition à des allergènes (les acariens, le pollen...), le tabagisme et l'obésité. Chez certains patients même les médicaments comme l'aspirine ou d'autre anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent déclencher une crise d'asthme (GINA 2019).

Les facteurs de risque que ce soit génétique ou environnemental pendant l'enfance et jusqu'à plus tard dans la vie qui stimule potentiellement la programmation et le déclenchement de l'asthme

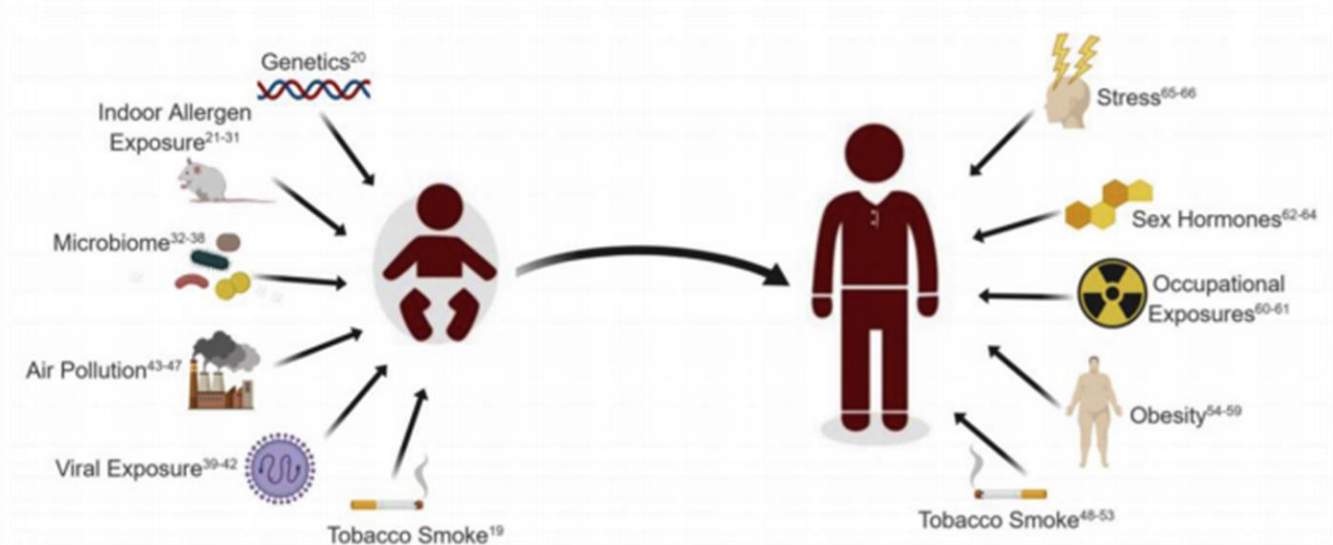


Figure 1.2 : Facteurs de risque génétique et environnemental (Kuruvillea et al., 2019a)

1.3 Epidémiologie

L'asthme est un problème sanitaire mondial majeur. Au cours des dernières décennies, tant la prévalence que l'incidence de l'asthme ont augmenté dans le monde entier, non seulement en raison du contexte génétique, mais surtout en raison de l'effet d'un grand nombre de facteurs de risque liés à l'environnement et au mode de vie (Nunes et al., 2017), actuellement plus de 300 millions de personnes dans le monde sont atteints dont 5 à 10% sont des enfants (GINA2019).

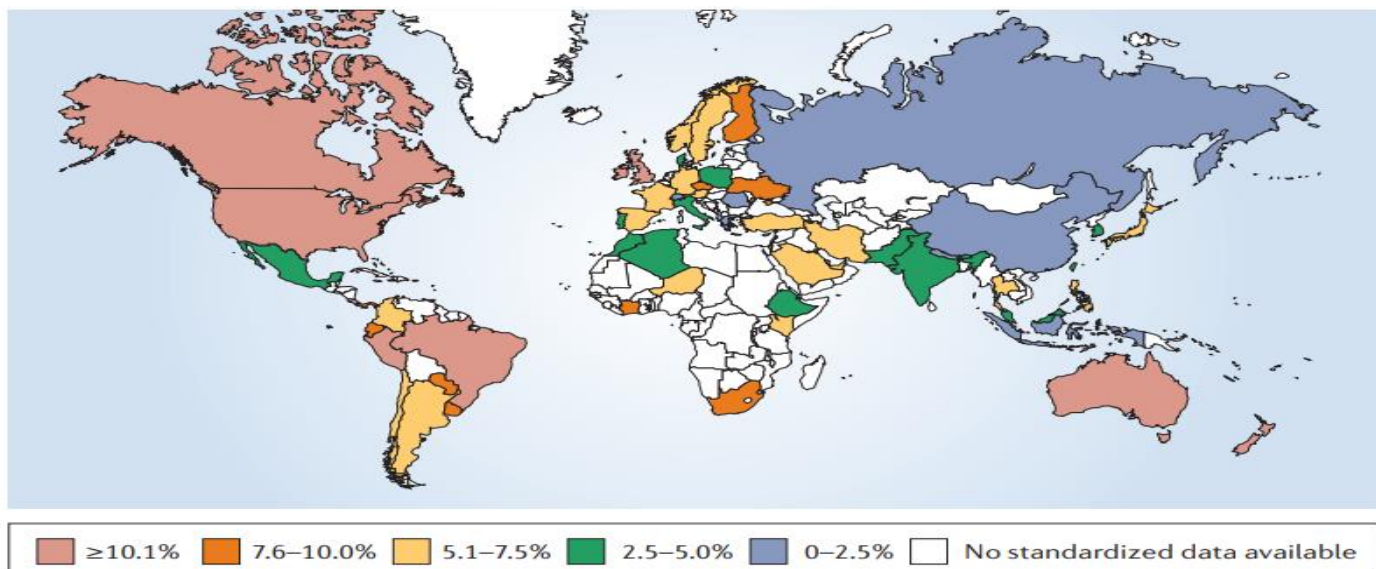


Figure 1.3 : prévalence de l'asthme dans le monde, d'après (Devereux, 2006)

1.4 L'exacerbation d'asthme

L'exacerbation d'asthme est définie par la persistance des symptômes respiratoires ou un accès paroxystique pendant une durée courte d'une dyspnée, d'une oppression thoracique, de sibilants ou d'une toux cédant spontanément ou bien sous l'effet d'un traitement adapté (Carsin and Pham-Thi, 2011).

Les crises sont considérées comme une source majeure de la morbidité et la mortalité chez les enfants asthmatiques, ils sont associés à une diminution de la fonction pulmonaire au fil du temps.

Des crises d'asthme, voire des crises mortelles, peuvent survenir chez des enfants dont l'asthme est bien contrôlé ou léger. Par contre un asthme non contrôlé ne garantit certainement pas qu'un enfant fasse une crise d'asthme. Le mauvais contrôle d'asthme est souvent, mais pas toujours, associé à un risque de crise d'asthme (De Keyser and Szeffler, 2020).

La FeNO est utilisé comme un biomarqueur prédictif des exacerbations. Ils ont montré que chez les enfants souffrant d'asthme atopique les niveaux médians de FeNO au départ étaient significativement plus élevés chez les individus ayant subi une exacerbation que chez ceux qui n'en avaient pas subi (35,6 vs 16,5 ppb ; $p = 0,012$). Globalement, la surveillance des niveaux de FeNO est intéressante en tant que biomarqueur prédictif des exacerbations chez les enfants ainsi que l'utilisation plus adaptée des CSI (Ulrik et al., 2021).

Chapitre1 : Revue de la littérature

1.5 Symptômes

Les symptômes de cette maladie se manifestent généralement par une respiration sifflante inspiratoire accompagnée avec une toux chronique des voies aériennes supérieures, une bronchectasie, éternuements, démangeaisons, nez bouché, oppression et douleur thoracique (GINA 2021).



Figure 1.4 : les symptômes de l'asthme

1.6 Les critères d'évolution de l'asthme chez l'enfant

La gestion de la maladie d'asthme et son évolution sont influencées par différents paramètres tel que l'exposition aux facteurs de risque comme (les allergènes, le tabagisme, l'obésité...) et le mal contrôle de l'asthme (M'Barek et al., 2020). Le côté psychologique de l'enfant asthmatique est important car la dépression peut aggraver la symptomatologie de la maladie (Khalfallah et al., 2020).

Des études montrent que même le bon niveau éducationnel des parents avait un impact bénéfique dans le suivi et le contrôle de l'asthme (M'Barek et al., 2020).

1.7 Prédire de l'asthme

Le syndrome d'asthme doit être suspecté chez les enfants qui présentent des antécédents de respiration sifflante et si les symptômes suivants sont observés : (Chu and Bajaj, 2021).

- Respiration sifflante ou toux lors d'un exercice ou d'une activité physique, rire ou pleurer en l'absence de signes respiratoires apparents.
- Des antécédents de maladie allergique (eczéma ou rhinite allergique) ou d'asthme chez des parents au premier degré.
- Amélioration clinique pendant 2 à 3 mois de traitement de fond et aggravation après l'arrêt.

1.8 Diagnostique

Le diagnostic de l'asthme repose sur l'évaluation clinique par une anamnèse et un examen physique détaillés, étayés par une spirométrie avec test de réversibilité (Al-Moamary et al., 2021) mais chez les enfants, l'asthme peut être un défi diagnostique. Les éléments évocateurs pour établir le diagnostic de

Chapitre1 : Revue de la littérature

l'asthme chez les enfants sont : l'atopie personnelle ou familiale les symptômes nocturnes ou effort examen clinique DEP, téléthorax et les tests cutanés (GINA 2021).

Le box suivant regroupe des questions pertinentes pour le diagnostic de l'asthme(AI-Moamary et al., 2021) :

- Le patient ou sa famille ont-ils des antécédents d'asthme ou d'autres affections atopiques, comme l'eczéma ou la rhinite allergique ?
- Le patient a-t-il des crises récurrentes de respiration sifflante ?
- Le patient présente-t-il une toux gênante la nuit ?
- Le patient a-t-il une respiration sifflante ou une toux après un exercice physique ?
- Le patient présente-t-il une respiration sifflante, une oppression thoracique ou une toux après une exposition aux pollens, à la poussière, à des animaux à plumes ou à poils, à l'exercice, à une infection virale ou à la fumée (cigarettes, encens " Bukhoor " ou bois) ?
- Le patient voit-il ses symptômes s'aggraver après avoir pris de l'aspirine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, ou après avoir utilisé des bêtabloquants ?
- Le rhume du patient " va-t-il jusqu'à la poitrine " ou met-il plus de 10 jours à disparaître ?
- Les symptômes sont-ils améliorés par un traitement approprié de l'asthme ?
- Existe-t-il des caractéristiques suggérant un asthme professionnel?

1.9 Biomarqueurs et Traitements

L'asthme allergique se manifeste souvent par des biomarqueurs de types-TH2 élevés, notamment un nombre élevé d'éosinophiles dans la salive, le sang et même le taux de FeNO(Akar-Ghibril et al., 2020a). La conception moderne du traitement de l'asthme infantile est basée avant tout sur le contrôle de l'inflammation et parmi les traitements utilisés on a les bronchodilatateurs inhalés (bêta2-mimétiques ou agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques) permettent de soulager les symptômes en cas de gêne respiratoire et sont classés en deux catégories selon leur durée d'action.

- SABA (=short acting beta-agonist) sont des bronchodilatateurs inhalés d'action rapide et immédiate avec une durée d'action s'étend de 4 à 6 heures.
- LABA (=long acting beta-agonist) des bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action utilisés comme traitement de fond de l'asthme, en complément d'un anti-inflammatoire inhalé et leur durée d'action s'étend jusqu'à 12 heures.

On a aussi les Corticostéroïdes inhalés (CSI) qui ont une action anti-inflammatoire et sont utilisés comme traitement de fond de façon régulière afin de prévenir l'apparition des symptômes et limiter l'intensité des crises et des exacerbations. Ces CSI peuvent être utilisés seul ou combinés (CSI+ LABA) pour objectif de simplifier la prise du traitement et d'améliorer l'observance(Temam, 2017)et il s'est avérée très efficace pour réduire les symptômes et les exacerbations de l'asthme (Quirt et al., 2018).

Chapitre1 : Revue de la littérature

A propos de l'immunothérapie s'est avérée efficace pour traiter l'asthme allergique.

Tableau 1.1 qui montre l'approbation des produits biologiques pour le traitement de l'asthme

Médicaments	Mécanisme d'action	Indications	Mode d'administration	Biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement	Biomarqueurs modulés par le traitement
Omalizumab	Acm des IgE : reconnaît les IgE au niveau du site de liaison du FcεRI, ce qui entraîne une diminution des IgE libres, une diminution de l'expression du FcεRI et une diminution de la libération des médiateurs.	Asthme persistant modéré à sévère chez les patients ≥6ans avec une preuve de sensibilisation à un aéroallergène pérenne et des symptômes non contrôlés par les ICS.	75-375 mg SC toutes les 2 ou 4 semaines. Dose et fréquence d'administration déterminées par les IgE totales sériques et le poids corporel.	FENO (≥19,5 ppb), éosinophiles sanguins (≥260 cellules/ μL), périostine (≥50 ng/mL) associés à des effets plus importants dans la réduction des exacerbations ⁷⁹ FENO (≥25 ppb) et éosinophiles sanguins (≥300 cellules/μl) associés à des scores ACT et à une amélioration de la fonction pulmonaire mais pas cliniquement significatifs	IgE FENO
Dupilumab	Acm du récepteur alpha de l'IL-4	Asthme modéré à sévère chez les patients ≥12ans présentant un phénotype éosinophile ou un asthme dépendant des corticostéroïdes oraux.	Administré par voie sous-cutanée. Dose initiale de 400 mg suivie de 200 mg toutes les deux semaines. Pour les patients nécessitant des corticostéroïdes oraux ou présentant une dermatite atopique modérée à sévère, dose initiale de 600 mg suivie de 300 mg toutes les deux semaines.	Pour les aggravations : FENO et éosinophiles sanguins Pour le VEMS : FENO, éosinophiles sanguins, périostine, IgE totales.	FENO IgE
Mepolizumab	Acm contre IL-5	Traitement d'entretien d'appoint pour les patients atteints d'asthme sévère de ≥6ans avec un phénotype éosinophilique	Patients de ≥12 ans 100 mg SC toutes les 4 semaines ; 6-11 ans : 40 mg SC toutes les 4 semaines	Éosinophiles sanguins ≥150 cellules/μL	Éosinophiles du sang Éosinophiles de la salive
Reslizumab	Acm contre IL-5	Traitement d'entretien d'appoint pour les patients atteints	3 mg/kg IV toutes les 4 semaines	Éosinophiles sanguins ≥400 cellules/μL	Éosinophiles sanguins

Chapitre1 : Revue de la littérature

		d'asthme sévère de ≥ 18 ans avec un phénotype éosinophile			
Benralizumab	Acm contre le récepteur alpha de l'IL-5	Traitement d'entretien d'appoint pour les patients souffrant d'asthme sévère de ≥ 12 ans, avec un phénotype éosinophile.	30 mg SC toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines par la suite	Éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ L	Éosinophiles sanguins

Acm : anticorps monoclonal ; **FeNO** : oxyde nitrique exhalé fractionné ; **ACT** : test de contrôle de l'asthme ; **SC** : sous-cutané ; **ICS** : corticostéroïde inhalé

2 La physiopathologie de l'asthme

L'asthme allergique est un processus piloté par les cellules T auxiliaires de type 2 (TH2) et la présence d'autres types cellulaires notamment les mastocytes, les éosinophiles et les cellules B (Akar-Ghibril et al., 2020b) ; également on aura la libération des cytokines tel que l'interleukine 4 (IL-4), IL-5, IL-13 qui favorisent l'éosinophilie des voies respiratoires, la surproduction de mucus, l'hyperréactivité bronchique (BHR) et la synthèse des immunoglobulines (IgE) (Lambrecht et al., 2019)

Ce syndrome se caractérise par une obstruction des voies aériennes associées à un rétrécissement du diamètre de la lumière des voies précitées, parmi les principales raisons est l'inflammation chronique de la paroi des voies aériennes, accompagnée d'une extravasation plasmatique, d'un œdème et d'un recrutement des cellules inflammatoires. Les caractéristiques physiologiques de l'asthme comprennent l'hyperréactivité bronchique, une tendance du muscle lisse des voies respiratoires à se contracter en réponse à des stimuli inhalés et provoque un rétrécissement aigu des voies respiratoires qui est réversible par un traitement bronchodilatateur (Dunican et al., 2018).

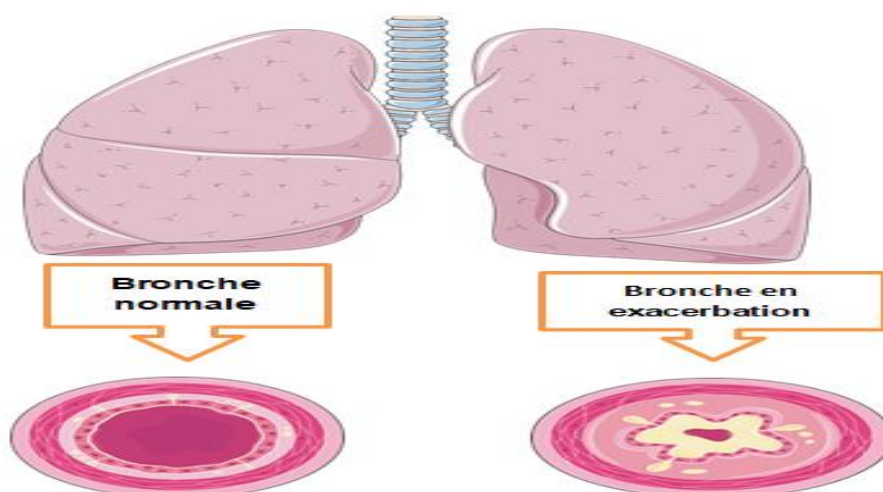


Figure 1.5 : rétrécissement du diamètre de la lumière des voies aériennes au cours de l'asthme.

Chapitre1 : Revue de la littérature

Bronche en exacerbation présente une hypertrophie du muscle lisse, vasodilatation, hypertrophie des glandes muqueuses, Œdème muqueux et sous muqueux, épaissement de la membrane basale, hypersécrétion avec bouchons muqueux et l'infiltration éosinophilique.

2.1 Mécanisme immunologique de l'asthme

Une aggravation de l'asthme se repose sur deux phases, une précoce et l'autre tardive.

2.1.1 La phase précoce

La phase précoce est déclenchée par les immunoglobulinesE(IgE) qui sont sensibilisés et sécrétés par les plasmocytes puis ils vont se lier aux mastocytes et aux basophiles avec une haute affinité. Lorsqu'un allergène ou un autre facteur de risque est inhalé, les mastocytes vont être stimulés et libèrent des cytokines tel que l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes ensuite elles finissent par se dégranuler(Sinyor and Concepcion Perez, 2021).

Dans cette phase, les lymphocytes Th2 jouent un rôle essentiel en produisant une série d'interleukines (IL-4, IL-5, IL-13) et du GM-CSF, qui aident à la communication avec les autres cellules en maintenant l'inflammation. L'IL-3 et l'IL-5 aident les éosinophiles et les basophiles à survivre. L'IL-13 contribue au mécanisme de remodelage, à la fibrose ainsi à l'hyperplasie(Sinyor and Concepcion Perez, 2021).

2.1.2 La phase tardive

La réaction d'asthme tardive se développe typiquement dans les heures qui suivent l'inhalation de l'allergène, elle est souvent plus sévère que la phase précoce. Cette phase se caractérise par la localisation des éosinophiles, des basophiles, des lymphocytes T auxiliaires et mémoires dans les poumons, ce qui provoque une bronchoconstriction et une inflammation. Les mastocytes aussi jouent également un rôle essentiel en attirant les réactifs de phase tardive vers les sites enflammés.

Il est essentiel de reconnaître ces deux mécanismes pour cibler le traitement et soulager à la fois la bronchoconstriction et l'inflammation en fonction de la gravité de la maladie(Sinyor and Concepcion Perez, 2021).

2.2 Les cellules immunitaires impliquées dans l'asthme

Le site immunopathophysiologie de l'asthme implique l'activation du système immunitaire inné et adaptatif afin de stimuler l'inflammation chronique des voies respiratoires. La différence des endotypes de l'asthme est due à une combinaison des réponses des lymphocytes T helper (Th) 1, 2, et 17(Gans and GavriloVA, 2020b).

2.2.1 Les éosinophiles

Les éosinophiles sont attirés vers les voies respiratoires, ils sont induits à maturer, activer et dégranuler par des cytokines Th2 (notamment IL-3, IL-5 et GM-CSF), également par des chimiokines, ces cellules libèrent de l'IL-4, de l'IL-13 et de l'IL-25 qui contribuent tous à renforcer les réponses immunitaires Th2 et à recruter plus de cellules Th2 par la production de chimio-attracteurs. Ils peuvent aussi sécréter les cytokines pro-inflammatoires IL-6, TNF- α et IFN- γ , qui contribuent aux dommages tissulaires.(AzmeH et

Chapitre1 : Revue de la littérature

al., 2020).Le nombre d'éosinophiles sanguin est le biomarqueur prédictif le mieux établi de la maladie (Nagase et al., 2020)

2.2.2 Les mastocytes

Les mastocytes jouent un rôle bien établi dans la pathogénese de l'asthme.Elles expriment des récepteurs d'IgE de haute affinité (FcεR1) à leur surface. Les médiateurs sécrétés par les mastocytes (l'histamine et les prostaglandines) sont en relation avec la sévérité de la maladie dans l'asthme (Kuruvilla et al., 2019b).

2.2.3 Les neutrophiles

Le rôle des neutrophiles des voies respiratoires dans l'asthme n'est pas clair, mais on a constaté qu'ils étaient élevés chez certains patients asthmatiques.Cependant, des études ont rapporté qu'un taux élevé de neutrophiles dans les voies respiratoires était associé à un asthme mortel d'apparition soudaine.

Dans la neutrophilie des voies respiratoires, les neutrophiles ne peuvent être mesurés comme indicateur que dans les expectorations, car la numération des neutrophiles dans le sang périphérique n'est pas en corrélation avec la charge en neutrophiles des voies respiratoires(Azmeh et al., 2020).

2.2.4 Les cellules dendritiques(DC)

Les DC captent l'antigène et migrent vers les ganglions lymphatiques de drainage pulmonaire (médiastinaux) où elles présentent l'antigène aux cellules T naïves avec une différenciation ultérieure des cellules T auxiliaires naïves (Th0) en cellules T auxiliaires de type 2 sous l'influence de cytokines inflammatoires tel que l'interleukine (IL)-4 (Saglani, 2020).

2.2.5 Cellule lymphoïde innée (ILC)

Un composant important de la réponse immunitaire allergique innée appelée cellule lymphoïde innée(ILC). Les ILC ont une taille et une morphologie similaires à celles des lymphocytes T, mais ne possèdent pas les récepteurs des cellules T ainsi les marqueurs de surface, tels que CD3/CD4/CD8, qui sont les caractéristiques distinctives des cellules T ((Saglani, 2020)

Ces cellules sécrètent les cytokines Th2 , IL-4,IL-5,IL-13 sous l'action de IL-33, la lymphopoïétine thymique stromale(TSLP) et l'IL-25 lors d'une exposition à un allergène (Peebles and Aronica, 2019),(Saglani, 2020).

Les expositions environnementales entraînent la libération de cytokines innées épithéliales et l'induction en aval de cellules lymphoïdes innées de type 2 dans l'asthme. En parallèle, l'immunité adaptative de type 2 se développe par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques qui entraînent la différenciation des cellules T-helper 2 avec sécrétion d'IL-5 et inflammation éosinophile.

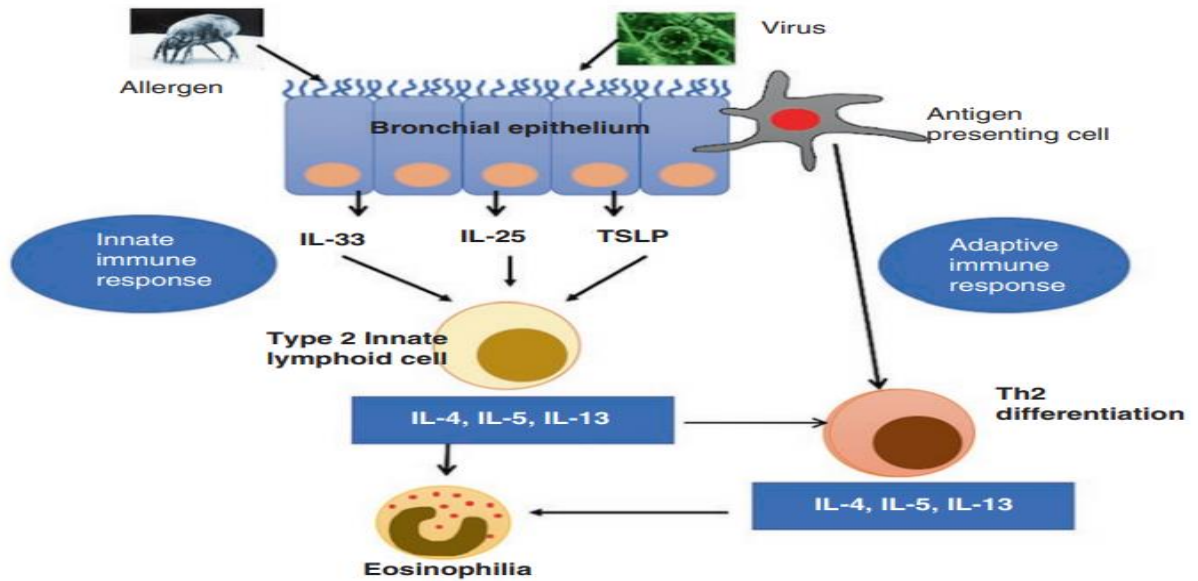


Figure 1.6 : l'immunophysiopathologie de l'asthme (Saglani, 2020)

2.2.6 Les cellules T

2.2.6.1 Lymphocytes Th1

La réponse Th1 est généralement activée en cas d'infection, notamment par des virus. Ces derniers régulent l'interféron- γ et l'interleukine (IL) 27 qui contribuent à l'élimination de l'agent pathogène, mais qui sont également impliqués dans l'inflammation des voies respiratoires (Gans and Gavriloa, 2020b).

2.2.6.2 Lymphocytes Th2

La cellule inflammatoire clé joue un rôle central dans la pathogenèse de l'asthme qui est induite après le développement d'une réponse immunitaire adaptative à l'exposition aux allergènes appelé le lymphocyte T-helper 2 (Th2) (Saglani, 2020).

Dans l'asthme les réponses immunitaires sont anormalement orientées vers le type Th2 plutôt que vers le type Th1. Les cellules Th2 libèrent des cytokines de type 2 qui provoquent des réponses associées à une inflammation chronique et/ou grave (Azmeah et al., 2020) ; elles sont considérées comme des molécules importantes pour la gestion de l'asthme allergique (Gans and Gavriloa, 2020b).

L'inflammation Th2 peut également être provoquée par l'activation du système immunitaire inné à la suite d'une lésion de l'épithélium des voies respiratoires (Gans and Gavriloa, 2020b)

2.2.6.3 Lymphocytes Th17

Les cellules Th17 produisent à la fois l'IL-17 et l'IL-22 induisant le remodelage des voies respiratoires de l'asthme. L'IL-17 favorise l'infiltration des voies aériennes par les neutrophiles et conduit à la transition morphologique des voies aériennes de l'épithélium au mésenchyme tandis que l'IL-22 augmente la masse musculaire lisse. (Gans and Gavriloa, 2020b).

Chapitre1 : Revue de la littérature

2.2.7 Les cellules B

Les cytokines de type 2 provoquent un changement de classe des cellules B passant de la production d'IgM à celle d'IgE qui existent à l'état libre dans le sérum et sont également liées à la surface des cellules B.

La liaison de 2 molécules d'IgE par leur allergène spécifique déclenche la dégranulation de ces cellules effectrices et provoque les symptômes d'une réaction allergique. (Azmeah et al., 2020).

2.2.8 Les cellules T régulatrice(Treg)

Des études montrent que la différenciation insuffisante et le défaut fonctionnel des Tregs sont des raisons clés de l'augmentation de la réponse Th2 et la pathogénèse de l'asthme(Zhao and Wang, 2018).

Il est intéressant de noter que le traitement par stéroïdes inhalés entraîne des taux plus élevés de Tregs circulants et de Tregs des voies aériennes, mais les cellules restent fonctionnellement altérées (Gans and Gavriloa, 2020a).

Dans le sang périphérique des patients asthmatiques, la population de cellules Treg est réduite. Un déséquilibre des Treg/Th17 est corrélé à la sévérité de l'asthme. Le facteur de transcription 3 de type fourchette (Foxp3) est un élément clé qui régule la fonction et le développement des Treg. La différenciation des cellules Th17, en revanche, est régulée par le récepteur nucléaire orphelin γ (ROR γ t). Par ailleurs, l'équilibre entre Foxp3 et ROR γ t régule le rapport Treg/Th17 (Athari, 2019).

2.3 Les cytokines impliquées

2.3.1 IL-4

Cytokine prédominante conduit à la différenciation des cellules T naives en cellules Th2 (Boonpiyathad et al., 2019) à la production de cytokines en aval, notamment l'IL-5 et l'IL-13, ainsi que l'activation des cellules B et le changement d'isotype des IgE(Kuruvilla et al., 2019b).

2.3.2 IL-5

L'IL-5 libérée par les cellules Th2 au cours de l'asthme, représente la cytokine clé qui joue un rôle crucial dans la différenciation et la maturation des éosinophiles ainsi que leur recrutement vers les voies respiratoires (Saglani, 2020) ; (Hammad and Lambrecht, 2021).

2.3.3 IL-9

Cytokine la plus mystérieuse dans l'asthme(Hammad and Lambrecht, 2021),dérivée des cellules T possédant des activités pléiotropiques présente avec des taux élevés dans le sérum, les poumons et les expectorations chez les patients asthmatiques.l'IL-9 joue un rôle central dans le développement de l'inflammation,l'hyperréactivité, la fibrose des voies respiratoires, la production de mucus et l'aggravation des lésions pulmonaires(Chakraborty et al., 2019).

Chapitre1 : Revue de la littérature

2.3.4 IL-13

Elle est considérée comme cytokine importante dans l'initiation et le développement de la pathophysiologie de l'asthme(Saglani, 2020) elle stimule la prolifération des cellules B productrices d'IgE , des cellules endothéliales(Boonpiyathad et al., 2019) et contribue aussi à la production de mucus dans les voies aériens (Gans and Gavrilova, 2020b).

2.3.5 IL-22

Plusieurs rapports suggèrent l'implication de l'IL22 dans la pathogenèse de l'asthme en favorisant le remodelage et la prolifération des cellules musculaires lisses dans les voies aériennes. Les niveaux d'IL-22 sont accrus dans les sérums de patients souffrant d'asthme allergique et cette augmentation est corrélée avec la sévérité de la maladie (Ito et al., 2019).

2.3.6 IL-25

L'IL-25 est exprimée à la fois par les cellules épithéliales des voies respiratoires que par les cellules hématopoïétiques impliquées dans les réponses allergiques, telles que les cellules Th2, les mastocytes, et les éosinophiles. Il active les ILC2 pour produire de l'IL-5 et de l'IL-13(Peebles and Aronica, 2019).

2.3.7 IL-33

L'IL-33 principalement sécrétée par des types de cellules de tissu y compris les cellules épithéliales, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Leur expression est immédiatement régulée à la hausse dans le poumon dès le premier jour de vie. L'IL-33 est rapidement libérée dans les voies respiratoires après une exposition à un allergène(Peebles and Aronica, 2019).

2.3.8 IFN-gamma

Récemment, l'attention s'est portée sur la façon dont l'IFN-g pourrait agir comme un médiateur pro-inflammatoire qui pourrait expliquer l'obstruction du flux d'air et potentiellement la réactivité aux stéroïdes dans l'asthme (Lambrecht et al., 2019).

Les allergènes, les infections, les hormones, la fumée de tabac, l'exercice physique, mutations génétiques et l'éosinophilie systémique font partie des facteurs connus qui induisent une inflammation chronique des voies respiratoires conduisant à leur obstruction et à leur hyperréactivité. Le site immunopathophysiologie de l'asthme implique l'activation des systèmes immunitaires innés et adaptatifs pour stimuler cette inflammation qui provoque ensuite un œdème des voies respiratoires, une hypersécrétion de mucus, un remodelage des voies respiratoires et une bronchoconstriction provoquée par les prostaglandines libérées par les mastocytes.

La physiopathologie de la façon dont les facteurs précités induisent des changements structurels permanents dans les différents endotypes de l'asthme se fait par une combinaison de réponses T helper (Th) 1, 2 et 17(Gans and Gavrilova, 2020a)

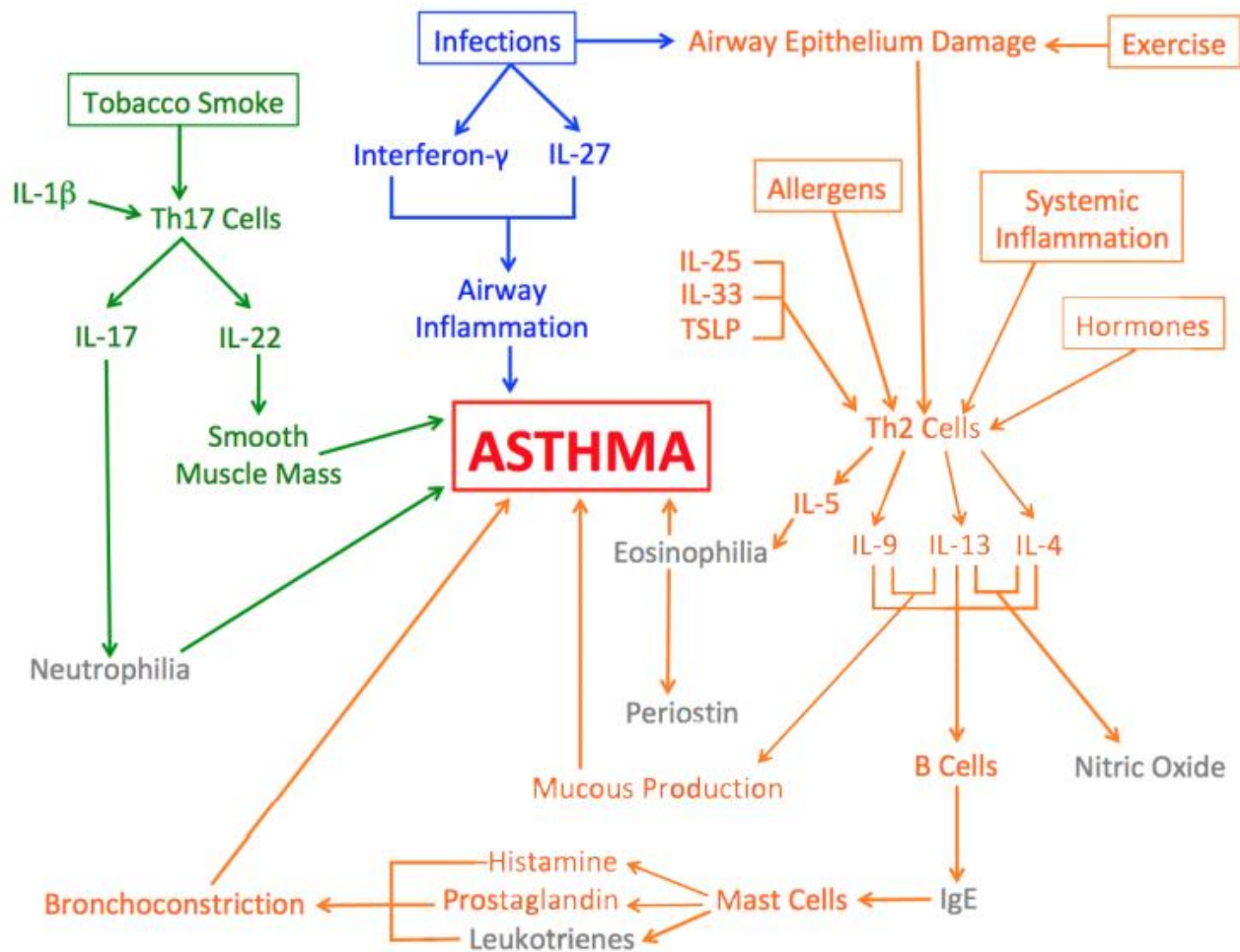


Figure 1.7 : la physiopathologie de l'asthme (Gans and Gavriloa, 2020a)

2.4 L'inflammation bronchique

L'inflammation bronchique est un élément crucial dans la pathologie de l'asthme, déclenchée par des cytokines libérées par les cellules Th2 qui participent dans la sécrétion excessive de mucus, l'activation et le recrutement des cellules effectrices telles que les éosinophiles et les mastocytes vers les voies respiratoires (Athari, 2019).

2.5 L'hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité des voies respiratoires est une particularité essentielle de l'asthme. Divers mécanismes sont à l'origine de l'hyperréactivité des voies respiratoires, certains sont dus à une augmentation de l'histamine provenant des mastocytes ou à une augmentation de la masse musculaire lisse des voies respiratoires. Pour évaluer l'hyperréactivité des voies respiratoires, des tests de provocation bronchique sont utilisés pour déterminer la sévérité. Cet aspect est cliniquement significatif car la présence d'une hyperréactivité des voies respiratoires est associée à un déclin plus important de la fonction pulmonaire et à un risque accru de développement et d'exacerbation de l'asthme de l'enfance à l'âge adulte (Sinyor and Concepcion Perez, 2021).

2.6 Le remodelage des parois des voies respiratoires

Le remodelage de la paroi des voies respiratoires a été reconnu comme une pathologie indépendante et importante dans l'asthme décrivant les changements structuraux des cellules formant le tissu de la paroi des voies aériennes aussi les changements de la composition de sa matrice extra cellulaire. Le terme "remodelage" n'est pas bien défini, il inclut de nombreuses pathologies notamment la rupture de l'épithélium, l'accumulation de la matrice extracellulaire dans la couche de fibroblastes, l'hyperplasie/hypertrophie des muscles lisses des voies aériennes, ou la réduction de l'apoptose des cellules de la paroi des voies aériennes qui peuvent se produire seules ou en combinaison au cours de l'asthme (Fang et al., 2020).

3 L'intervention de la vitamine D dans l'immunomodulation de l'asthme

La vitamine D est liée à la maturation des poumons et du système immunitaire. De faibles taux sériques de vitamine D peuvent être associés à des infections respiratoires, l'inflammation pulmonaire, l'hyper bronchique (BHR), un mauvais contrôle de l'asthme, une réponse réduite aux stéroïdes, à la gravité des symptômes asthmatiques et à une incidence accrue de l'asthme et des maladies allergiques.

Chez les patients asthmatiques, la supplémentation en vitamine D montre une corrélation négative et une diminution aux taux des cytokines de types Th2, cela suggère que l'addition de vitamine D pourrait réduire la composante allergique de l'asthme et soulager les symptômes ainsi que les risques d'exacerbation chez les personnes souffrant d'asthme allergique(Gans and GavriloVA, 2020b).

Vit D s'active en se liant avec le VDR et réduit la production et la prolifération de cytokines pro-inflammatoires, les métalloprotéases matricielles (MMP) et la sécrétion de mucus dans les muscles lisses des voies respiratoires (ASM). Elle diminue les molécules de co-stimulation, l'expression du récepteur 7 de la chimiokine CC (CCR-7), la maturation et la présentation antigénique tout en favorisant les CD tolérogéniques. Dans les lymphocytes T vit D modifie l'équilibre entre les cellules Th17 et les cellules Treg, ce qui diminue la production d'IL-17 et augmente la production d'IL-10. Elle inhibe la différenciation et la prolifération des lymphocytes B en plasmocytes. Dans les cellules immunitaires innées impliquées dans l'asthme, la vitamine D inhibe la différenciation, la maturation, la homing et la sécrétion de cytokines à partir de mastocytes, neutrophiles et éosinophiles. L'effet global de cette immunomodulation est une diminution de l'hyperactivité des voies aériennes, de l'inflammation et du remodelage de l'asthme(Hall and Agrawal, 2017).

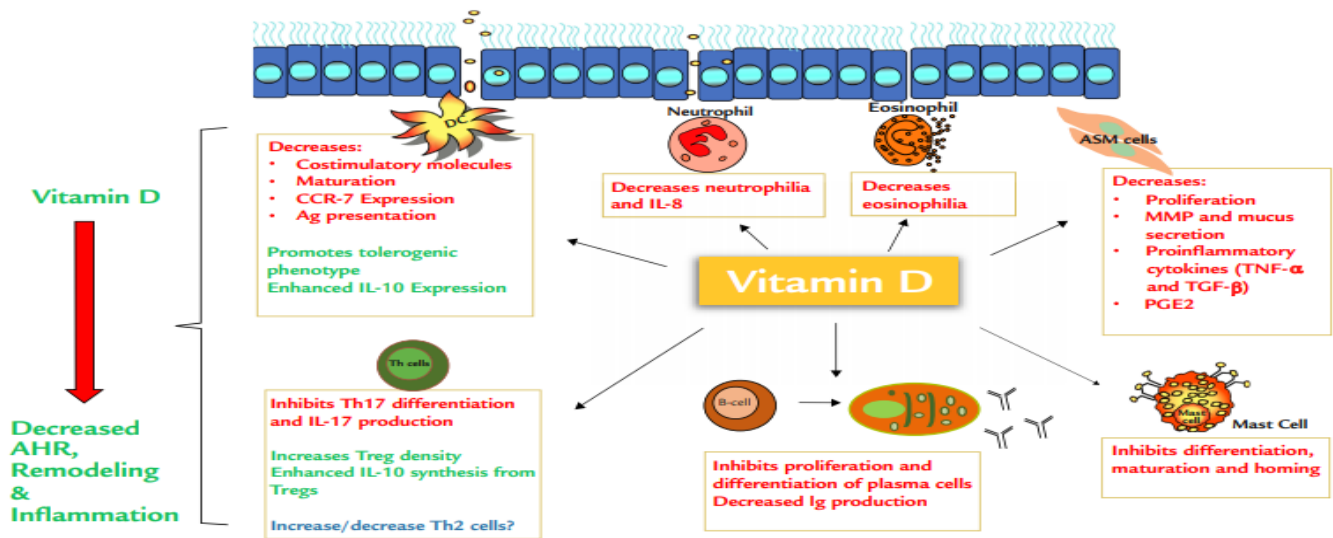


Figure 1.8 : Effets immunomodulateurs de la vitamine D sur les cellules inflammatoires dans l'asthme allergique(Hall and Agrawal, 2017).

4 L'intervention des fibres alimentaires dans l'immunomodulation de l'asthme à travers le microbiote intestinal

Le développement de l'asthme chez les jeunes enfants suggère que la prédisposition génétique, les expositions environnementales ainsi que le microbiote intestinal ont une forte influence. Des recherches montrent que la dysbiose du microbiote intestinal au début de la vie influence la possibilité de développer l'asthme et l'influence de l'alimentation maternelle sur le microbiote intestinal du nourrisson suscite donc un intérêt croissant. Il existe des modificateurs du microbiote intestinal du nourrisson contribuant au développement de l'asthme tels que: l'asthme maternel pendant la grossesse, l'IMC pré gestationnel, le mode d'accouchement (vaginal, césarienne), le stress maternel, et l'exposition aux antibiotiques (Alsharairi, 2020).

Les fibres alimentaires (FA) et leurs métabolites influencent positivement le développement des troubles immunitaires notamment l'asthme par le biais de modifications de la composition du microbiote et de la régulation de l'activation des lymphocytes B et T. Il est intéressant de noter que ces troubles sont liés aussi à l'activité des mastocytes en raison de leur emplacement dans les intestins et les tissus vascularisés (Folkerts et al., 2018).

Le microbiote intestinal métabolise les FA ce qui augmente la concentration d'acide gras à chaîne courte (AGCC) en circulation protégeant contre l'inflammation allergique des poumons (Trompette et al., 2014). Ces AGCC entraînent une augmentation dans le nombre et la fonction des Treg dans les poumons conduisant à l'inhibition de l'asthme (Feng et al., 2018).

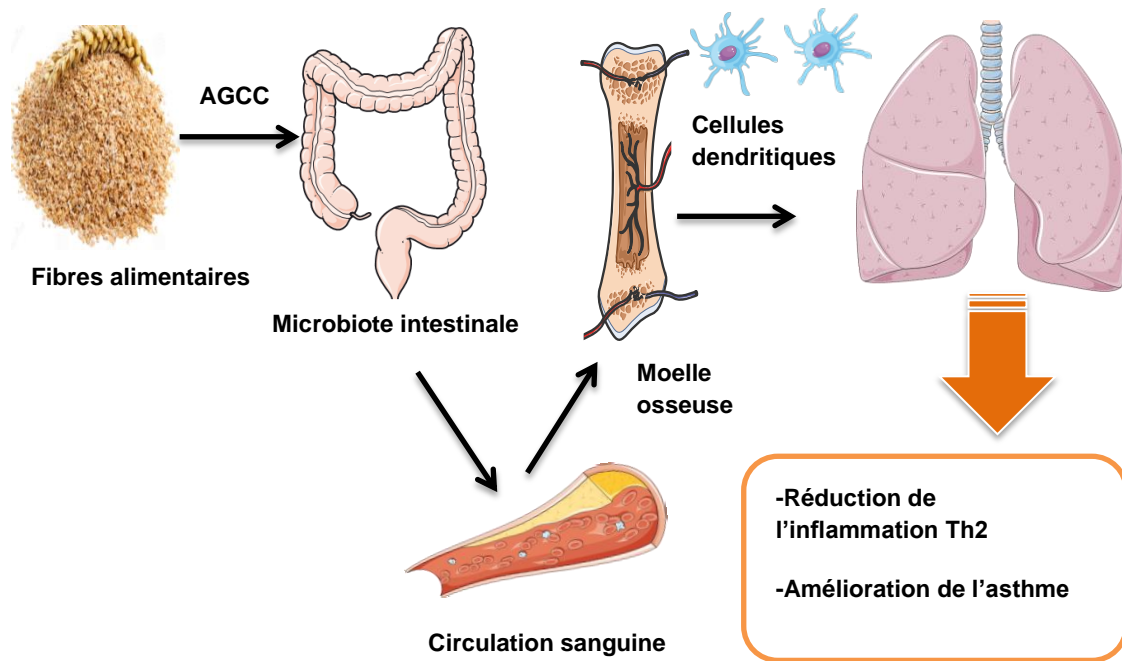


Figure 1.9 : Amélioration d'asthme par les fibres alimentaires via le microbiote intestinale

5 Monoxyde d'azote exhalé dans l'asthme allergique

Le monoxyde d'azote (NO) est à la fois un gaz et un messager inter- et intracellulaire ubiquitaire possédant de nombreuses fonctions physiologiques (Dinh-Xuan et al., 2015), considéré aussi comme une molécule biomédiateur joue le rôle de vasodilatateur et de bronchodilatateur dans les poumons (Licari et al., 2018). Les espèces azotées réactives pourraient impliquer dans la modulation de l'inflammation des voies respiratoires ; le NO est une espèce azotée très réactive et instable (Kocyigit et al., 2004) produite par les cellules épithéliales des voies respiratoires, les éosinophiles et les macrophages, par la conversion de l'acide aminé L-arginine en L-citrulline par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) en réponse à des cytokines inflammatoires (Kuruvilla et al., 2019c).

Le NO exerce un effet anti-inflammatoire dans des conditions physiologiques normales d'autre part, il est considéré comme un médiateur pro-inflammatoire qui induit une inflammation en raison d'une surproduction par de nombreuses cellules dans des situations anormales (Sharma et al., 2007).

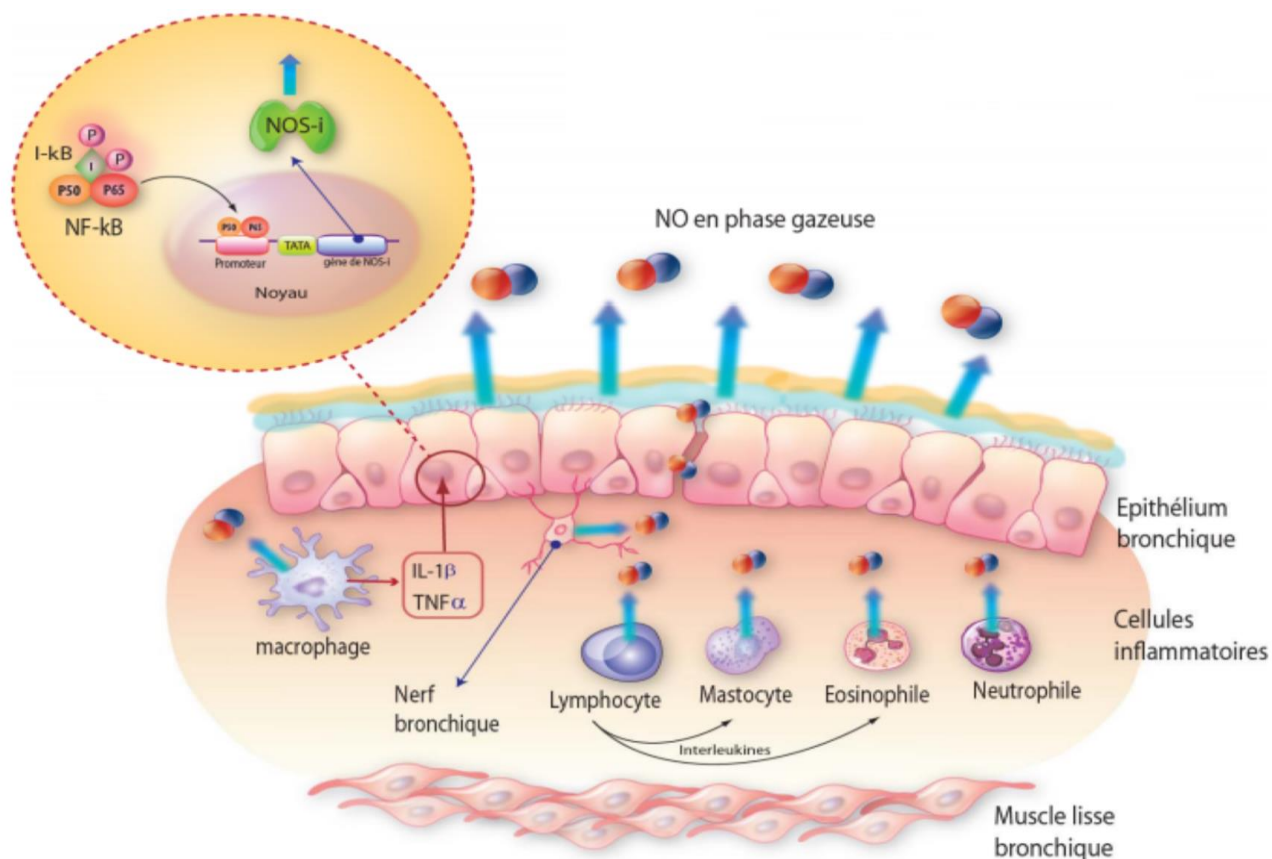


Figure1.10 : Cellules productrices de NO dans l'inflammation bronchique(DINH-XUAN, 2012).

L'arginase est une enzyme qui agit dans le cycle de l'urée dans le foie. Cependant, cette enzyme a été découverte dans d'autres cellules qui n'expriment pas le cycle complet de l'urée, notamment le poumon(Prado et al., 2011).La L-arginine est une importante molécule de signalisation dans les voies biologiques ,récemment elle a fait l'objet d'un intérêt accru en tant que précurseur de l'oxyde nitrique (NO) et aussi un substrat de la famille d'enzymes NO synthase (NOS)(Mirmiran et al., 2016).L'organisme tire l'arginine des aliments tels que les légumineuses, certaines céréales comme le riz brun, l'avoine et le sarrasin, ainsi que les produits laitiers(Tadié et al., 2009).

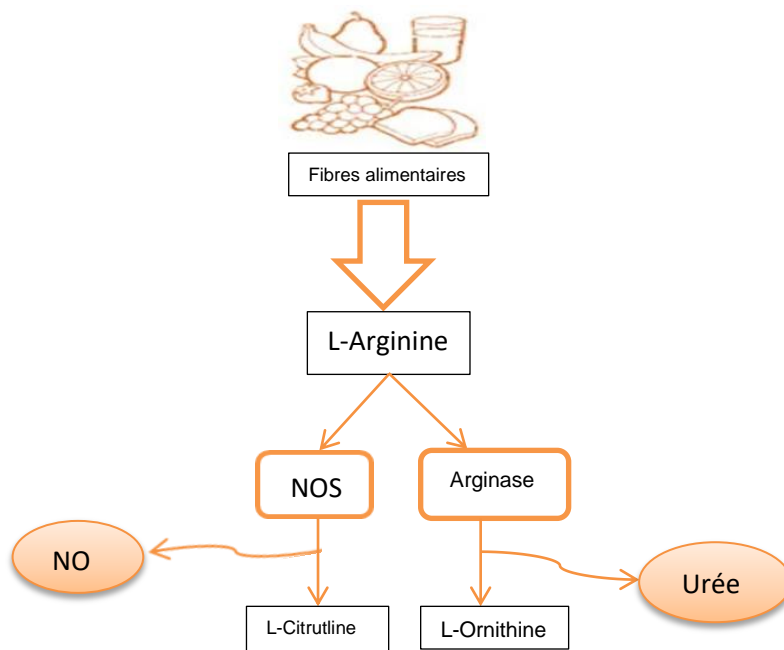


Figure1.11 :Biosynthèse et métabolisme de l'arginine dans des conditions physiologiques(Hsu and Tain, 2019)

La fraction d'oxyde nitrique exhalée (FeNO) a été suggérée comme un biomarqueur des maladies inflammatoires (principalement éosinophiles). Chez les enfants asthmatiques atopique, il existe une corrélation entre la FeNO et le nombre d'éosinophiles dans le sang, les expectorations induites ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire(Pijnenburg, 2019). Une FeNO supérieure à 50 ppb (> 35 ppb chez les enfants) est un facteur de risque d'hyperréactivité des voies respiratoires et d'absence de réponse aux stéroïdes(Licari et al., 2018).

La technique de mesure de FeNO est faite de façon standardisée avec une méthode en ligne à respiration unique d'un débit expiratoire constant en effectuant une manœuvre de compression thoracique rapide(à volume rapide) mais chez les petits enfants cette technique n'est pas réalisable à 100% pour cela d'autres techniques alternatives ont été développées parmi elles, la méthode de respiration tidale hors ligne avec collecte de l'air expiré à l'aide d'un masque facial dans un réservoir approprié pour une analyse ultérieure, elle est simple mais présente des inconvénients tels que le débit expiratoire n'est pas contrôlé puisque la FeNO est fortement dépendante de ce débit ainsi que le risque de contamination par de forte concentration de NO produit dans la cavité nasale (Pijnenburg, 2019).

Il a été mis en évidence que la FeNO est un marqueur important dans divers aspects cliniques de l'asthme contribue à l'identification des phénotypes de l'asthme et permet un contrôle beaucoup plus approprié de la maladie, des taux élevés de la FeNO indiquent la sévérité et la perte de contrôle de l'asthme ainsi que des risques plus élevés d'exacerbation. La FeNO est aussi utile pour déterminer la dose et surveiller l'efficacité des corticostéroïdes inhalés(Ricciardolo, 2014)(Nagase, 2014).

Chapitre1 : Revue de la littérature

Dans l'asthme, l'oxyde nitrique peut avoir des effets à la fois bénéfiques et néfastes. La production de NO par les isoformes constitutives peut détendre le muscle lisse des voies respiratoires et des vaisseaux par l'intermédiaire de la régulation du GMP cyclique en induisant une bronchodilatation et une vasodilatation. Cependant, en agissant dans la veinule post capillaire, il peut induire une extravasation du plasma. L'oxyde nitrique peut également réguler les glandes muqueuses, en augmentant la sécrétion de mucus. De grandes quantités d'oxyde nitrique produites par iNOS dans des situations pathologiques induisent la chimiotaxie des cellules inflammatoires, recrutant en particulier les éosinophiles et les lymphocytes T dans les poumons. La réaction de l'oxyde nitrique avec l'anion superoxyde augmente la voie du stress oxydatif et peut induire des lésions cellulaires par dysfonctionnement des protéines ou des lésions de l'ADN et une hyperréactivité des voies respiratoires. Par compétition de substrat, l'oxyde nitrique peut contrôler la voie de l'arginase et induire le remodelage des voies respiratoires, la contraction des muscles lisses et la production de mucus.

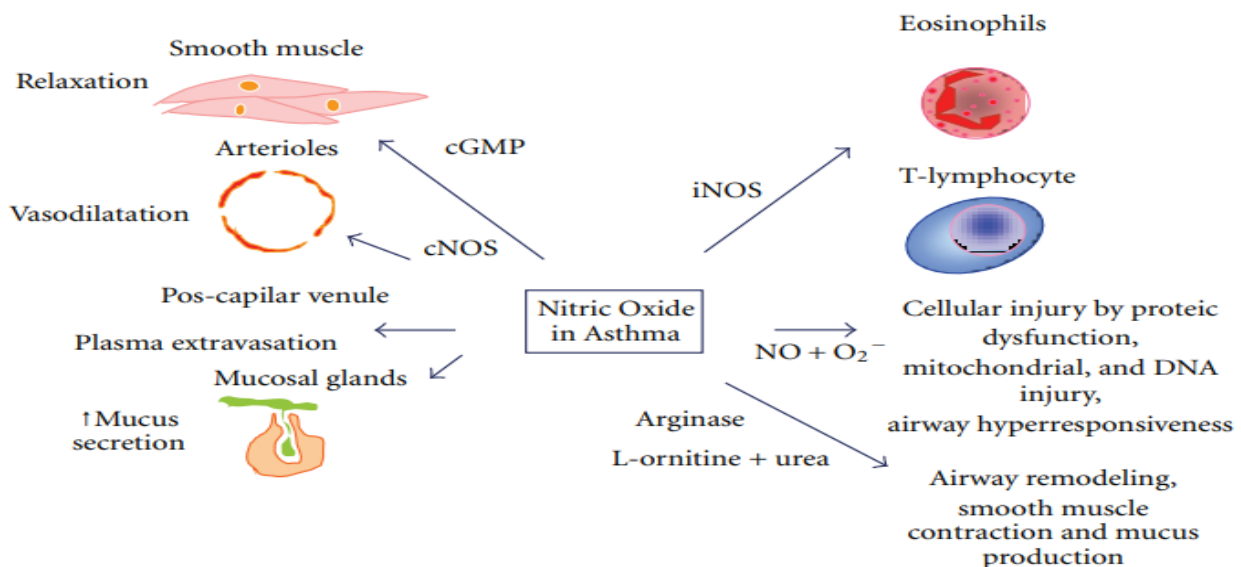


Figure1.12:Les doubles effets de l'oxyde nitrique dans la pathologie de l'asthme(Prado et al., 2011)

Au cours des dernières décennies, le rôle de l'oxyde nitrique a été étudié dans la physiopathologie de différentes maladies inflammatoires, considérant que l'oxyde nitrique peut avoir des effets doubles sur l'asthme, en fonction de la quantité, du type d'enzyme et du lieu de libération. Le NO produit par nNOS (neuronal) à des effets bénéfiques dans l'asthme provoquant une bronchodilatation en relaxant le muscle lisse des voies respiratoires via l'activation des nerfs NANC(Prado et al., 2011).

Par contre les iNOS et eNOS induisent une vasodilatation dans les artérioles avec une extravasation plasmique et œdème. Des quantités élevées d'oxyde nitrique produites par iNOS entraînent une augmentation de la sécrétion de mucus et une activation indirecte par les cellules Th2 (principalement en raison du recrutement des éosinophiles) pour contribuer à la physiopathologie de l'asthme (Prado et al., 2011).

6 L'effet combiné anti-inflammatoire de la vit D et FA dans l'asthme allergique

Dans l'asthme, la vit D régule l'équilibre entre Th17/ Treg en augmentant la prolifération des cellules Treg et la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 (Hall and Agrawal, 2017).

Les FA sont métabolisés en AGCC qui stimulent la transcription de gène Foxp3 dans les poumons régulant le développement et la fonction des cellules Treg (Feng et al., 2018)

D'autre part, les AGCC sont impliqués dans une voie de signalisation alternative produisant des effets anti-inflammatoires par l'inhibition du facteur de transcription NF-kB qui est responsable de la production des cytokines pro-inflammatoires tel que (IL-1 β) (Li et al., 2018).

Précédemment on a montré que l'IL-1 β est impliqué dans la voie de signalisation productrice du NO exhalé biomarqueurs des maladies respiratoires y compris l'asthme (DINH-XUAN, 2012).

On conclut que la combinaison du vit D et les FA à des effets anti-inflammatoires impliqués dans l'amélioration de l'asthme en réduisant l'inflammation des voies respiratoires par la production des cellules T régulatrices et la diminution des taux de NO exhalé .

Chapitre 5 : conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'asthme allergique est un problème sanitaire mondial majeur et considéré aussi comme une maladie hétérogène qui touche beaucoup plus les enfants, elle est déclenchée par plusieurs facteurs. Cette pathologie est accompagnée avec une inflammation et une hyperréactivité des voies respiratoires médiée par la présence des cellules Th2 et les cytokines pro-inflammatoires tels que IL-4, IL-5, IL-13 dans le tractus respiratoire.

Le NO exhalé suggéré comme un biomarqueur des maladies inflammatoires en participant à l'hyperréactivité des voies respiratoires et l'aggravation de la maladie.

Durant ces dernières années l'intérêt est porté sur le rôle immunomodulateur de la vit D et les fibres alimentaires en régulant la réponse immunitaire au cours de l'asthme.

A l'issu de ce travail, portant sur l'évaluation de l'effet de la vitamine D et des fibres alimentaires sur les taux du NO exhalé au cours de l'asthme allergique chez l'enfant, des recherches montrent que la surproduction de NO exhalé responsable de l'inflammation des voies respiratoires , la combinaison de la vit D et les fibres alimentaires a montré un effet anti-inflammatoire en réduisant le taux de NO exhalé et par conséquent l'amélioration de l'asthme.

Chapitre 6 : Bibliographie

Bibliographie

A

- Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., and Phipatanakul, W. (2020a). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 429–440.
- Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., and Phipatanakul, W. (2020b). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 429–440.
- Al-Moamary, M.S., Alhaider, S.A., Alangari, A.A., Idrees, M.M., Zeitouni, M.O., Al Ghobain, M.O., Alanazi, A.F., Al-Harbi, A.S., Yousef, A.A., Alorainy, H.S., et al. (2021). The Saudi Initiative for Asthma - 2021 Update: Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children. *Ann Thorac Med* 16, 4–56.
- Alsharairi, N.A. (2020). The Infant Gut Microbiota and Risk of Asthma: The Effect of Maternal Nutrition during Pregnancy and Lactation. *Microorganisms* 8, 1119.
- Athari, S.S. (2019). Targeting cell signaling in allergic asthma. *Sig Transduct Target Ther* 4, 45.
- Azmeh, R., Greydanus, D.E., Agana, M.G., Dickson, C.A., Patel, D.R., Ischander, M.M., and Lloyd, R.D. (2020). Update in Pediatric Asthma: Selected Issues. *Dis Mon* 66, 100886.
- Boonpiyathad, T., Sözen, Z.C., Satitsuksanoa, P., and Akdis, C.A. (2019). Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in Immunology* 46, 101333.
- Carsin, A., and Pham-Thi, N. (2011). [Asthmatic exacerbations: specific features in children]. *Rev Mal Respir* 28, 1322–1328.
- Chakraborty, S., Kubatzky, K.F., and Mitra, D.K. (2019). An Update on Interleukin-9: From Its Cellular Source and Signal Transduction to Its Role in Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci* 20.
- Chu, R., and Bajaj, P. (2021). Asthma Medication in Children. In *StatPearls*, (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing), p.
- De Keyser, H.H., and Szeffler, S. (2020). Asthma attacks in children are always preceded by poor asthma control: myth or maxim? *Breathe (Sheff)* 16, 200169.
- Devereux, G. (2006). The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol* 6, 869–874.
- DINH-XUAN, A.T. (2012). FENO: pour ou contre ? Intérêts des appareils portables.
- Dinh-Xuan, A.T., Annesi-Maesano, I., Berger, P., Chambellan, A., Chanez, P., Chinet, T., Degano, B., Delclaux, C., Demange, V., Didier, A., et al. (2015). Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society. *Revue Des Maladies Respiratoires* 32, 193–215.
- Duncan, E.M., Watchorn, D.C., and Fahy, J.V. (2018). Autopsy and Imaging Studies of Mucus in Asthma. Lessons Learned about Disease Mechanisms and the Role of Mucus in Airflow Obstruction. *Ann Am Thorac Soc* 15, S184–S191.
- Fang, L., Sun, Q., and Roth, M. (2020). Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. *Int J Mol Sci* 21.

Chapitre 6 : Bibliographie

- Feng, Q., Chen, W.-D., and Wang, Y.-D. (2018). Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Front. Microbiol.* *9*, 151.
- Folkerts, J., Stadhouders, R., Redegeld, F.A., Tam, S.-Y., Hendriks, R.W., Galli, S.J., and Maurer, M. (2018). Effect of Dietary Fiber and Metabolites on Mast Cell Activation and Mast Cell-Associated Diseases. *Front Immunol* *9*, 1067.
- Fuchs, O., Bahmer, T., Rabe, K.F., and von Mutius, E. (2017). Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* *5*, 224–234.
- Gans, M.D., and Gavrilova, T. (2020a). Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric Respiratory Reviews* *36*, 118–127.
- Gans, M.D., and Gavrilova, T. (2020b). Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric Respiratory Reviews* *36*, 118–127.
- Hall, S.C., and Agrawal, D.K. (2017). Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clinical Therapeutics* *39*, 917–929.
- Hammad, H., and Lambrecht, B.N. (2021). The basic immunology of asthma. *Cell* *184*, 1469–1485.
- Hsu, C.-N., and Tain, Y.-L. (2019). Impact of Arginine Nutrition and Metabolism during Pregnancy on Offspring Outcomes. *Nutrients* *11*, 1452.
- Huo, Y., and Zhang, H.-Y. (2018). Genetic Mechanisms of Asthma and the Implications for Drug Repositioning. *Genes (Basel)* *9*.
- Ito, T., Hirose, K., and Nakajima, H. (2019). Bidirectional roles of IL-22 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Allergol Int* *68*, 4–8.
- Khalfallah, I., Smaoui, R., Slim, A., Hamdi, B., Ammar, J., and Hamzaoui, A. (2020). Asthme difficile de l'enfant et comorbidités psychiatriques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* *12*, 21.
- Kocyigit, A., Zeyrek, D., Keles, H., and Koylu, A. (2004). Relationship Among Manganese, Arginase, and Nitric Oxide in Childhood Asthma. *BTER* *102*, 011–018.
- Krapf, R. (2018). Sécurité (et efficacité) des médicaments en cas d'asthme bronchique. *Swiss Med Forum*.
- Krusche, J., Basse, S., and Schaub, B. (2020a). Role of early life immune regulation in asthma development. *Semin Immunopathol* *42*, 29–42.
- Krusche, J., Basse, S., and Schaub, B. (2020b). Role of early life immune regulation in asthma development. *Semin Immunopathol* *42*, 29–42.
- Kuruvilla, M.E., Vanijcharoenkarn, K., Shih, J.A., and Lee, F.E.-H. (2019a). Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine* *149*, 16–22.
- Kuruvilla, M.E., Lee, F.E.-H., and Lee, G.B. (2019b). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol* *56*, 219–233.
- Kuruvilla, M.E., Lee, F.E.-H., and Lee, G.B. (2019c). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol* *56*, 219–233.
- Lambrecht, B.N., Hammad, H., and Fahy, J.V. (2019). The Cytokines of Asthma. *Immunity* *50*, 975–991.

Chapitre 6 : Bibliographie

- Leynaert, B., Le Moual, N., Neukirch, C., Siroux, V., and Varraso, R. (2019). [Environmental risk factors for asthma development]. *Presse Med* 48, 262–273.
- Li, M., van Esch, B.C.A.M., Wagenaar, G.T.M., Garssen, J., Folkerts, G., and Henricks, P.A.J. (2018). Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 831, 52–59.
- Licari, A., Castagnoli, R., Brambilla, I., Marseglia, A., Tosca, M.A., Marseglia, G.L., and Ciprandi, G. (2018). Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 31, 44–55.
- M'Barek, N.E.H., Khalfallah, I., Smaoui, R., Hamdi, B., Slim, A., Ammar, J., and Hamzaoui, A. (2020). Facteurs de risque de mauvais contrôle de l'asthme chez l'enfant. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 12, 187.
- Mirmiran, P., Bahadoran, Z., Ghasemi, A., and Azizi, F. (2016). The Association of Dietary L-Arginine Intake and Serum Nitric Oxide Metabolites in Adults: A Population-Based Study. *Nutrients* 8, E311.
- Nagase, H. (2014). [The role of fractional nitric oxide in exhaled breath (FeNO) in clinical practice of asthma]. *Rinsho Byori* 62, 1226–1233.
- Nagase, H., Ueki, S., and Fujieda, S. (2020). The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 69, 178–186.
- Nunes, C., Pereira, A.M., and Morais-Almeida, M. (2017). Asthma costs and social impact. *Asthma Res and Pract* 3, 1.
- Peebles, R.S., and Aronica, M.A. (2019). Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Clinics in Chest Medicine* 40, 29–50.
- Pijnenburg, M.W. (2019). The Role of FeNO in Predicting Asthma. *Front Pediatr* 7, 41.
- Prado, C.M., Martins, M.A., and Tibério, I.F.L.C. (2011). Nitric Oxide in Asthma Physiopathology. *ISRN Allergy* 2011, 1–13.
- Quirt, J., Hildebrand, K.J., Mazza, J., Noya, F., and Kim, H. (2018). Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 50.
- Ricciardolo, F.L.M. (2014). Revisiting the role of exhaled nitric oxide in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 20, 53–59.
- Saglani, S. (2020). Basic Mechanisms Underpinning Severe Childhood Asthma. In *Severe Asthma in Children and Adolescents*, E. Forno, and S. Saglani, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 251–269.
- Sharma, J.N., Al-Omran, A., and Parvathy, S.S. (2007). Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* 15, 252–259.
- Sinyor, B., and Concepcion Perez, L. (2021). Pathophysiology Of Asthma. In *StatPearls*, (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing), p.
- Tadié, J.-M., Guerot, E., and Delclaux, C. (2009). Supplémentation en l-arginine en réanimation. *Réanimation* 18, 511–517.
- Temam, S. (2017). Déterminants sociaux et asthme : approche épidémiologique.
- Trompette, A., Gollwitzer, E.S., Yadava, K., Sichelstiel, A.K., Sprenger, N., Ngom-Bru, C., Blanchard, C., Junt, T., Nicod, L.P., Harris, N.L., et al. (2014). Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 20, 159–166.
- Ulrik, C.S., Lange, P., and Hilberg, O. (2021). Fractional exhaled nitric oxide as a determinant for the clinical course of asthma: a systematic review. *European Clinical Respiratory Journal* 8, 1891725.

Chapitre 6 : Bibliographie

Zhao, S., and Wang, C. (2018). Regulatory T cells and asthma. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 19, 663–673.