



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCEM
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 MOLECULAIRE APPLIQUEE ET
IMMUNOLOGIE – BIOMOLIM

MEMOIRE

Présenté par
Zebour asmaa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

EN Immunologie

Thème

*Effet de la vitamine D et des fibres alimentaires sur les
éosinophiles sanguins au cours de l'Asthme Allergique
non contrôlé chez l'enfant*

Soutenu le 28 juillet 2019:

Sous la direction du Professeur Mourad ARIBI

Présidente	Dr EL MEZOUAR Chahrazed	MAA	Université de Tlemcen
Examinatrice	BRAHAMI Nabila	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen
Encadreur	HADDOUCHE Mustapha	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2018/2019

Résumé

Introduction : L'asthme allergique est un trouble inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisé par la production des IgE sous l'action de Th2 et une infiltration leucocytaire et éosinophile sanguine.

Objectif : Déterminer le nombre des éosinophiles circulantes chez les enfants asthmatiques avant et après supplémentation par les vitamine D ou les fibres alimentaires.

Matériels et méthodes : L'étude a inclus 82 enfants asthmatiques âgés de 4 à 17 ans. Le taux sanguin des cellules éosinophiles est déterminé à l'aide de la numération cellulaire, et l'analyse des résultats par imagerie cellulaire sur microscope optique.

Résultats : il y a une différence entre le nombre des éosinophiles circulants avant et après supplémentation par les Vitamine D et les fibres alimentaires parce que il est diminué après supplémentation par les Vitamine D et il est augmenté après supplémentation par les fibres alimentaires. Cela veut dire que la vitamine D a un effet bénéfique sur le nombre des éosinophiles sanguins.

Conclusion : L'asthme est lié à l'éosinophilie sanguine, et les asthmatiques présentant un nombre des éosinophiles circulantes importantes. Bien que la vitamine D présente un effet thérapeutique sur le contrôle de l'asthme de l'enfant.

Abstract

Introduction: Allergic asthma is a chronic inflammatory disorder of the respiratory tract characterized by the production of IgE under the action of Th2 and a leukocyte and eosinophilic blood infiltration.

Objective: To determine the number of circulating eosinophilic in children with asthma before and after supplementation with vitamin D or dietary fiber.

Materials and Methods: The study included 82 asthmatic children aged 4 to 17 years. Blood levels of eosinophilic cells are determined using cell count, and analysis of results by optical microscope cell imaging.

Results: There is a difference between the number of circulating eosinophilic before and after supplementation with Vitamin D and dietary fiber because it is decreased after supplementation with Vitamin D and is increased after supplementation with dietary fiber. means that vitamin D has a beneficial effect on the number of blood eosinophilic.

Conclusion: Asthma is associated with blood eosinophilic, and asthmatics with a significant number of circulating eosinophilic. Although vitamin D has an effect on the control of childhood asthma.

Key words: asthma, dietary fiber, eosinophilic, asthmatic children, vitamin D.

ملخص

مقدمة: الربو التحسسي هو اضطراب التهابي مزمن في الجهاز التنفسي يتميز بإنتاج IgE تحت تأثير Th2 وتسلسل كريات الدم البيضاء والايوزيني.

الهدف: تحديد عدد الخلايا المتداولة عند الأطفال المصابين بالربو قبل وبعد إضافة فيتامين (د) أو الألياف الغذائية.

المواد والطرق: شملت الدراسة 82 طفلاً مصاباً بالربو تتراوح أعمارهم بين 4 سنوات و 17 عاماً ، ويتم تحديد عدد الخلايا وتحليل النتائج من خلال تصوير هذه الخلايا بالمجهر الضوئي.

النتائج: هناك فرق بين عدد الخلايا قبل وبعد التزويد بفيتامين (د) والألياف الغذائية لأنه ينخفض بعد التزويد بفيتامين (د) ويزيد بعد التزويد بالألياف الغذائية. يعني أن فيتامين (د) له تأثير مفيد على عدد الخلايا في الدم.

الخلاصة: يرتبط الربو بفرط كبير في عدد الخلايا الإيوزينية . إلا أن فيتامين (د) له تأثير على السيطرة على الربو في مرحلة الطفولة.

الكلمات المفتاحية: الربو ، الألياف الغذائية ، الخلايا الإيوزينية ، الأطفال المصابين بالربو ، فيتامين د.

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 Allah qui m'aide et me donne le courage, la volonté, la patience et la santé durant toutes ces années d'études. C'est grâce à lui que ce travail a pu être réalisé.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à **Mlle. Aida MESSAOUD**, pour son engagement et son soutien ainsi que pour la pertinence de ses remarques et de ses feedback.

En guise de reconnaissance, je tiens à témoigner mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

Je tiens à remercier **Dr Chahrazed ELMEZOUAR**, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de diriger ce travail. Sa disponibilité, sa gentillesse et ses précieuses directives tout au long de la réalisation de ce travail m'ont beaucoup impressionné.

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

Mes remerciements s'adressent également à l'ingénieur du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie **madame. Rabiaa MESSALI** pour son soutien. Sa clairvoyance et ses compétences m'ont été d'une aide inestimable.

Je remercie le délégué **Mlle. khansaa zenagui** pour sa responsabilité durant toute l'année.

Et pour terminer, je remercie du fond de mon cœur ma raison de vie ma mère pour ses sacrifices et sa souffrance afin qu'elle puisse voir ce moment.

Je dédie ce travail à :

A toi ma très chère mère

Tu été toujours en veille à mon bonheur et ma réussite, tu m'as comblé avec ta tendresse et affection, tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toute ma vie. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A toi mon fiancé Mohammed

Ton encouragement et ton soutien durant mes études étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse pour me donner la force durant tout au long de mon parcours. Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne la santé, le bonheur et la prospérité.

A mes cousines Amina Fatima Yamina et Ikram

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et plus agréables moments, je prie Dieu vous garde pour moi.

A ma grande mère et mon grand père

A mes oncles Mohammed et Omar

A mes amies Zoulikha Imen et Noria

A toute la famille et toutes personnes que je connaisse

Tables des matières

Résumé	
Abstract	
ملخص	
Avant-propos	
Tables des matières	
Listes des figures	
Listes des tableaux	
Listes des abréviations	
Introduction	1
Chapitre1 : revue de la littérature	2
1.1. Asthme	2
1.1.1. Définition	2
1.1.2. Asthme allergique	2
1.1.3. Epidémiologie	2
1.1.4. Etiologie	3
1.1.4.1. Facteurs d'accueil	3
1.1.4.2. Facteurs environnementaux	3
1.1.4.3. Facteurs prénatals	4
1.1.5. Symptômes d'asthme	5
1.1.6. Classements	5
1.1.7. Contrôle de l'asthme	5
1.2. Histopathologie	6
1.2.1. Physiopathologie de l'asthme	6
1.2.1.1. Phase de sensibilisation	6
1.2.1.2. Phase effectrice	7
1.2.1.2.1. Réaction d'asthme immédiate ou précoce	7
1.2.1.2.2. Phase tardive	8

1.2.1.3. Phase de remodelage bronchique	9
1.2.2. Caractéristique de l'asthme allergique	10
1.2.3. Eosinophiles circulants	11
1.2.3.1. Structure cellulaire des éosinophiles	11
1.2.3.2. Rôle de l'inflammation à éosinophiles dans l'asthme	12
1.3. Vitamine D et l'asthme	15
1.3.1. Vitamine D	15
1.3.2. Vitamine D et système immunitaire	16
1.3.3. Rôle de vitamine D après la grossesse et au début de la vie	17
1.4. Microbiote, fibre alimentaire et l'asthme	18
1.4.1. Le microbiote intestinal influence la réponse immunitaire des poumons	
1.4.2. Migration des cellules immunitaires de l'intestin au poumon par le système immunitaire muqueux commun (MIS)	18
1.4.3. Relation entre le microbiote et la consommation de fibre alimentaire dans l'asthme	20
1.4.4. Rôles SCFA produits par le microbiote intestinal	20
1.4.5. Nutrition et fonction pulmonaire	20
1.5. Diagnostic de l'asthme	21
1.6. Traitement	22
Chapitre 2. Matériels et méthodes	24
2.1. Patients et sujets	24
2.2. Matériels	25
2.3. Prélèvement sanguin	
2.4. Mise en évidence des éosinophiles	25
2.4.1. Préparation de frottis	26
1.4.2. Coloration MGG	26
Chapitre 3. Résultats	30
Chapitre 4. Discussion	31

Chapitre 5. Conclusion et perspective

32

Chapitre 6. bibliographie

Figure 1.1 : Représentation schématique d'une bronche normale et un bronche asthmatique.	2
Figure 1.2 : La prévalence des enfants asthmatiques	3
Figure 1.3 : Les facteurs utilisé pour la classification de l'asthme des enfants.	5
Figure 1.4 : Le développement de la sensibilisation allergique et de l'asthme.	6
Figure 1.5 : Phase précoce d'inflammation des voies respiratoires induite par l'allergène.	7
Figure 1.6 : Phase tardive d'inflammation des voies respiratoires induite par l'allergène.	8
Figure 1.7 : Pathologie des voies respiratoires dans l'asthme.	10
Figure 1.8 : Ultrastructure des éosinophiles.	12
Figure 1.9 : Molécules de surface exprimées par les éosinophiles humains.	12
Figure 1.10 : Mécanismes de l'inflammation des voies respiratoires à éosinophiles dans bronchique.	14
Figure 1.11 : Schéma des éosinophiles dans l'inflammation des voies respiratoires et des cibles thérapeutiques	15
Figure 1.12 : .Effets immunomodulateurs de la vitamine D sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires.	16
Figure 1.13 : Axe bidirectionnel intestin-poumon.	19
Figure 2.1 : Echantillons de sang.	25
Figure 2.2 : les étapes de réalisation de frottis sanguin	26
Figure 2.3 : coloration MGG	27
Figure 2.4 : frottis après coloration MGG	27
Figure 2.5 : lecture par microscope optique (primo star)	28
Figure 3.1 : Imagerie cellulaire d'éosinophile sanguin	30

Liste **des tableaux**

Tableau 1.1 : Diagnostic de l'asthme.	21
Tableau 2.1 : Critère d'inclusion, non inclusion et d'exclusion de l'étude.	24

Liste des abréviations

C

CD: cellules dendritiques

CSI : corticostéroïdes inhalés

CS : corticostéroïdes

CR : corticorésistants

CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

E

EOS: éosinophiles

ECP : protéine cationique éosinophile

EPO : éosinophile peroxidase

ELAM-1 : Endothélial leucocyte adhésion molécule 1

EDN :neurotoxine dérivée des éosinophiles

G

GCs : glucocorticoïdes

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

GM-CSF :facteur de stimulation des colonies de monocytes degranulocytes

I

IFNs : interférons

ILC2 : cellules lymphoïdes innées de type 2

IgE : immunoglobuline E

IL : interleukine

ICAALL : collaboration internationale pour asthme, allergie et immunologie

L

LABA : Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques à longue durée d'action

LTRA : antagoniste des récepteurs des leucotriènes

LPS : lipopolysaccharide

LT : lymphocyte T

LB : Lymphocyte B

R

RV : rhinovirus

RSV: virus respiratoire syncytial

S

SCFA : acides gras à chaîne courte (SCFA)

T

Treg : cellules T régulatrices

TGF- β : transforming growth factor Beta

TH2: cellules T helper 2

TH1 : lymphocyte T helper de type 1

TH17 : Lymphocyte T helper de type 17

TNF α : tumor necrosis factor

TSLP: lymphopoéïte stromale thymique

TSLPR : récepteur TSLP

T CD4 + : cellules T naïves

Introduction

L'asthme est un grave problème de santé mondial qui est considéré comme une maladies immunologiques chroniques les plus répandue dans le monde, affectant les personnes de l'enfance à la vieillesse. Les progrès dans le traitement de l'asthme ont été relativement lents et les directives de traitement recommandaient principalement des approches empiriques basées sur des mesures cliniques de la gravité de la maladie plutôt que sur les mécanismes sous-jacents de la pathogenèse (Fahy, 2015).

L'asthme allergique est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires dans laquelle l'exposition aux allergènes provoque des accès intermittents d'essoufflement, d'hyperréactivité des voies respiratoires, de respiration sifflante et de toux. L'asthme allergique a été appelé un «syndrome» résultant d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux. Bien que la prévalence de l'asthme ait augmenté au cours des dernières décennies ; en particulier chez les enfants. (Mukherjee and Zhang, 2011).

La vitamine D présente un intérêt particulier dans l'asthme en raison de ses effets immunomodulateurs. On a constaté que la 25-hydroxyvitamine D sérique était associée à un large éventail de maladies pulmonaires, notamment l'asthme. Plusieurs recherches ont rapporté des associations positives entre la vitamine D et l'asthme. D'autre part, d'autres ont rapporté des effets contrastés de la vitamine D sur l'asthme (Mirzakhani et al., 2015).

L'apport alimentaire d'un individu détermine la constitution taxonomique de sa communauté microbienne intestinale. L'assimilation des nutriments alimentaires par le microbiome intestinal conduit à la production de métabolites qui jouent un rôle important dans la santé humaine. Les fibres alimentaires influencent de manière significative l'immunité systémique non seulement du système gastro-intestinal, mais également d'autres organes via les systèmes lymphatique et circulatoire. Ainsi, la dysbiose dans le microbiote intestinal affecte non seulement le tractus gastro-intestinal, mais influe également sur la santé d'autres organes distaux. Par exemple, le système muqueux commun garantit que les antigènes introduits dans l'intestin sont capables de déclencher une réponse immunitaire dans les poumon (McGhee and Fujihashi, 2012).

L'asthme est clairement lié à l'éosinophilie sanguine ; et les asthmatiques présentant une éosinophilie importante courent un risque plus élevé de contracter une maladie plus grave. Les éosinophiles contribuent activement aux réponses immunitaires innées et adaptatives et aux cascades inflammatoires par la production et la libération de diverses chimiokines, cytokines, médiateurs lipidiques et autres facteurs de croissance. Les éosinophiles peuvent persister dans le sang malgré un traitement basé sur les recommandations.(Carr et al., 2016)

Le but de ce travail est de montrer l'effet bénéfique de la combinaison de la VD avec les FA sur le contrôle de l'asthme allergique de l'enfant et sur le nombre des éosinophiles sanguine.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1.1.Asthme

1.1.1.Définition

L'asthme est défini comme un trouble chronique de l'arbre bronchique caractérisé par une obstruction réversible des voies respiratoires, une infiltration d'éosinophiles et de Th2, une hyperréactivité des voies respiratoires et un remodelage des voies respiratoires (Hall and Agrawal, 2014).

L'asthme est la maladie non transmissible la plus répandue chez les enfants.

1.1.2. Asthme allergique

L'asthme allergique est appelé aussi l'asthme atopique ou l'asthme « extrinsèque » représente la forme d'asthme la plus répandue chez les enfants. C'est une maladie à médiation immunitaire « majoritairement » de type 2 induite par des allergènes, normalement inoffensifs (Laffont et al., 2018). L'asthme allergique se caractérise par une inflammation des voies respiratoires à éosinophiles associée à une sensibilisation par des anticorps spécifiques de l'immunoglobuline E (IgE) à divers allergènes, illustrée par une sérologie ou un test cutané (Comberiati et al., 2017).

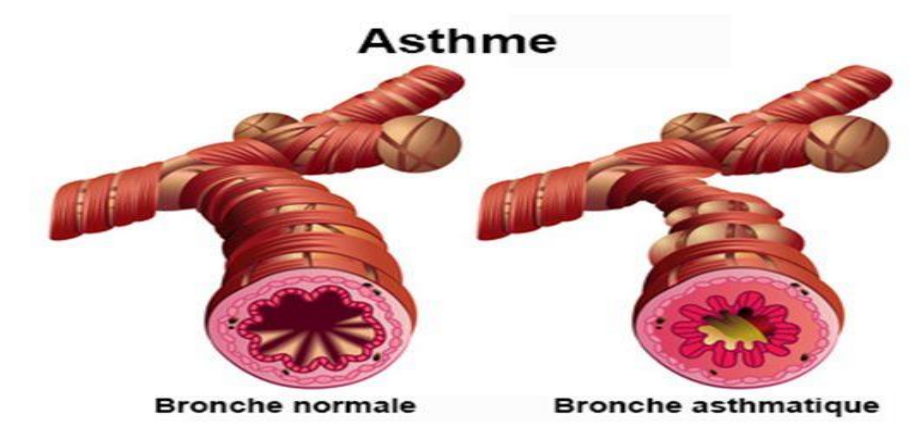


Figure1.1.représentation schématique d'une bronche normale et un bronche asthmatique.

1.1.3.Epidémiologie

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus courantes et sa prévalence a augmenté dans le monde entier au cours des dernières décennies, touchant environ 300 millions de personnes. Cela pose un énorme fardeau sur les ressources de santé (Moore et al., 2010).

En Tunisie la prévalence des enfants asthmatiques est de 3,5%, au Maroc 4,4%, et en Algérie 6,4%.

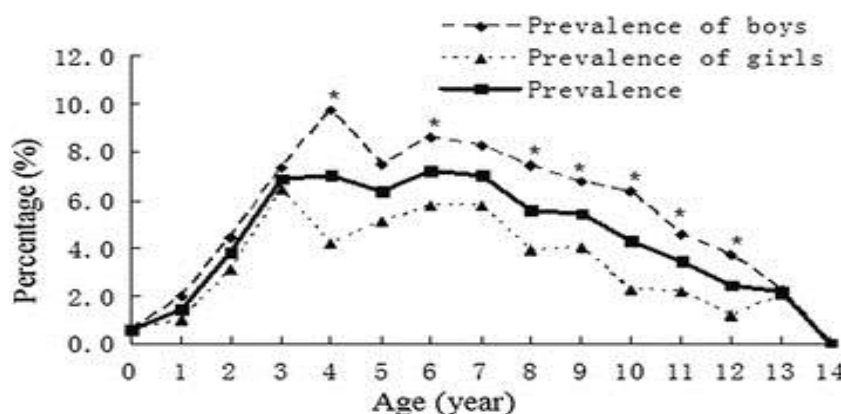


Figure1.2. La prévalence des enfants asthmatiques.(Xu et al., 2016)

1.1.4.Etiologie :

L'asthme comprend un listage de phénotypes hétérogènes dont la présentation ; l'étiologie et la physiopathologie diffèrent. Les facteurs de risque pour chaque phénotype reconnu de l'asthme comprennent des facteurs génétiques, environnementaux et de l'hôte.

1.1.4.1.Facteurs d'accueil

Génétique : Des études suggèrent qu'il peut exister une prédisposition génétique au développement de l'asthme. Plusieurs régions chromosomiques associées à la susceptibilité à l'asthme ont été identifiées ; telles que celles liées à la production d'anticorps IgE, à l'expression de l'hyperréactivité des voies respiratoires et à la production de médiateurs inflammatoires(cytokines, chimiokines), facteurs de croissance et rapport entre les réponses immunitaires Th1 et Th2 (Ali and Nanji).

Obésité: L'obésité a été associée au développement de l'asthme. Cependant, la causalité biologique n'a pas encore été prouvée (Ali and Nanji).

Sexe: Les taux de prévalence de l'asthme sont différents chez les hommes et les femmes. L'asthme chez les enfants est plus fréquent chez les garçons que chez les filles et à l'âge adulte, c'est l'inverse. Les raisons de ces différences entre les sexes ne sont pas claires. Cependant, la taille des poumons est plus petite chez les hommes que chez les femmes à la naissance mais plus grande à l'âge adulte (Ali and Nanji).

1.1.4.2. Les facteurs environnementaux

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Il y'a des déclencheurs environnementaux qui ce sont impliqués dans la pathogenèse des maladies allergiques (*ingérés et inhalés*) pourraient contribuer à la pathogenèse de l'asthme allergique parmi eux :

Les allergènes et les polluants intérieurs et extérieurs entraînent des symptômes d'asthme, provoquent des exacerbations et influencent le risque de développer l'asthme chez les enfants. Les allergènes causent une augmentation de l'inflammation des voies respiratoires par un mécanisme à médiation par les IgE. Cependant ; les polluants peuvent provoquer une inflammation en générant des radicaux libres sur l'épithélium des voies respiratoires exposé. les enfants sensibilisés à un allergène pérenne au cours des trois premières années de la vie étaient plus susceptibles d'avoir une fonction pulmonaire affaiblie à 13 ans, et ceux qui ont une exposition concomitante à l'allergène ont une fonction pulmonaire très mauvaise. La sensibilité aux allergènes extérieurs est moins fréquente que la sensibilité aux allergènes intérieurs chez les enfants asthmatiques. (Herzog and Cunningham-Rundles, 2011).

les virus respiratoires

La fumée de tabac

Les endotoxines

Alimentation et nutrition

1.1.4.3.Facteurs prénatals :

D'après (Quirt et al., 2018) une analyse documentaire approfondie entreprise dans le cadre du développement de l'étude canadienne de développement longitudinal du nourrisson en santé (CHILD) (une étude observationnelle multicentrique en cours au niveau national) a examiné les facteurs de risque de développement de l'allergie et de l'asthme chez les jeunes enfants. Les facteurs de risque prénatals liés au développement précoce de l'asthme comprennent:

Le tabagisme maternel

Les antibiotiques

Le stress

L'accouchement par césarienneL'alimentation et la nutrition prénatales: une consommation plus élevée de poisson ou d'huile de poisson pendant la grossesse, ainsi que des taux de vitamine E et de zinc prénatals plus élevés ont été associés à un risque moins élevé de développement de respiration sifflante chez les jeunes enfants (Quirt et al., 2018).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Plus tard dans l'enfance, les facteurs de risque de développement de l'asthme comprennent: *l'allaitement maternel* (qui peut protéger au départ puis augmenter le risque de sensibilisation), la petite enfance (Quirt et al., 2018).

1.1.5.Symptômes d'asthme

Tousser

Essoufflement

Respiration sifflante

Oppression thoracique ou pression

1.1.6.Classements

Afin de traiter la diversité et de guider la gestion, plusieurs facteurs ont été utilisés pour classer l'asthme chez l'enfant (figure1.) (Papadopoulos et al., 2012).

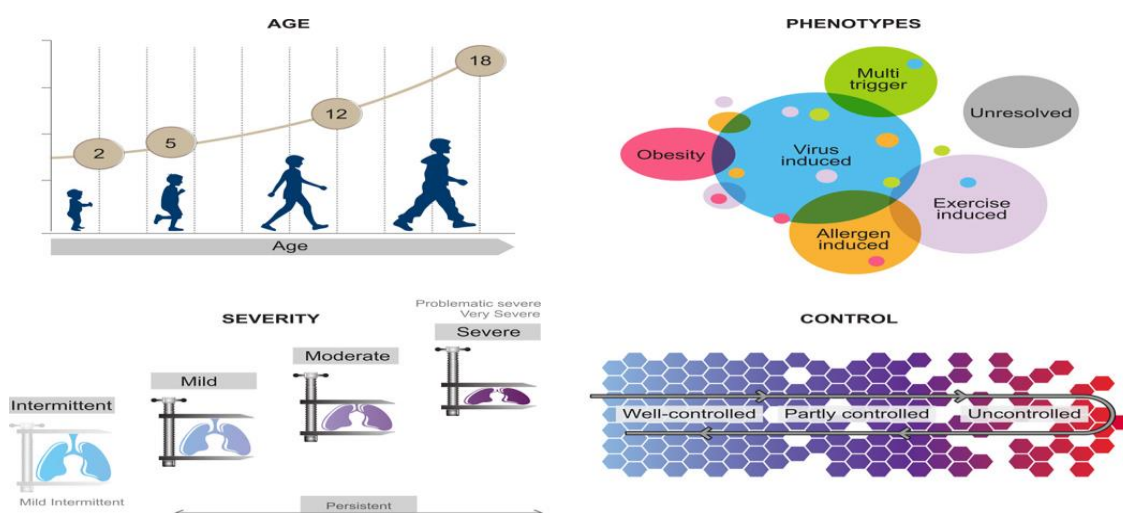


Figure 1.3.les facteurs utilisé pour la classification de l'asthme des enfants.

L'âge est un facteur de classification important, pertinent pour le diagnostic et le traitement. Il est généralement admis que les âges intermédiaires se situent autour de 5 et 12 ans et que d'importantes caractéristiques cliniques et épidémiologiques semblent changer autour de ces âge (figure1.3) (Papadopoulos et al., 2012).

1.1.7.Contrôle de l'asthme

Les composantes du contrôle de l'asthme comprennent les troubles actuels (symptômes, nécessité de prendre un médicament de secours, limitation des activités, fonction pulmonaire chez les enfants de > 5 ans) et les risques futurs (exacerbations, effets secondaires des médicaments). Les niveaux de contrôle sont indicatifs; la plus grave atteinte ou risque, définit le niveau (Papadopoulos et al., 2012).

1.2. Histopathologie

L'histopathologie de l'asthme est caractérisé par certains changements structurels telles que le détachement épithélial, la fibrose sous-épithéliale, l'infiltrat de cellules inflammatoires, l'hypertrophie des muscles lisses bronchiques, l'hypertrophie des glandes muqueuses et des modifications vasculaires. Ces changements peuvent être observés dans les voies respiratoires proximales et dans le poumon distal, ainsi que dans les biopsies endobronchiques d'asthme léger, modéré et grave (McBrien and Menzies-Gow, 2017).

1.2.1. Physiopathology de l'asthme

1.2.1.1. Phase de sensibilisation

La sensibilisation à un allergène indique la capacité de l'allergène à induire une réponse cellulaire T_H2 , dans laquelle l'IL-4 et l'IL-13 stimulent la production d'IgE en favorisant la recombinaison du commutateur de classe d'immunoglobuline dans les lymphocytes B (Galli et al., 2008).

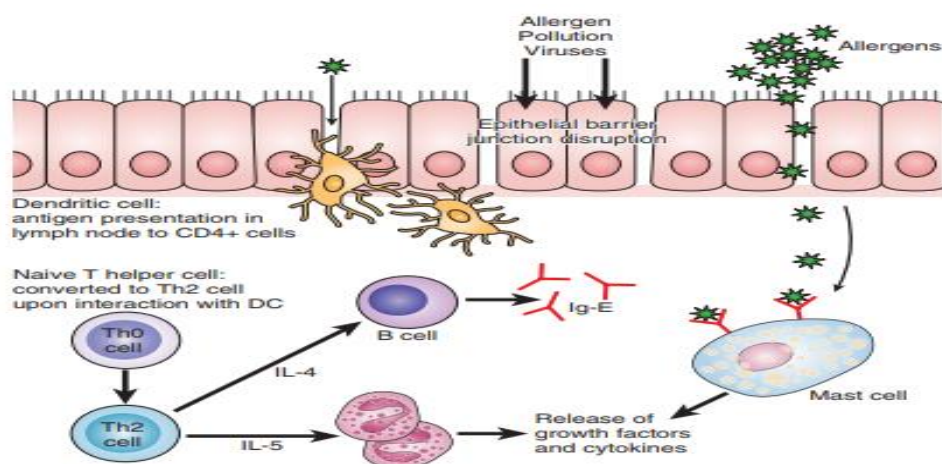


Figure 1.4. Le développement de la sensibilisation allergique et de l'asthme (Galli et al., 2008).

Les expositions par inhalation aux allergènes provoquent un dysfonctionnement de la barrière, ce qui rend l'épithélium «perméable» et permet l'entrée des allergènes à travers la paroi des voies respiratoires, qui doit être reconnue par les cellules présentatrices d'antigènes pulmonaire (cellules dendritiques). Les lymphocytes Th2 libèrent des cytokines notamment (IL-4, IL-5, et IL-13) qui sont très importants dans l'initiation et le développement de la physiopathologie asthme. L'IL-4 est essentielle au développement des IgE qui sont synthétisés par les cellules B et libérés dans la circulation où ils reconnaissent l'antigène. IL-5 est un facteur de croissance des éosinophiles, chimioattractant et promoteur de la survie des éosinophiles, tandis que l'IL-13 est le plus

étroitement associé au développement de l'hypersensibilité des voies respiratoires et le remodelage des voies respiratoires.. En outre la liaison aux mastocytes pour libérer les facteurs de croissance et les médiateurs se traduisent par des symptômes d'allergie et l'asthme (Galli et al., 2008).

1.2.1.2. Phase effectrice

1.2.1.3. Reaction d'asthme immédiate ou précoce

Des réactions précoces (ou réactions d'hypersensibilité immédiate de type I (Kay, 2001)) se produisent quelques minutes après l'exposition à l'allergène et permet l'activation des mastocytes et la libération des médiateurs. Chez les individus sensibilisés, ces mastocytes ont déjà des IgE spécifiques de l'allergène liées à leurs récepteurs de surface IgE de haute affinité de surface (FcεRI). Lors de la réticulation de molécules d'IgE adjacentes par un allergène bivalent ou multivalent, l'agrégation de FcεRI déclenche un processus complexe de signalisation intracellulaire qui aboutit à la sécrétion de trois classes de produits biologiquement actifs: celles stockées dans les granules cytoplasmiques, les médiateurs dérivés des lipides et récemment synthétisés. cytokines, chimiokines et facteurs de croissance, ainsi que d'autres produits (Kraft and Kinet, 2007) (Marshall, 2004).

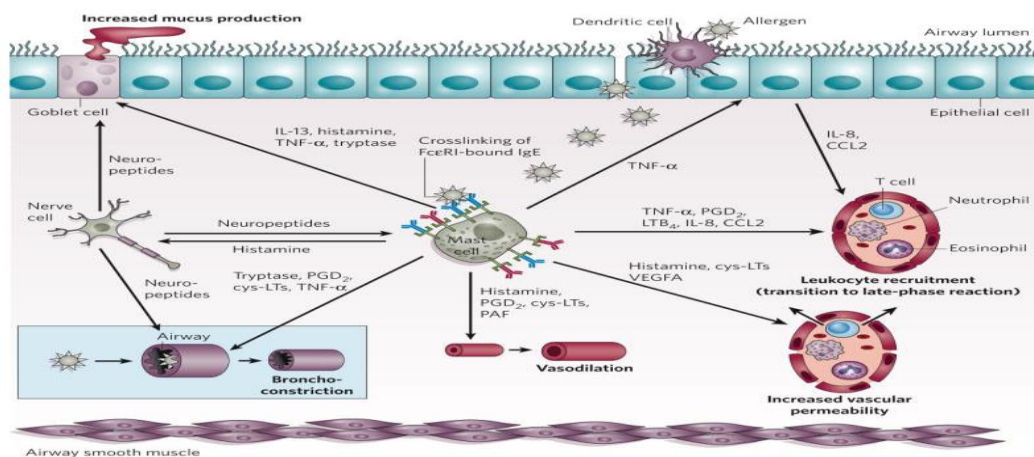


Figure 1.5. Phase précoce d'inflammation des voies respiratoires induite par l'allergène.

(Galli et al., 2008)

Les molécules d'IgE individuelles qui sont liées aux molécules de FcεRI sur un seul mastocyte peuvent être spécifiques de différents antigènes. La reconnaissance d'un allergène particulier par une IgE liée à FcεRI spécifique d'un antigène dérivé de cet allergène (IgE spécifique de l'allergène) induit une agrégation de FcεRI, ce qui permet l'activation des mastocytes pour sécréter des médiateurs

Chapitre 1 : Revue de la littérature

préformés et des médiateurs dérivés des lipides et pour augmenter la synthèse de nombreuses cytokines, chimiokines et facteurs de croissance. Les médiateurs rapidement sécrétés entraînent une bronchoconstriction (en bas à gauche), une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une augmentation de la production de mucus. Les mastocytes contribuent également à la transition vers la réaction en phase tardive en favorisant un afflux de leucocytes inflammatoires, à la fois en régulant positivement les molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales vasculaires (par exemple, via $\text{TNF-}\alpha$) et en sécrétant des médiateurs chimiotactiques (tels que LTB_4 et PGD_2) et des chimiokines (telles que IL-8 et Ligand CC-chimiokine 2 (CCL2)) (Galli et al., 2008).

1.2.1.2.2. Phase tardive

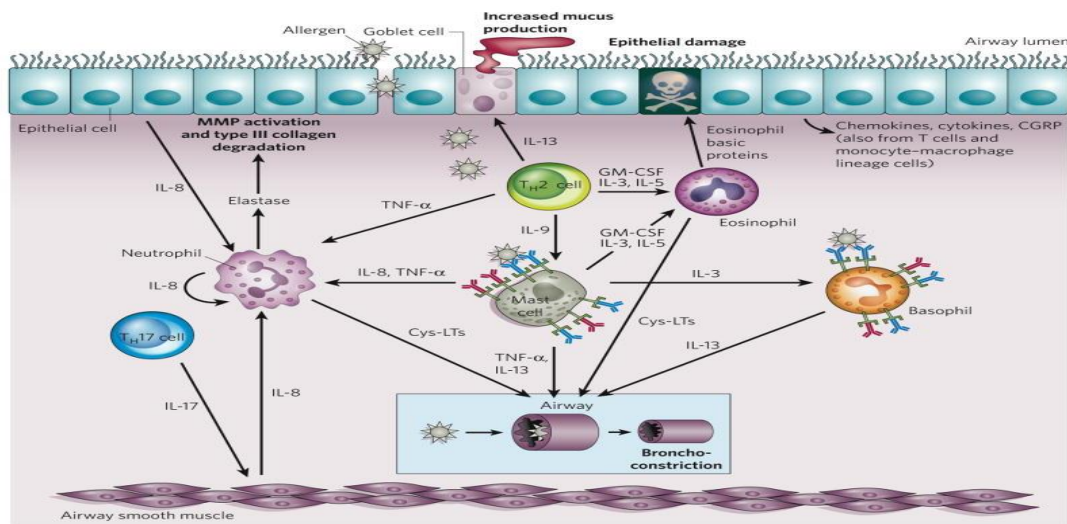


Figure 1.6. Phase tardive d'inflammation des voies respiratoires induite par l'allergène (Galli et al., 2008).

Les réactions en phase tardive ont de nombreuses caractéristiques en commun avec les réactions en phase précoce. Mais les réactions en phase tardive surviennent généralement 2 à 6 h après l'exposition à l'allergène et atteignent souvent leur maximum après 6 à 9 h, et sont supposées refléter les actions de cellules immunitaires innées et adaptatives qui ont été recrutées dans la circulation, ainsi que la sécrétion de médiateurs inflammatoires par les cellules résidant dans le tissu. Les cellules immunitaires innées notamment les neutrophiles, les monocytes (non représentés), les éosinophiles et les basophiles. Parmi les autres cellules sécrétant des médiateurs inflammatoires, on peut citer les mastocytes activés par agrégation de $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ dépendant des IgE et des allergènes, certaines populations de mastocytes peuvent également rapidement sécréter le $\text{TNF-}\alpha$ à partir de réserves préformées. De plus les lymphocytes T résidents ou tissés dans les tissus qui

reconnaissent les peptides dérivés des allergènes. Par conséquent, dans une réaction en phase tardive, par exemple, l'élastase libérée par les neutrophiles favorise l'activation des métalloprotéinases matricielles (MMP) et la dégradation du collagène de type III. De plus, les protéines basiques libérées par les éosinophiles peuvent endommager les cellules épithéliales, et plusieurs autres médiateurs produits par des cellules recrutées ou résidant dans les tissus peuvent induire une bronchoconstriction : peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), facteur stimulant les colonies de granulocytes – macrophages (GM-CSF), IL-17. (Galli et al., 2008).

1.2.1.3. Phase de remodelage bronchique

Le remodelage des voies aériennes implique l'activation de nombreuses cellules de la structure, ce qui entraîne des modifications permanentes des voies respiratoires, qui augmentent l'obstruction des voies respiratoires et la réactivité des voies respiratoires et rendent le patient moins sensible au traitement (Holgate and Polosa, 2006). Ces changements structurels peuvent inclure une desquamation de l'épithélium accompagnée d'une augmentation de l'espace situé entre les cellules épithéliales basales, une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse, une hypertrophie des cellules glandulaires, associée à une hypersécrétion de mucus et à une fragmentation des fibres d'élastine du tissu conjonctif. Un épaissement de la membrane basale, accompagné d'une fibrose sous-épithéliale, caractérisée par un dépôt de collagène, de ténascine et de fibronectine avec une augmentation du nombre de fibroblastes et de myofibroblastes est également observé (Bousquet et al., 2000) (Elias et al., 1999).

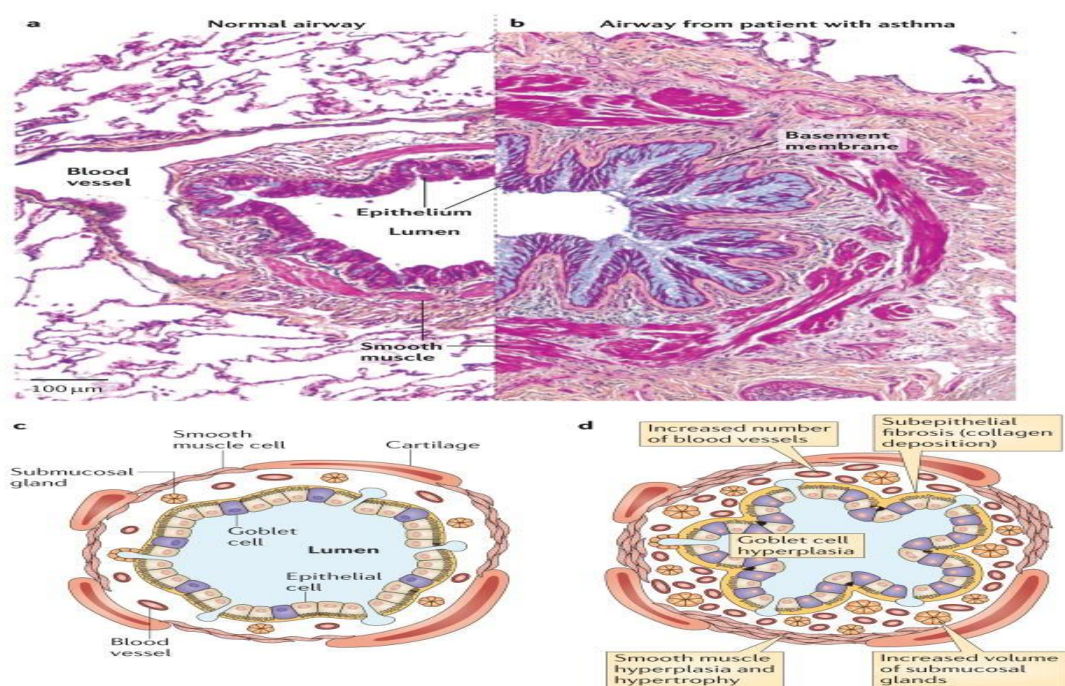


Figure 1.4. Pathologie des voies respiratoires dans l'asthme (Fahy, 2015).

1.2.2. Caractéristiques de l'asthme allergique

L'inflammation provoquée par l'asthme allergique humain implique l'interaction de l'épithélium respiratoire, des systèmes immunitaires adaptatifs et innés. Cette interaction entraîne une réponse chronique, qui conduit à un remodelage des voies respiratoires, même les petites voies respiratoires sont altérées avec une chronicité accrue. La forme la plus répandue d'asthme est l'asthme atopique où les individus ont une prédisposition génétique au développement d'une réponse induite par IgE spécifique de l'antigène à des aéroallergènes courants.

Les cellules dendritiques de l'épithélium et de la sous-muqueuse des voies respiratoires détectent les allergènes inhalés, notamment l'acarien, le pollen, les spores de champignons et l'antigène de la blatte. Les anticorps IgE liés aux récepteurs de haute affinité situés sur les cellules dendritiques facilitent l'absorption et l'internalisation de ces allergènes. Les cellules dendritiques migrent ensuite vers les systèmes lymphatiques secondaires où elles traitent et présentent les antigènes via les lymphocytes T et B du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Les lymphocytes B produisent des IgE, qui se lient au FcεRI de haute affinité sur les basophiles et les mastocytes. La ré-exposition à l'allergène entraîne la réticulation des récepteurs, ce qui entraîne la libération de médiateurs, notamment l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes, les cytokines et les chimiokines. Ces médiateurs sont capables de contracter les cellules musculaires lisses des voies respiratoires et d'induire un œdème et une sécrétion muqueuse. Les chimiokines attirent de nombreuses cellules inflammatoires, à savoir les éosinophiles, les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes T. Les

produits libérés par les leucocytes activés constituent le fondement de l'hyperréactivité des voies respiratoires et du remodelage des voies respiratoires en endommageant les couches épithéliales, en favorisant la bronchoconstriction et en déposant des matrices extracellulaires. L'expansion sélective des cellules Th2 entraîne la sécrétion de cytokines, notamment l'interleukine 5 (IL-5) responsable de l'éosinophilie des voies respiratoires, et les IL-4 et IL-13 qui induisent une métaplasie des cellules caliciformes et une hyper-réactivité des voies respiratoires. Des modifications persistantes de la structure des voies respiratoires peuvent survenir au cours des heures, entraînant une hyperplasie des cellules caliciformes, une fibrose sous-épithéliale et une augmentation du dépôt de collagène dans le muscle lisse des voies respiratoire (Hall and Agrawal, 2014).

1.2.3. Eosinophiles circulants

1.2.3.1. Structure cellulaire des éosinophiles

Les éosinophiles sont des granulocytes avec un diamètre de 10 à 16 μm . Ils possèdent des noyaux segmentés (généralement bilobés) et ses granules cytoplasmiques se colorent en rose avec de l'éosine. La coloration des éosinophiles avec des colorants acidophiles est une caractéristique signalée en 1879 par **Paul Ehrlich**, qui a décrit pour la première fois les éosinophiles et apprécié leur présence accrue chez les patients souffrant d'asthme et d'helminthes (**figure 1.5**) (McBrien and Menzies-Gow, 2017).

Les éosinophiles se développent à partir de cellules progénitrices de granulocytes CD34 + pluripotentes.

La différenciation et la maturation se produisent comme suit:

Myeloblast → Promyélocyte → Myélocyte à éosinophiles → Métamyélocyte à éosinophiles → Éosinophiles.

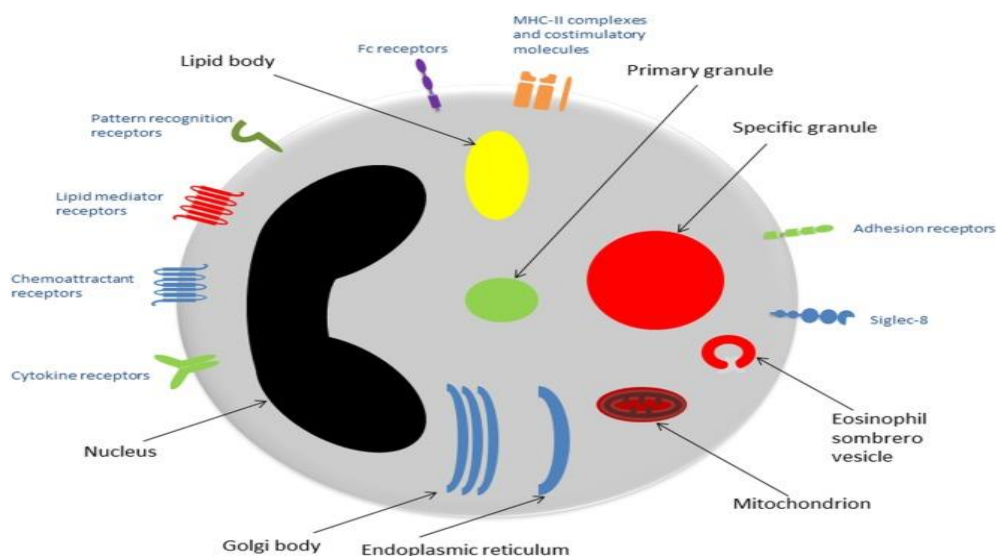


Figure 1.8. Ultrastructure des éosinophiles. Représentation schématique d'un éosinophile montrant les principaux organites (marqueurs noirs) et les récepteurs de la surface cellulaire (marqueurs bleus). (McBrien and Menzies-Gow, 2017)

Chemokine, complement and other chemotactic factor receptors	Adhesion molecules	Apoptosis, signaling and others
CD35	CD11a	CD9
CD88	CD11b	CD12
C3aR	CD11c	CD17
PAFR	CD15	CD24
LTB ₄ R	CD15s	CD28
CysLT1	CD18	CD30
CysLT2	CD29	CD37
fMLPR	αd integrin	CD39
Histamine (H4 receptor)	β7 integrin	CD40
CCR1	CD44	CD43
CCR2	CD49d	CD52
CCR3	CD49f	CD53
CCR6	CD62L	CD58
CCR8	CD147	CD60a
CXCR1	CD162	CD63
CXCR2	CD174	CD65
CXCR3	CD321	CD66
CXCR4		CD69*
CRTh2		CD71
		CD80
		CD81
		CD82
		CD86*
		CD92
		CD93
		CD95
		CD97
		CD98
		CD99
		CD134
		CD137
		CD139
		CD148
		CD151
		CD153
		CD154
		CD161
		CD165
		CD172a
		CD178
		CD226
		CD244
		CD253
		CD261
		CD262
		CD263
		CD264
		CD265
		CD295
		CD298
		CD300a
		CD300f
		CD302
		CD352
		PIRA
		PIRB
		P2X
		P2Y
		EMR1
		Glucocorticoid receptor
		Siglec-8
		Siglec-10
		LIR1
		LIR2
		LIR3
		LIR7
		TLR2
		TLR3
		TLR4
		TLR8
		TLR9
		TLR10
		Enzymes
		CD10
		CD13
		CD45
		CD45RB
		CD45RC
		CD45RO
		CD46
		CD55
		CD59
		CD87
		CD156a
		PAR-2

Figure 1.9. Molécules de surface exprimées par les éosinophiles humains. (Carr et al., 2016)

1.2.3.2. Rôle de l'inflammation à éosinophiles dans l'asthme

Les éosinophiles s'accumulent sur les sites d'inflammation allergique, ce qui permet le développement de l'asthme bronchique. Ils libèrent un certain nombre de médiateurs, notamment des protéines granulaires spécifiques telles que la protéine basique majeure (MBP), des espèces d'oxygène radicalaire, des cytokines telles que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes

et de macrophages (GM-CSF) et l'interleukine (IL-8), des médiateurs lipidiques tels que les cystéinyl leucotriènes (cysLT)(Gleich, 2000) .

En revanche ; les éosinophiles jouent un rôle dans le développement du remodelage des voies respiratoires au stade relativement précoce(Kay et al., 2004). Les éosinophiles produisent le facteur de croissance transformant (TGF- β) qui peut contribuer à la fibrose des voies respiratoires. De plus, les éosinophiles peuvent produire des cysLT et constituer une source cellulaire majeure de cysLT dans les voies respiratoires des personnes atteintes d'asthme allergique saisonnier, qui contribuent également au remodelage des voies respiratoires (Nakagome and Nagata, 2018). L'anticorps anti-IL-5 inhibe le remodelage des voies respiratoires (réduction de la ténascine ; de la lumican et du procollagène III), en plus les éosinophiles des voies respiratoires exprimant l'ARNm de TGF- β 1 et les concentrations de TGF- β 1 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (BAL) de l'asthmatique (Flood-Page et al., 2003).

En ce qui concerne le rôle des éosinophiles dans l'exacerbation de l'asthme, des études récentes ont montré que les numérations d'éosinophiles dans le sang sont des facteurs importants pour la prévision de l'exacerbation de l'asthme (Price et al., 2015) (Denlinger et al., 2017). En outre, chez les patients asthmatiques sévères présentant une éosinophilie sanguine persistantes, le traitement par anti-IL-5 diminue à la fois le nombre d'éosinophiles dans le sang et la fréquence d'exacerbation de l'asthme(Nair et al., 2009) (Pavord et al., 2012).Les produits granulaires dérivés des éosinophiles, tels que la MBP, induisent des lésions des cellules épithéliales .Conformément à ces résultats, un anticorps monoclonal anti-IL-5 est un traitement pour l'asthme sévère à dominance éosinophile (Nakagome and Nagata, 2018).

Cependant, même si il y'a l'AcM anti-IL-5, il est possible que les éosinophiles s'accumulent et s'activent dans les voies respiratoires des asthmatiques. Donc l'AcM anti-IL-5 pouvait être insuffisant pour inhiber l'activation des éosinophiles dans les voies respiratoires(Kelly et al., 2017). Pour accumuler dans les voies respiratoires asthmatiques, la circulation éosinophiles doit adhérer aux cellules endothéliales vasculaires puis migrer les cellules, qui sont principalement régulés par des cytokines ou chimiokines libérer par d'autre cellules, telles que les cellules (Th2).L'étape cruciale du recrutement sélectif des éosinophiles est probablement l'adhésion des éosinophiles aux cellules endothéliales via la molécule d'adhésion intégrine α 4 / vasculaire (VCAM-1) .L'expression de VCAM-1 dans les cellules endothéliales est régulée positivement par IL-4 et IL-13, les éosinophiles sanguins adhèrent spontanément à VCAM-1 L'interaction des éosinophiles avec VCAM-1 induit l'anion superoxyde éosinophile (O_2^-) la génération et de la dégranulation, et peuvent donc être la première étape de l'activation des éosinophiles .Après l'adhésion aux cellules endotheliales, les chimiokines

CC, telles que l'éotaxine et régulée par l'activation, des lymphocytes T normaux exprimés et sécrétés (RANTES) induisent une transmigration efficace des éosinophiles sur les cellules endothéliales exprimant VCAM-1 (figure 1.5) (Nakagome and Nagata, 2018).

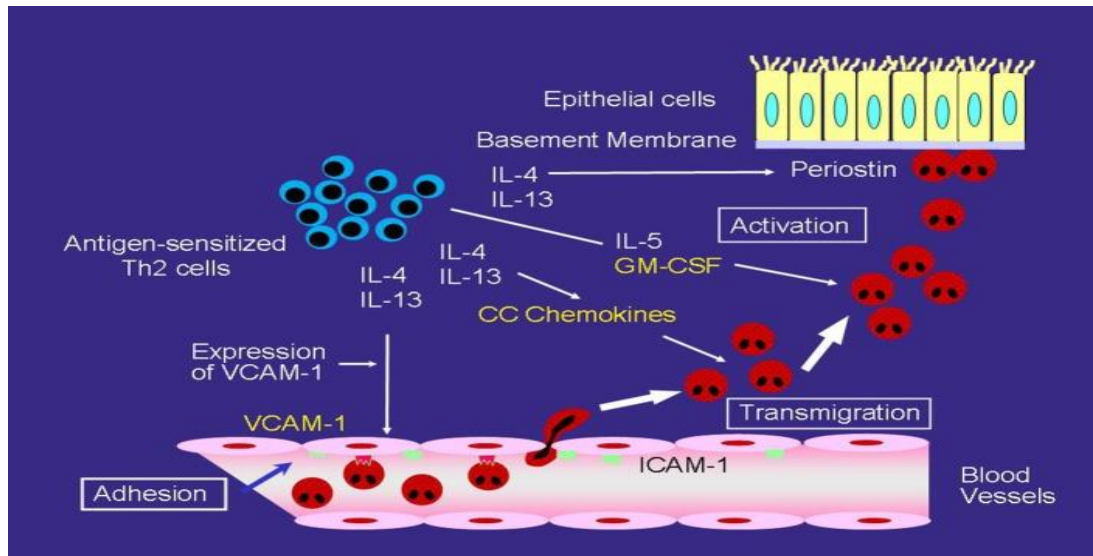


Figure 1.10. Mécanismes de l'inflammation des voies respiratoires à éosinophiles dans l'asthme bronchique (Nakagome and Nagata, 2018).

En réponse à des allergènes, à des virus ou à des lésions de la muqueuse, les cellules épithéliales des voies respiratoires produisent des cytokines, notamment IL-25, IL-33 et TSLP, qui favorisent la différenciation des cellules Th2, ainsi que l'activation des mastocytes, des macrophages et des cellules innées de type 2. Les cytokines IL-4 et l'IL-13 produites par Th2 et d'autres cellules entraînent la production d'éotaxine, la commutation de classes d'IgE des cellules B, l'hypersensibilité des voies respiratoires et la sécrétion de mucus. L'IL-5 stimule la génération d'éosinophiles dans la moelle osseuse et facilite le recrutement, l'activation et la survie des éosinophiles. Le GM-CSF produit par les macrophages alvéolaires et les éosinophiles contribue à la maturation et à la survie des éosinophiles. Les éosinophiles libèrent les principales protéines basiques, les ROS et les enzymes, ainsi que des cytokines Th2 et des médiateurs lipidiques inflammatoires, notamment les cystéinyl leucotriènes et la prostaglandine D2. Ces produits entraînent le recrutement et l'activation de cellules immunitaires et structurelles. En outre, la production de cytokines Th2 et de facteurs de croissance, tels que le TGF- β , contribue aux caractéristiques du remodelage des voies respiratoires dans l'asthme chronique. Un certain nombre de cibles thérapeutiques (décrites par des bulles) ont été identifiées pour l'asthme à éosinophiles et sont actuellement à l'étude (figure 1.11) (Walford and Doherty, 2014).

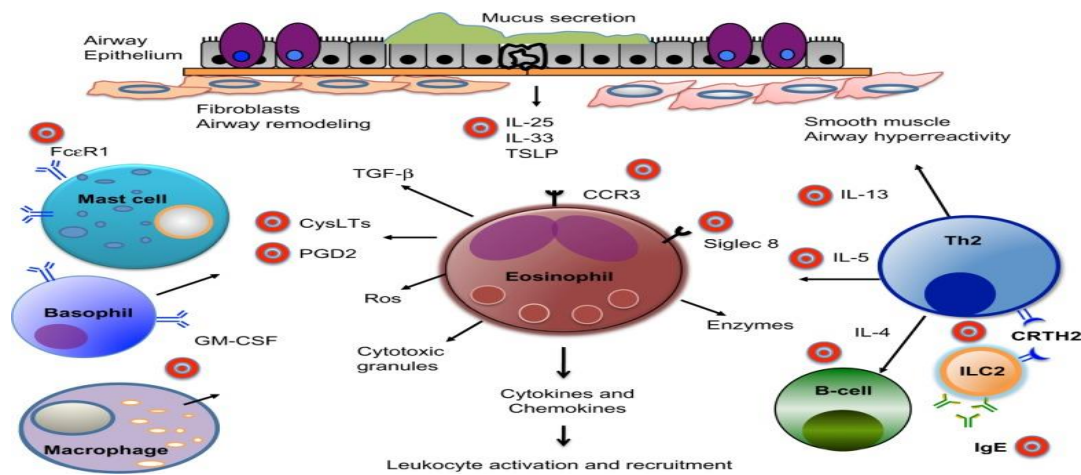


Figure 1.11. Schéma des éosinophiles dans l'inflammation des voies respiratoires et des cibles thérapeutiques

1.3. Vitamine D et l'asthme

1.3.1. Vitamine D

La vitamine D est un nutriment essentiel qui se caractérise par des effets pléiotropes importants et son rôle dans l'immunomodulation est considéré comme d'une importance majeure. De plus, il provoque des effets connus sur le développement des poumons et le système immunitaire qui jouent un rôle important dans le développement, la gravité et l'évolution des maladies allergiques telles que l'asthme. La vitamine D est une hormone stéroïde qui provient principalement de la conversion du 7-déshydro-cholestérol épidermique en vitamine D₃ (cholécalférol) par rayonnement solaire. Le cholécalférol de la peau, ainsi que celui obtenu à partir de suppléments et de sources alimentaires telles que les huiles de poisson, le poisson, le foie, le jaune d'oeuf et les suppléments diététiques. Il est transporté vers le foie où il subit une hydroxylation par l'enzyme CYP27A1 (25-hydroxylase) pour former la 25-hydroxyvitamine D₃ [25 (OH) D₃]. Une autre hydroxylation en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D₃, a lieu dans le rein et il est catalysée par la CYP27B1 (1 α -hydroxylase). La signalisation par la vitamine D se produit par la liaison de la forme active, le calcitriol, au récepteur de la vitamine D (VDR) dans le cytoplasme. Le VDR activé forme un hétérodimère avec le récepteur X du rétinoïde, qui est ensuite transféré vers le noyau où il peut réguler l'expression génique (figure 1.7) (Hall et al., 2016).

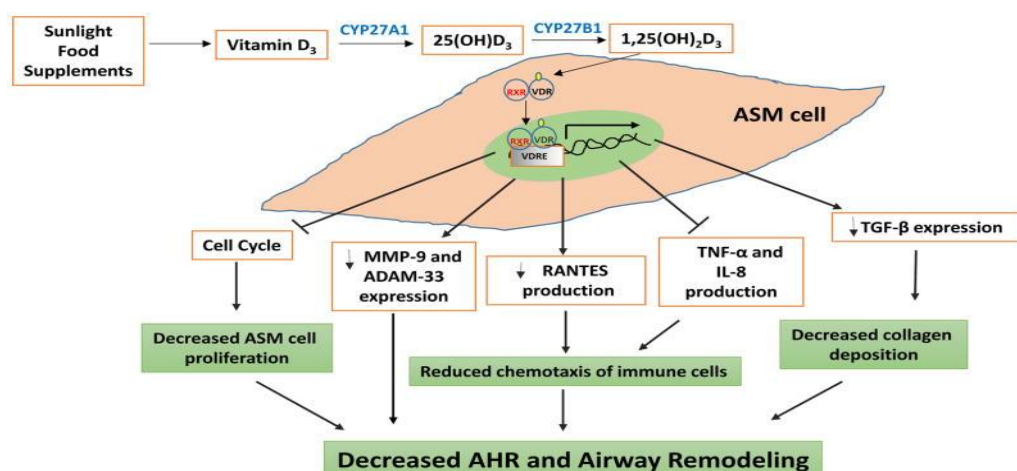


Figure 1.12. Effets immunomodulateurs de la vitamine D sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires (Hall et al., 2016)

1.3.2. Vitamine D et système immunitaire

Vitamine D peut inhiber à la fois $T_h 1$ et $T_h 2$ en supprimant à la fois la production d'IFN- γ et l'IL-12 généré, ainsi que l'IL-4 et l'IL-4 induite par l'expression d'IL-13 (Pichler et al., 2002). Cette capacité pourrait être importante car l'équilibre entre $T_h 1$ et $T_h 2$ affecte le schéma de la réponse immunitaire. Alors que l'asthme est considéré comme un $T_h 2$ état dominant et est en grande partie caractérisé par la production de cytokines telles que l'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13, et la production d'IgE par les lymphocytes B (Holgate, 2008) (Vasiliou et al., 2014). Certaines études expérimentales et humaines ne supportent pas un effet unidirectionnel (inhibition seule ou amélioration seule) de la vitamine D sur les réponses adaptatives des lymphocytes T. Par exemple, une étude a étudié les associations de 1,25 [OH]₂ D en circulation avec des marqueurs sériques $T_h 1$ / $T_h 2$ chez des patients présentant des polypes nasaux concomitants et une rhinite allergique (Lange et al., 2009). Ils ont découvert une corrélation négative entre les concentrations plasmatiques de 1,25 [OH]₂ D avec les niveaux d'IgE et d'IL-4 et une corrélation positive entre 1,25 [OH]₂ D et l'IFN- γ (Ozkara et al., 2012).

La vitamine D a de puissants effets antiprolifératifs sur les cellules $T CD4^+$, ainsi que la capacité d'inhiber la fonction des lymphocytes T, à la fois directement et via des effets sur les cellules présentatrices d'antigène (APC) (Griffin et al., 2003). T_h réponses 1 cellules sont responsables de certaines des caractéristiques pathogènes chez les patients allergiques en particulier les caractéristiques chroniques, y compris l'apoptose des cellules épithéliales, l'activation des cellules musculaires lisses et peuvent contribuer à la sécrétion de mucus. En plus d'inhiber $T_h 1$ associée à

des cytokines pro-inflammatoires, la vitamine D a été montrée pour agir sur T_H17 cellules pour supprimer la production d'IL-17 (Mirzakhani et al., 2015).

Les lymphocytes T régulateurs (Treg), y compris d'origine naturelle et induite Treg, jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie immunitaire en réponse à l'allergène exposition en supprimant T_H2 inflammation à médiation tel que l'éosinophilie des voies aériennes, hyper-sécrétion de mucus, et hyper-réactivité des voies aériennes (Larché, 2007). Les Treg utilisent de multiples mécanismes suppressifs, notamment IL-10 et TGF- β , ainsi que l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques et la mort programmée 1 en tant que molécules de surface pour réguler l'activation immunitaire en aval (Akdis et al., 2004). La vitamine D peut induire des Tregs producteurs d'IL-10 spécifiques de l'antigène, exprimant de faibles niveaux du facteur de transcription FoxP3 associé au Treg $CD4^+ CD25^+$ (Baris et al., 2014).

La vitamine D et son récepteur (VDR) sont essentiels au développement des cellules Natural Killer (NK) et à l'expression de la production d'IL-4 et d'IFN- γ (Yu and Cantorna, 2008). Les cellules NK contribuent au développement de l'inflammation des voies respiratoires allergiques à médiation par les lymphocytes T (Ple et al., 2010) et sont capables de produire de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ , le TNF- α , le GM-CSF et le MIP-1a lors d'une stimulation par IgE et présentent une cytotoxicité vis-à-vis des cellules cibles recouvertes d'IgE par le biais de Fc γ RIII (Karimi and Forsythe, 2013). Les cellules T tueuses naturelles (NKT) constituent un sous-ensemble distinct de lymphocytes T capables de produire à la fois des cytokines T_H1 (IFN- γ) et T_H2 (IL-4); leur rôle dans l'asthme et l'allergie a été étudié (Lisbonne et al., 2003). Du et al. ont étudié l'interaction de faibles taux de vitamine D sur les exacerbations de l'asthme (Du et al., 2012). Ils ont identifié trois variants communs associés dans le gène de la molécule associée aux cellules T (*CRTAM*) restreint au MHC de classe I, qui est fortement exprimé dans les cellules $CD8^+$ et NKT humaines activées. Leurs découvertes impliquent un mécanisme par lequel la vitamine D pourrait prévenir les exacerbations de l'asthme par les cellules $CD8^+$ et NKT, en particulier lors d'infections virales.

1.3.3. Rôle de vitamine D après la grossesse et au début de la vie

La vitamine D peut potentiellement diminuer la gravité de l'asthme et des allergies par divers mécanismes. Il a des effets sur les cellules immunitaires, une manipulation améliorée ou une prévention des infections prédisposantes (Hossein-nezhad and Holick, 2013), une diminution des réponses inflammatoires, une amélioration de la fonction pulmonaire (Li et al., 2011), effets sur la fonction et la masse des muscles lisses des voies respiratoires, réduction du remodelage des voies respiratoires et inversion de la résistance aux stéroïdes notamment la production d'IL-10 et

modification de la régulation induite par les ligands des récepteurs des glucocorticoïdes (Xystrakis et al., 2006).

la vitamine D augmente la biodisponibilité des glucocorticoïdes dans les cellules musculaires lisses bronchiques ce qui suggère un rôle supplémentaire bénéfique de la vitamine D dans la prévention et le traitement de l'asthme. il peut aussi réguler les événements épigénétiques qui favorisent les affections allergiques (Mirzakhani et al., 2015).

1.4. Microbiote ,fibre alimentaire et l'asthme :

1.4.1. Le microbiote intestinal influence la réponse immunitaire des poumons

La perturbation du microbiote intestinal normal peut développer l'asthme et d'autres troubles respiratoires . les effets du microbiote intestinal sur l'immunité des muqueuses peuvent avoir une influence sur les réponses immunitaires au niveau des sites muqueux distaux ; y compris ceux du poumon (Ipci et al., 2017) .De plus, les cellules bactériennes intestinales et leurs métabolites biosynthétisés stimulent la réponse immunitaire au niveau des sites distaux(Hauptmann and Schaible, 2016).

1.4.2. Migration des cellules immunitaires de l'intestin au poumon par le système immunitaire muqueux commun (MIS)

Le système immunitaire muqueux (MIS) constitue des sites inducteurs et des sites effecteurs qui sont caractérisés leurs propriétés fonctionnelles et de leur anatomie. Les cellules immunitaires migrent de ces sites inducteurs muqueux vers les sites effecteurs via le système lymphatique .Les sites inductifs muqueux forment un tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT) qui comprend les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT) et les tissus lymphoïdes associés au nasopharynx (NALT) (McGhee and Fujihashi, 2012). Le GALT est formé de tissus lymphoïdes organisés (ganglions lymphatiques mésentériques et plaques de Peyer) qui fonctionnent comme sites inductifs. Il possède également des sites effecteurs dispersés de manière plus diffuse dans la lame et l'épithélium intestinaux. Le MALT est recouvert de cellules microfold (M) qui absorbent les antigènes présents dans la lumière de la muqueuse intestinale et les transfèrent vers des cellules dendritiques (CD) dans les régions sous-épithéliales. Les antigènes sont transportés par les CD au niveau des sites inductifs (patch de Peyer ou ganglions lymphatiques mésentériques) où ils provoquent l'initiation des réponses des cellules T et B muqueuses (Anand and Mande, 2018) .Le MALT possède des régions riches en cellules T et des zones peuplées de cellules B hébergeant un nombre important de cellules B de surface IgA positives (sIgA⁺). Des découvertes récentes indiquent que les cellules GALT-DC

peuvent agir en tant que «cellules présentatrices d'antigène» (APC), stimulent ainsi la différenciation et la sécrétion d'anticorps dans les cellules B (Qi et al., 2006). Ces cellules productrices d'IgA situées dans des sites inductifs passent du GALT dans la circulation sanguine et se dirigent vers le site effecteur de l'intestin, Lamina propria, où elles agissent comme moyen de défense contre les agents pathogènes intestinaux. Les sites effecteurs muqueux, y compris les régions de la lamina propria du tractus gastro-intestinal, comprennent des cellules plasmiques productrices d'IgA et des cellules B et T mémoires. Les cellules T auxiliaires CD4 + (Th2 ou Th1) aident le développement de cellules plasmiques productrices d'IgA (McGhee and Fujihashi, 2012).

Après la pénétration des antigènes qui traversent la muqueuse on a la production des immunoglobuline A dimérique (IgA) par les plasmocytes avec des spécificités vis-à-vis des antigènes des tissus muqueux. L'immunité et la production d'IgA augmentent après la colonisation par les bactéries intestinales. Les cellules T et B induites dans les plaques de Peyers peuvent entrer dans la circulation et migrer vers les sites intestinaux et extra-intestinaux y'a compris l'épithélium bronchique et les tissus lymphoïdes. De telles cellules B produisent des IgA qui peuvent être transportées vers la surface de la muqueuse, transmettant ainsi des «informations immunologiques» entre différents organes. Ainsi, la lymphe et / ou agissent circulation sanguine comme un lien entre l'intestin (où la sensibilisation primaire a lieu) et le site affecté sur le poumon figure (Anand and Mande, 2018).

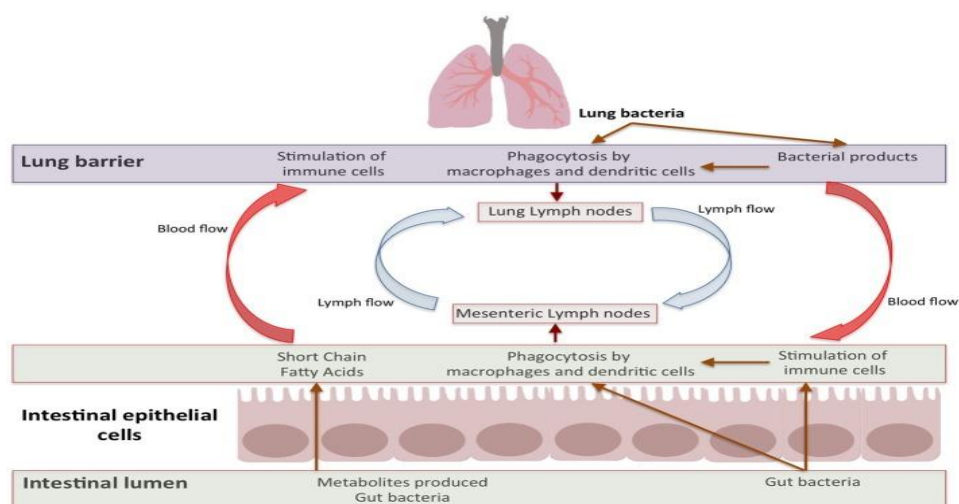


Figure 1.7. Axe bidirectionnel intestin-poumon. Les métabolites tels que les AGCC produits par les bactéries intestinales se déplacent dans le sang pour stimuler la réponse immunitaire dans les poumons et différents facteurs de la réponse immunitaire intestinale à effet pulmonaire. Outre les métabolites, les cellules immunitaires induites par une multitude d'antigènes se déplacent dans les

canaux lymphatiques entre ces deux organes, ce qui conduit à une modulation de la réponse immunitaire dans les deux organes.(Anand and Mande, 2018).

1.4.3. Relation entre le microbiote et la consommation de fibre alimentaire dans l'asthme

La consommation des fibres alimentaires modifie la composition du microbiote intestinal. Par conséquent ; une bonne compréhension de l'interaction entre les fibres alimentaires et le microbiote intestinal pourrait constituer un moyen de maintenir ou d'améliorer le microbiote en particulier en cas de dysbiose (Simpson and Campbell, 2015). Les métabolites produits par le microbiome intestinal lors de l'assimilation d'aliments ont une influence significative sur la santé humaine .Association entre la dysbiose dans le microbiote intestinal et la malnutrition (Million et al., 2017) démontre en outre un lien entre le régime alimentaire et le microbiote. Les modifications des habitudes alimentaires et leurs effets sur le microbiote intestinal sont impliqués dans des troubles d'autres organes tels que les poumons (asthme) (Panzer and Lynch, 2015).

La dysbiose dans le microbiote intestinal est associée à des troubles pulmonaires et à des infections respiratoires Par exemple, la réduction du genre *Bifidobacteria* et l'augmentation du nombre de *Clostridia* dans l'intestin provoque l'asthme au début de la vie (Anand and Mande, 2018).

1.4.4. Rôles des acides gras à chaîne courte (SCFA) produits par le microbiote intestinal

Les SCFA (acétate, propionate et butyrate) favorisent le recrutement ainsi que la maturation des cellules immunitaires qui permet une protection contre la réponse inflammatoire. Ils stimulent les activités métaboliques de l'hôte en servant de lien entre les fibres alimentaires, les microbes commensaux et l'hôte .Les SCFA produits dans l'intestin sont utilisés pour fournir de l'énergie ou comme molécules de signalisation . Les SCFA se lient aux récepteurs couplés à la protéine G et déclenchent des voies de signalisation conduisant à des effets anti-inflammatoires sur les réponses immunitaires de l'hôte (Anand and Mande, 2018).

1.4.5. Nutrition et fonction pulmonaire

Un régime riche en fibres alimentaires modifie le microbiote intestinal, ainsi le microbiote pulmonaire ce qui indique l'influence de la nutrition sur l'immunité pulmonaire. Les fibres alimentaires augmentent les niveaux de SCFA dans le sang ce qui permet une protection contre l'inflammation allergique pulmonaire (Trompette et al., 2014) (Halnes et al., 2017).

Les régimes riches en fibres montrent une association avec une meilleure fonction pulmonaire et un risque moindre de troubles pulmonaires. un régime alimentaire sain peut entraîner une diminution

Chapitre 1 : Revue de la littérature

d'environ 33% des risques de MPOC. L'effet bénéfique des fibres sur la fonction pulmonaire est cliniquement plus important chez les fumeurs, indiquant de ce fait la possibilité d'utiliser des modifications diététiques pour lutter contre les troubles respiratoires. Un régime riche en fibres peut entraîner une réduction de la mortalité par maladie respiratoire (Varraso et al., 2015). Une multitude d'interventions expérimentales indiquent le rôle des régimes riches en fibres dans la modulation de l'immunité innée, ce que l'on peut corroborer par une réduction des taux de marqueurs inflammatoires (CRP et IL-6). De même, les fibres alimentaires entraînent une réduction de la CRP sérique de 20 à 30% par rapport aux valeurs initiales (King et al., 2007)

1.5. Diagnostic de l'asthme

Le diagnostic de l'asthme implique des antécédents médicaux complets, un examen physique et des évaluations objectives de la fonction pulmonaire chez les ≥ 6 ans (la spirométrie est préférable, à la fois avant et après bronchodilatateur) afin de documenter la limitation du débit d'air expiratoire et de confirmer le diagnostic (Quirt et al., 2018).

Antécédents médicaux

- Évaluez les symptômes classiques de l'asthme:
 - respiration sifflante
 - essoufflement
 - oppression thoracique
 - toux (sans expectorations)
- évaluez le type de symptôme évocateur d'asthme:
 - récurrent / épisodique
 - apparaissant / aggravant la nuit ou tôt le matin
 - occur / aggravation lors d'une exposition à des allergènes (ex.: squames d'animaux, pollen, acariens) ou à des irritants (par exemple, exercice, air froid, fumée de tabac, infections)
 - Répondez au traitement approprié pour l'asthme
- Évaluez les antécédents familiaux ou personnels de maladie atopique (en particulier allergique rhinite)

Examen physique

- Examiner la respiration sifflante à l'auscultation

- Examiner les voies respiratoires supérieures et la peau pour détecter des signes d'atopie

Les mesures objectives de confirmation de limitation du débit d'air expiratoire variables (spirométrie préférée)

1.6. Traitement

Corticostéroïdes inhalés (ICS)

L'utilisation de l'ICS comme médicament de contrôle quotidien dans l'asthme persistant est largement recommandée, car il existe de nombreuses preuves à l'effet que des doses thérapeutiques d'ICS améliorent les symptômes et la fonction pulmonaire, réduisent le besoin de médicaments supplémentaires et réduisent le taux d'exacerbations de l'asthme et les hospitalisations induites par l'asthme chez les enfants. de tous les âges. En raison de leur activité anti-inflammatoire pléiotropie, l'initiation du traitement par CSI constitue généralement la première étape d'un traitement régulier (Papadopoulos et al., 2012) .

Antagonistes des récepteurs de leucotriènes (LTRA)

Le montélukast est disponible dans le monde entier parmi les modificateurs de leucotriènes; Le zafirlukast n'est mentionné que dans le NAEP et le pranlukast uniquement dans l'APG. Les LTRA sont efficaces pour améliorer les symptômes et la fonction pulmonaire et prévenir les exacerbations à tous les âges. Ils sont généralement moins efficaces que l'ICS dans les essais cliniques (Price et al., 2011)

Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques à longue durée d'action (LABA)

LABA, y compris le salmétérol et le formotérol, ont une action bronchodilatatrice de longue durée. Chez les enfants plus âgés et les adultes, il a été démontré que les associations ICS-LABA amélioreraient les résultats de l'asthme dans une meilleure mesure que des doses plus élevées d'ICS (Ducharme et al., 2010). Cependant, un risque faible, mais statistiquement significatif, d'exacerbations sévères et de décès associé à l'utilisation quotidienne de LABA a été décrit (Nelson et al., 2006). De plus, l'efficacité des associations ICS-LABA chez les jeunes enfants n'est pas aussi solide que celle des enfants plus âgés et des adultes (Main et al., 2008) (Ducharme et al., 2010).

Omalizumab

Omalizumab est indiqué chez les enfants asthmatiques allergiques mal contrôlés par d'autres médicaments . Il réduit les symptômes et les exacerbations et améliore la qualité de vie et, dans une moindre mesure, la fonction pulmonaire (Papadopoulos et al., 2012).

Théophylline

La théophylline, la méthylxanthine la plus utilisée, a des propriétés bronchodilatatrices et une action anti-inflammatoire modérée. Cela peut être bénéfique en tant que complément au SCI, mais moins que LABA (Papadopoulos et al., 2012).

Cromones

Cromolyn sodium et nédocromil modulent la libération du médiateur mastocytaire et le recrutement des éosinophiles. Plusieurs études ont montré une certaine efficacité chez les enfants de plus de 5 ans, mais les preuves ne sont pas solides (Papadopoulos et al., 2012).

Chapitre 2 : Matériels et méthodes

2.1. Patients et sujets.

L'étude a été réalisée sur 83 enfants asthmatiques âgés de 4ans à 17 ans afin de comparer l'aspect microscopique des éosinophiles avant et après supplémentation en fibres alimentaires et/ou la vitamine D. Après avoir obtenu l'accord des parents qui ont signé un consentement éclairé, les enfants asthmatiques ont été recrutés au Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie de l'Université de Tlemcen où les prélèvements sanguins ont été effectués. Cette étude a été réalisée durant une période de 1 mois.les enfants sont classés selon les critères GINA en partiellement à non contrôlés malgré une bonne observance thérapeutique, matchés pour l'âge, le sexe et l'Indice de Masse Corporelle, et sont répartis comme suit: tirage au sort des patients pour constituer les 4 groupes de l'étude.

Groupe 1 : Enfants asthmatiques, non supplémentés ni en vitamine D ni en fibres

Groupe 2 : Enfants asthmatiques supplémentés en vitamine D.

Groupe 3 : Enfants asthmatiques supplémentés en fibres alimentaires.

Groupe 4 : Enfants asthmatiques supplémentés en vitamine D et en fibres alimentaires.

Critère d'inclusion	Critères non inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">• Enfants asthmatique entre 04 et 17 ans.• Enfants prenant correctement leur traitement de fond.• Enfants recevant une éducation thérapeutique correcte.• Enfants bien suivis, classés comme partiellement à non contrôlés malgré une bonne observance thérapeutique.• Enfants eutrophiques sur le plan staturopondéral.	<ul style="list-style-type: none">• Enfants sous antibiothérapie ou ayant été sous antibiotiques durant le mois précédent l'étude.• Enfants présentant une autre maladie.• Enfants obèse.• Enfants asthmatiques partiellement contrôlés non observants au traitement de fond.	<ul style="list-style-type: none">• Enfants qui vont développer une autre maladie.• Enfants qui ne suivront pas le protocole de notre intervention : refus ou oublie de la VD ou manquement au régime alimentaire prescrit.• Enfants perdus de vue pour raison de déménagement ou autres.• Enfants ayant pris des antibiotiques durant l'étude.

Tableau 2.1. Critère d'inclusion, non inclusion et d'exclusion de l'étude 2.2. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été réalisés par des professionnels de santé au niveau de la veine du pli de coude et les échantillons ont été recueillis dans des tubes EDTA (anti coagulant).



Figure.2.1. Echantillons de sang.

2.3. Matériels

- ✓ Lames propre.
- ✓ Lame à bords rodés.
- ✓ Pipette.
- ✓ Colorants.
- ✓ Cuves.
- ✓ Microscope optique (Primo star).

2.4. Mise en évidence des cellules (éosinophiles)

2.4.1 Préparation de frottis sanguins

Pour préparer un frottis sanguin il faut suivre les étapes suivantes :

- Marquer les frottis.
- Déposer une petite goutte de sang à l'extrémité d'une lame propre avec une pipette.

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

- Maintenir cette lame d'une main et de l'autre, incliner à 45° une deuxième lame à bords rodés, juste à l'avant de la goutte.
- L'amener au contact sans l'y faire pénétrer (pour ne pas détériorer les cellules).



Figure 2.2. Les étapes de la réalisation de frottis sanguin

2.4.2. Coloration MGG (May-Grünwald-Giemsa)

La coloration s'effectue par immersion des lames fraîchement préparées dans des bacs à coloration.

Le passage d'un bac à l'autre s'effectue à la main, ou sur appareil automatique dont le programme est établi pour les séquences suivantes :

- May-Grünwald pure pendant 2min
- May-Grünwald dilué au 1/2 pendant 3min
- Giemsa dilué au 1/10 pendant 5min
- Giemsa dilué au 1/10 pendant 5min
- Giemsa dilué au 1/10 pendant 5min
- Eau tamponnée PH7 pendant 2min

- Eau tamponnée PH7 pendant 2min



Figure 2.3. Coloration MGG

Les lames sont ensuite égouttées et séchées à l'air.

Il faut attendre au moins 5 min avant de pouvoir lire les frottis.



Figure 2.4.frottis après coloration MGG.

2.5. Lecture par microscope optique



Figure 2.4. Lecture par microscope optique (Primo star)

Résultats

Chapitre 3 : Résultats

L'asthme est caractérisé par une inflammation chronique des voies respiratoires et une infiltration d'éosinophiles circulantes qui vont sécréter des médiateurs inflammatoires. Dans la présente étude, nous avons évalué le nombre des éosinophiles sanguine chez les enfants asthmatiques avant et après supplémentation par vitamine D ou fibre alimentaire.

Dans notre étude je ne peut déposer que 3 lames avant supplémentation et 3 lames après supplémentation de les même enfants. Les résultats obtenus sont comme suit :

Groupe 1 (vit D-/FA-)	Nombre d'éosinophile avant	Nombre d'éosinophile après
Patient 3	5	3
Patient 4	2	5
Patient 13	6	7

Groupe 2 (vit D+/FA-)	Nombre d'éosinophile avant	Nombre d'éosinophile après
Patient 10	4	3
Patient 8	6	4
Patient 9	6	3

Groupes 3 (vit D-/FA+)	Nombre d'éosinophile avant	Nombre d'éosinophile après
Patient 20	3	5
Patient 4	1	3
Patient 7	1	0

Groupes 4 (vit +/FA+)	Nombre d'éosinophile avant	Nombre d'éosinophile après
Patient 1	1	0
Patient 6	3	2
Patient 5	4	2

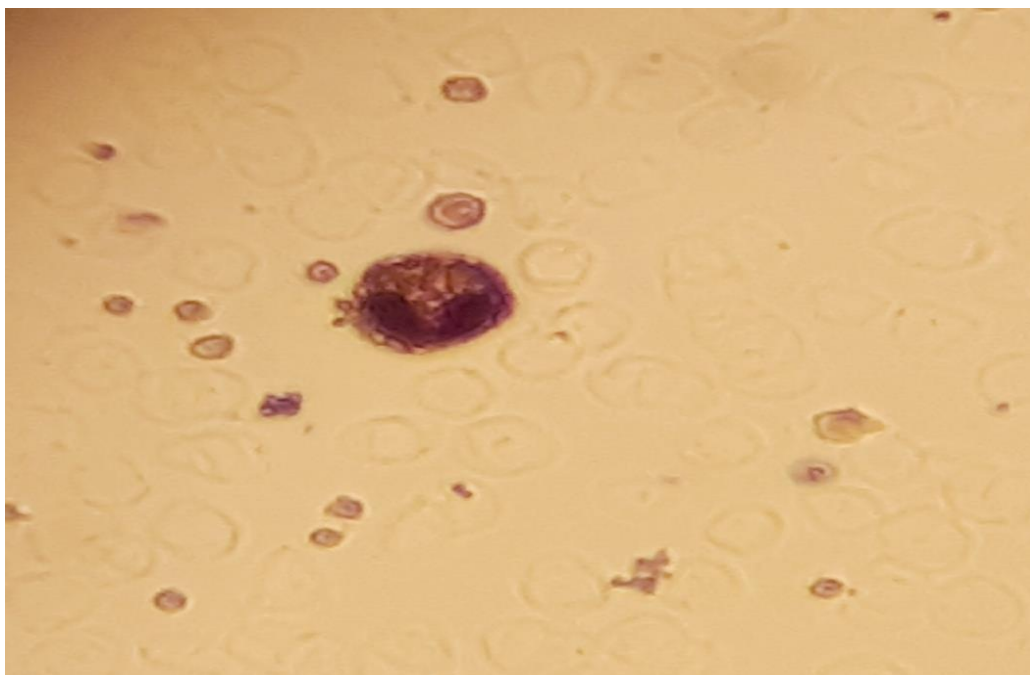


Figure 3.1. L'imagerie cellulaire d'éosinophile sanguin par microscope optique.

Chapitre 4 : Discussion

L'asthme allergique est un grave problème de santé mondial qui est considéré comme une maladie chronique des voies aériennes. Il est considéré comme la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde entier. c'est une maladie immunologique, caractérisée par une inflammation systémique et chronique, qui fait intervenir des cellules immunitaires telles que les éosinophiles (Holgate, 2012). Ces cellules produisent des cytokines, chimiokines et facteurs de croissances et joue un rôle important au cours de l'asthme allergique.

La vitamine D est un nutriment essentiel qui se caractérise par des effets pléiotropes importants et un rôle clé dans l'immunomodulation (Hall et al., 2016).

Le rôle de la vitamine D dans l'asthme n'est pas encore clair. Peu d'enquêtes transversales avaient suggéré un lien probable entre l'asthme et la vitamine D. Des études ont conclu que la diminution du taux sérique de 25 (OH) D était corrélée à une prévalence accrue, à une hospitalisation et à un plus grand nombre de visites à l'urgence, ainsi qu'à un déclin de la fonction pulmonaire et à une hyperréactivité des voies aériennes chez les enfants asthmatiques (Ali and Nanji).

Un régime riche en fibres alimentaires modifie le microbiote intestinal, ainsi le microbiote pulmonaire ce qui indique l'influence de la nutrition sur l'immunité pulmonaire. Les fibres alimentaires augmentent les niveaux de SCFA dans le sang ce qui permet une protection contre l'inflammation allergique pulmonaire (Haines et al., 2017).

Dans ce contexte, nous avons évalué l'effet de la supplémentation en fibres alimentaires et/ou la vitamine D sur le nombre des éosinophiles sanguins des patients asthmatiques.

Les résultats montrent une augmentation de nombres des éosinophiles sanguins après la supplémentation en fibres alimentaires en revanche une diminution a été signalé après l'ajout de la vitamine D seule ; aucune différence n'a été signalé après la combinaison entre la vit D et les fibres alimentaires. Ces résultats montrent l'influence de ces deux composés immunomodulateurs sur le nombre des éosinophiles sanguins.

Sachant qu'aucune étude n'a été faite dans le même contexte de nos travaux, la comparaison avec d'autres données ne sont pas encore possibles et la discussion de nos observations nécessitera des enquêtes supplémentaires et un nombre plus élevé des patients.

Chapitre 4 : Conclusion et perspectives

L'asthme est un trouble respiratoire le plus répandu dans le monde notamment chez les enfants. L'asthme commence le plus souvent tôt dans la vie et se présente sous différentes formes et de phénotypes instables pouvant évoluer ou disparaître avec le temps. (Papadopoulos et al., 2012).

L'asthme allergique est une maladie médiée par les cellules T helper 2 (Th2), dans laquelle les cytokines Th2 tels que l'interleukine (IL) -4, IL-5 et IL-13 sont étroitement associées aux symptômes. L'IL-4 est nécessaire aux cellules B pour basculer vers une réponse IgE. Alors que l'IL-5 permet le recrutement et l'activation des éosinophiles. Enfin, l'IL-13 induit une augmentation de la production de mucus.

Les éosinophiles sont des granulocytes différenciés qui sont recrutés dans les sites inflammatoires via le système vasculaire. L'asthme allergique caractérisé par la présence d'un grand nombre de ces cellules dans les poumons et les voies respiratoires.

La vitamine D et la fibre alimentaire peuvent être efficace en tant que traitement d'appoint dans le traitement de l'asthme. Ainsi que la vitamine D peut diminuer le nombre des éosinophiles sanguins.

En terme de perspective, des essais plus importants avec des échantillons de grande taille sont nécessaires pour définir le rôle de la vitamine D et de fibre alimentaire dans l'asthme et pour répondre aux questions de savoir si la supplémentation en vitamine D ou les fibres alimentaires sera plus efficace dans le groupe carencé en vitamine D ou fibre alimentaire à haut risque.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur le niveau moléculaire du récepteur de la vitamine D pour expliquer le rôle de la vitamine D dans la prévention et le traitement de l'asthme.

Chapitre 5 : Bibliographie

A

Akdis, M., Verhagen, J., Taylor, A., Karamloo, F., Karagiannidis, C., Cramer, R., Thunberg, S., Deniz, G., Valenta, R., Fiebig, H., et al. (2004). Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J. Exp. Med.* *199*, 1567–1575.

Ali, N.S., and Nanji, K. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus* *9*.

Anand, S., and Mande, S.S. (2018). Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol* *9*.

B

Baris, S., Kiykim, A., Ozen, A., Tulunay, A., Karakoc-Aydiner, E., and Barlan, I.B. (2014). Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy* *69*, 246–253.

Bousquet, J., Jeffery, P.K., Busse, W.W., Johnson, M., and Vignola, A.M. (2000). Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *161*, 1720–1745.

C

Carr, T.F., Berdnikovs, S., Simon, H.-U., Bochner, B.S., and Rosenwasser, L.J. (2016). Eosinophilic bioactivities in severe asthma. *World Allergy Organization Journal* *9*, 21.

Comberiati, P., Di Cicco, M.E., D’Elios, S., and Peroni, D.G. (2017). How Much Asthma Is Atopic in Children? *Front Pediatr* *5*.

D

Denlinger, L.C., Phillips, B.R., Ramratnam, S., Ross, K., Bhakta, N.R., Cardet, J.C., Castro, M., Peters, S.P., Phipatanakul, W., Aujla, S., et al. (2017). Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *195*, 302–313.

Du, R., Litonjua, A.A., Tantisira, K.G., Lasky-Su, J., Sunyaev, S.R., Klanderman, B.J., Celedón, J.C., Avila, L., Soto-Quiros, M.E., and Weiss, S.T. (2012). Genome-wide association study reveals class I MHC-restricted T cell-associated molecule gene (CRTAM) variants interact with vitamin D levels to affect asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* *129*, 368–373, 373.e1-5.

Ducharme, F.M., Ni Chroinin, M., Greenstone, I., and Lasserson, T.J. (2010). Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* CD005535.

E

Elias, J.A., Zhu, Z., Chupp, G., and Homer, R.J. (1999). Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* *104*, 1001–1006.

Chapitre 5 : Bibliographie

F

Fahy, J.V. (2015). Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 15, 57–65.

Flood-Page, P., Menzies-Gow, A., Phipps, S., Ying, S., Wangoo, A., Ludwig, M.S., Barnes, N., Robinson, D., and Kay, A.B. (2003). Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 112, 1029–1036.

G

Galli, S.J., Tsai, M., and Piliponsky, A.M. (2008). The development of allergic inflammation. *Nature* 454, 445–454.

Gleich, G.J. (2000). Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 651–663.

Griffin, M.D., Xing, N., and Kumar, R. (2003). Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu. Rev. Nutr.* 23, 117–145.

H

Hall, S., and Agrawal, D.K. (2014). Key Mediators in the Immunopathogenesis of Allergic Asthma. *Int Immunopharmacol* 23, 316–329.

Hall, S.C., Fischer, K.D., and Agrawal, D.K. (2016). The Impact of Vitamin D on Asthmatic Human Airway Smooth Muscle. *Expert Review of Respiratory Medicine* 10, 127.

Halnes, I., Baines, K.J., Berthon, B.S., MacDonald-Wicks, L.K., Gibson, P.G., and Wood, L.G. (2017). Soluble Fibre Meal Challenge Reduces Airway Inflammation and Expression of GPR43 and GPR41 in Asthma. *Nutrients* 9.

Hauptmann, M., and Schaible, U.E. (2016). Linking microbiota and respiratory disease. *FEBS Lett.* 590, 3721–3738.

Herzog, R., and Cunningham-Rundles, S. (2011). PEDIATRIC ASTHMA: NATURAL HISTORY, ASSESSMENT AND TREATMENT. *Mt Sinai J Med* 78, 645–660.

Holgate, S.T. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat. Med.* 18, 673–683.

Holgate, S.T. (2008). Pathogenesis of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 38, 872–897.

Holgate, S.T., and Polosa, R. (2006). The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 368, 780–793.

Hosseini-nezhad, A., and Holick, M.F. (2013). Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 88, 720–755.

I

Ipci, K., Altintoprak, N., Muluk, N.B., Senturk, M., and Cingi, C. (2017). The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274, 617–626.

Chapitre 5 : Bibliographie

K

- Karimi, K., and Forsythe, P. (2013). Natural killer cells in asthma. *Front Immunol* 4, 159.
- Kay, A.B. (2001). Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 344, 30–37.
- Kay, A.B., Phipps, S., and Robinson, D.S. (2004). A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol.* 25, 477–482.
- Kelly, E.A., Esnault, S., Liu, L.Y., Evans, M.D., Johansson, M.W., Mathur, S., Mosher, D.F., Denlinger, L.C., and Jarjour, N.N. (2017). Mepolizumab Attenuates Airway Eosinophil Numbers, but Not Their Functional Phenotype, in Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 196, 1385–1395.
- King, D.E., Egan, B.M., Woolson, R.F., Mainous, A.G., Al-Solaiman, Y., and Jesri, A. (2007). Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch. Intern. Med.* 167, 502–506.
- Kraft, S., and Kinet, J.-P. (2007). New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 7, 365–378.

L

- Laffont, S., Blanquart, E., and Guéry, J.-C. (2018). Biais de sexe dans l'asthme allergique - Androgènes et cellules lymphoïdes innées de groupe 2. *Med Sci (Paris)* 34, 247–252.
- Lange, N.E., Litonjua, A., Hawrylowicz, C.M., and Weiss, S. (2009). Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 5, 693–702.
- Larché, M. (2007). Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest* 132, 1007–1014.
- Li, F., Peng, M., Jiang, L., Sun, Q., Zhang, K., Lian, F., Litonjua, A.A., Gao, J., and Gao, X. (2011). Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration* 81, 469–475.

Lisbonne, M., Diem, S., de Castro Keller, A., Lefort, J., Araujo, L.M., Hachem, P., Fourneau, J.-M., Sidobre, S., Kronenberg, M., Taniguchi, M., et al. (2003). Cutting edge: invariant V alpha 14 NKT cells are required for allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity in an experimental asthma model. *J. Immunol.* 171, 1637–1641.

M

- Main, C., Shepherd, J., Anderson, R., Rogers, G., Thompson-Coon, J., Liu, Z., Hartwell, D., Loveman, E., Green, C., Pitt, M., et al. (2008). Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. *Health Technol Assess* 12, 1–174, iii–iv.
- Marshall, J.S. (2004). Mast-cell responses to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 4, 787–799.
- McBrien, C.N., and Menzies-Gow, A. (2017). The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Frontiers in Medicine* 4.
- McGhee, J.R., and Fujihashi, K. (2012). Inside the mucosal immune system. *PLoS Biol.* 10, e1001397.

Chapitre 5 : Bibliographie

Million, M., Diallo, A., and Raoult, D. (2017). Gut microbiota and malnutrition. *Microb. Pathog.* *106*, 127–138.

Mirzakhani, H., Al-Garawi, A., Weiss, S.T., and Litonjua, A.A. (2015). Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy* *45*, 114–125.

Moore, W.C., Meyers, D.A., Wenzel, S.E., Teague, W.G., Li, H., Li, X., D'Agostino, R., Castro, M., Curran-Everett, D., Fitzpatrick, A.M., et al. (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *181*, 315–323.

N

Nair, P., Pizzichini, M.M.M., Kjarsgaard, M., Inman, M.D., Efthimiadis, A., Pizzichini, E., Hargreave, F.E., and O'Byrne, P.M. (2009). Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* *360*, 985–993.

Nakagome, K., and Nagata, M. (2018). Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. *Front Immunol* *9*.

Nelson, H.S., Weiss, S.T., Bleecker, E.R., Yancey, S.W., Dorinsky, P.M., and SMART Study Group (2006). The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* *129*, 15–26.

O

Ozkara, S., Keles, E., Ilhan, N., Gungor, H., Kaygusuz, I., and Alpay, H.C. (2012). The relationship between Th1/Th2 balance and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* *269*, 2519–2524.

P

Panzer, A.R., and Lynch, S.V. (2015). Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol* *27*, 373–380.

Papadopoulos, N.G., Arakawa, H., Carlsen, K.-H., Custovic, A., Gern, J., Lemanske, R., Le Souef, P., Makela, M., Roberts, G., Wong, G., et al. (2012). International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy* *67*, 976–997.

Pavord, I.D., Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E.R., Buhl, R., Keene, O.N., Ortega, H., and Chanez, P. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* *380*, 651–659.

Pichler, J., Gerstmayr, M., Szépfalusi, Z., Urbanek, R., Peterlik, M., and Willheim, M. (2002). 1 α ,25(OH)₂D₃ inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr. Res.* *52*, 12–18.

Ple, C., Barrier, M., Amniai, L., Marquillies, P., Bertout, J., Tsicopoulos, A., Walzer, T., Lassalle, P., and Duez, C. (2010). Natural killer cells accumulate in lung-draining lymph nodes and regulate airway eosinophilia in a murine model of asthma. *Scand. J. Immunol.* *72*, 118–127.

Price, D., Musgrave, S.D., Shepstone, L., Hillyer, E.V., Sims, E.J., Gilbert, R.F.T., Juniper, E.F., Ayres, J.G., Kemp, L., Blyth, A., et al. (2011). Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N. Engl. J. Med.* *364*, 1695–1707.

Chapitre 5 : Bibliographie

Price, D.B., Rigazio, A., Campbell, J.D., Bleecker, E.R., Corrigan, C.J., Thomas, M., Wenzel, S.E., Wilson, A.M., Small, M.B., Gopalan, G., et al. (2015). Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 3, 849–858.

Q

Qi, H., Egen, J.G., Huang, A.Y.C., and Germain, R.N. (2006). Extrafollicular activation of lymph node B cells by antigen-bearing dendritic cells. *Science* 312, 1672–1676.

Quirt, J., Hildebrand, K.J., Mazza, J., Noya, F., and Kim, H. (2018). Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 50.

S

Simpson, H.L., and Campbell, B.J. (2015). Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 42, 158–179.

T

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.

V

Varraso, R., Chiuve, S.E., Fung, T.T., Barr, R.G., Hu, F.B., Willett, W.C., and Camargo, C.A. (2015). Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men: prospective study. *BMJ* 350, h286.

Vasiliou, J.E., Lui, S., Walker, S.A., Chohan, V., Xystrakis, E., Bush, A., Hawrylowicz, C.M., Saglani, S., and Lloyd, C.M. (2014). Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease. *Allergy* 69, 1380–1389.

W

Walford, H.H., and Doherty, T.A. (2014). Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy* 7, 53–65.

X

Xu, D., Wang, Y., Chen, Z., Li, S., Cheng, Y., Zhang, L., and Zhao, L. (2016). Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0–14 years in Hangzhou: a cross-sectional survey. *Respir Res* 17.

Xystrakis, E., Kusumakar, S., Boswell, S., Peek, E., Urry, Z., Richards, D.F., Adikibi, T., Pridgeon, C., Dallman, M., Loke, T.-K., et al. (2006). Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J. Clin. Invest.* 116, 146–155.

Y

Yu, S., and Cantorna, M.T. (2008). The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 5207–5212.