



République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieure et de la recherche scientifique



Université de Tlemcen
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-BIOMOLIM

MEMOIRE

En vue de l'obtention du

Diplôme de master

En immunologie

Présenté par

DJEZIRI SAMIA

Thème

Effet de la vitamine D et des fibres alimentaires sur les éosinophiles sanguins au cours de l'asthme allergique chez l'enfant

Soutenu le 17 juillet 2021, devant le jury composé de :

Président	ARIBI Mourad	professeure	université de Tlemcen
Encadreur	Dr ELMEZOUAR Chahrazed	MAA	université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafaa	MCB	université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Résumé

Introduction : l'asthme allergique, la forme la plus courante d'asthme, présente des signes cliniques tels que l'inflammation chronique des voies respiratoires, le remodelage des voies respiratoires, l'hyperréactivité des voies respiratoires (AHR) et une concentration sérique élevée d'IgE spécifiques aux allergènes. Les patients asthmatiques allergiques sont caractérisés par une prédisposition T-helper (Th2) avec des niveaux élevés de cytokines Th2 liées à l'asthme, IL-4, IL-5 et IL-13.

Objectif : déterminer le nombre des éosinophiles sanguines chez les enfants asthmatiques avant et après supplémentation en vitamine D et les fibres alimentaires.

Matériel et méthodes : l'étude inclus 82 enfants asthmatiques d'âge scolaire de 5 ans à 18 ans suivis en consultation spécialisées au niveau du service de pédiatrie de l'EHS de Tlemcen. Déterminer le taux sanguin des cellules éosinophile à l'aide de la numération cellulaire, et l'analyse des résultats par imagerie cellulaire sur microscope inversé.

Résultats : la supplémentation par la vitamine D et les fibres alimentaires influence le nombre d'éosinophiles circulant dans le sang en réduisant leur nombre. Cela signifie que la vitamine D et les fibres alimentaires ont un rôle bénéfique dans la réduction du nombre d'éosinophiles sanguines chez les enfants asthmatiques.

Conclusion : l'asthme est étroitement lié aux cellules éosinophiles, qui sont abondantes dans le sang et exacerbent l'inflammation. La vitamine D et des fibres alimentaires présenter un effet thérapeutique sur le contrôle de l'asthme de l'enfant.

Abstract

Introduction : Allergic asthma, the most common form of asthma, exhibits clinical signs such as chronic airway inflammation, airway remodeling, airway hyperresponsiveness (AHR), and elevated serum concentration IgE specific to allergens. Allergic asthma patients are characterized by a T-helper (Th2) predisposition with elevated levels of asthma-related Th2 cytokines, IL-4, IL-5 and IL-13.

Objective : to determine the number of blood eosinophils in asthmatic children before and after vitamin D supplementation and dietary fiber.

Materials and methods: the study included 82 asthmatic children of school age from 5 to 18 years of age followed in specialist consultations at the pediatric department of the EHS in Tlemcen. Determine the blood level of eosinophil cells using the cell count, and analyze the results by cell imaging under an inverted microscope.

Results: Supplementation with vitamin D and dietary fiber influences the number of eosinophils circulating in the blood by reducing their number. This means that vitamin D and dietary fiber have a beneficial role in reducing the number of eosinophils in the blood in children with asthma.

Conclusion : Asthma is closely linked to eosinophils, which are abundant in the blood and exacerbate inflammation. Vitamin D and dietary fiber show a therapeutic effect in controlling asthma in children.

ملخص

مقدمة: الربو التحسسي، وهو أكثر أشكال الربو شيوعاً، يُظهر علامات سريرية مثل التهاب مجري الهواء المزمن، واعدة تشكيل مجري الهواء، وفرط استجابة مجري الهواء، وارتفاع تركيز مصل الخاص بمسببات الحساسية. يتميز مرضي الربو التحسسي باستعداد الخلايا التائية 2 مع مستويات مرتفعة من السيتوكينات المرتبطة بالربو: انترلوكين-(5,4,13).

الهدف: تحديد عدد الحمضيات في الدم لدى الأطفال المصابين بالربو قبل وبعد تناول مكملات فيتامين (د) والألياف الغذائية.

المواد والطرق: اشتملت الدراسة على 82 طفلاً مصاباً بالربو في سن المدرسة تتراوح أعمارهم بين 5 و18 عامًا تم اتباعهم في الاستشارات المتخصصة في قسم طب الأطفال التابع لجمعية الصحة والسلامة المهنية في تلمسان. تحديد مستوى خلايا الحمضيات في الدم باستخدام تعداد الخلايا، وتحليل النتائج عن طريق التصوير الخلوي تحت مجهر مقلوب.

النتائج: مكملات فيتامين د والألياف الغذائية تؤثر على عدد الحمضيات المنتشرة في الدم عن طريق تقليل عددها. وهذا يعني أن لفيتامين د والألياف الغذائية دور مفيد في تقليل عدد الحمضيات في الدم لدى الأطفال المصابين بالربو.

استنتاج: الربو مرتبط ارتباطاً وثيقاً بالبيوزينات، وهي وفيرة في الدم وتؤدي إلى تفاقم الالتهاب. يُظهر فيتامين د والألياف الغذائية تأثيراً علاجياً في السيطرة على الربو عند الأطفال.

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**.

A dieu avant tout, par la grâce duquel s'accomplissent les bonnes actions, mille mercis et louages pour la force et la volonté et la patience, la santé qu'il m'a donnée pour accomplir mon travail.

Mes sincères remerciements pour mon encadreur **Dr Chahrazed EL MEZOUAR**, pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, et surtout ses précieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Ma sincère gratitude à tous mes amis qui m'ont aidé et soutenu dans l'accomplissement de cet humble travail

Mes remerciements s'adressent également à l'ingénieur de laboratoire de biologie moléculaire appliquée et immunologie madame **Rabiah MESSALI** pour se tenir à nos côtés et pour son soutien continu.

Ainsi qu'à toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire et à la réussite de cette année.

Je dédie ce travail :

A ma très chère mère, A mon très cher père

J'adresse avant tout, toute mon affection aux êtres les plus chers au monde, mes parents, qui m'ont tant aimé, tant encouragé, et qui, avec leur grand cœur ont toujours été à mes côtés.

Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

A mes beaux-parents, pour leur soutien et encouragement.

A ma chère sœur et frère

A ma grande mère et mon grand père

A toute ma belle-famille

A tous mes amis

DJEZIRI SAMIA

Tables des matières

Résumé	i
Abstracts	ii
ملخص	iii
Avant-propos	iv
Tables des matières	vi
Listes des figures et tableaux	vii
Listes des abréviations	ix
Introduction	1
1 Chapitre 1 : revue de littérature	2
1.1 Généralité sur l'asthme	2
1.1.1 Définition de l'asthme	2
1.1.2 Histoire naturelle de l'asthme	2
1.1.3 Epidémiologie	3
1.1.4 Diagnostique	3
1.1.4.1 Télé thoracique	3
1.1.4.2 Signes et symptômes de l'asthme	3
1.1.4.3 Bilan allergologique	4
1.1.4.4 DEP et EFR	4
1.1.5 Etiologie	5
1.1.5.1 Facteurs environnementaux	5
1.1.5.2 Facteur d'accueil	6
1.1.5.3 Facteurs prénataux	7
1.1.5.4 Facteurs postnataux	7
1.1.6 Traitement	7
1.1.6.1 Le traitement de fond	7
1.1.6.2 L'acétaminophène et l'asthme chez l'enfant	9
1.1.6.3 Thérapie biologique	9
1.1.7 Les phénotypes de l'asthme chez les enfants	12
1.1.7.1 Respiration sifflante précoce transitoire	12
1.1.7.2 Respiration sifflante non atopique	12
1.1.7.3 Respiration sifflante à médiation IgE	12
1.1.8 Evaluation de contrôle de l'asthme	12
1.1.8.1 L'asthme intermittent	12
1.1.8.2 L'asthme persistant	12

Tables des matières

1.2	Asthme et vitamines D.....	13
1.2.1	Définition de la vitamine D.....	13
1.2.2	Association entre la Vitamine D et l’asthme	13
1.3	Fibres alimentaires et asthme.....	14
1.3.1	Les fibres alimentaires	14
1.3.2	Rôle des fibres alimentaire dans l’asthme	14
1.4	Eosinophiles dans la pathogénèse de l’asthme	15
1.4.1	Physiopathologies de l’asthme.....	15
1.4.2	Éosinophile et asthme.....	18
1.4.3	Recrutements éosinophiles dans le poumon	20
1.4.4	Inflammation éosinophile dans le poumon	21
1.4.5	Eosinophile et remodelage.....	22
	Chapitre 2 : résultats	24
	Chapitre 3 : discussion	25
	Chapitre 4 : conclusion	27
	Chapitre 5 : Les référence bibliographie	28

Listes des figures

Figure 1: réponse des médecins indiquant s'ils utilisent la spirométrie ou un débitmètre de pointe pour le diagnostic de l'asthme	4
Figure 2: mécanisme d'action du mépolizumab	9
Figure 3: médicaments biologiques dans le traitement de l'asthme	11
Figure 4: cascade de l'asthme inflammatoire allergique et non allergique.....	16
Figure 5: structure d'éosinophile.....	18
Figure 6: éosinophile dans inflammation des voies respiratoires	19
Figure 7: recrutement éosinophile vers les poumons.....	20
Figure 8: mécanismes par lesquels les éosinophiles peuvent contribuer à l'hyperréactivité des voies respiratoires, au remodelage des voies respiratoires et à la modulation de la réponse immunitaire	23

Listes des tableaux

Tableau 1: cellules inflammatoires dans les voies respiratoires asthmatiques	17
--	----

Liste des abréviations

A

AGCC : les acides gras à chaîne courte

C

CSI : corticostéroïde inhalé

CD4+ : cluster de différenciation

CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité

D

DEP : débit expiratoire de pointe

E

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

F

FeNO : l'oxyde nitrique expiré fractionné

G

GINA : global initiative for asthma (l'initiative mondiale pour l'asthme)

H

HLA : les antigènes des leucocytes humains

I

IL : interleukine

IgE : Immunoglobuline

INF- γ : l'interféron gamma

O

OMS : Organisation mondiale de la santé

S

SNP : polymorphismes nucléotidiques simples

T

TGF- β : le facteur de croissance transforme beta

TNF : le facteur de nécrose tumorale

V

VRS : le virus respiratoire syncytial

VEGF : le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Introduction

Introduction

L'asthme allergique est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires qui produit une dyspnée, une hyperréactivité des voies respiratoires, une respiration sifflante et une toux en réponse aux allergènes. (Mukherjee et Zhang 2011)

Les cellules T auxiliaires (Th2) stimulent la réponse immunitaire dans l'asthme allergique de l'enfance, car une production plus élevée de cytokines Th2 telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 est notée chez les personnes allergiques, combinée à une régulation négative des cytokines Th1 (IL-2 et INF- γ). Après exposition à certains allergènes, la quantité d'éosinophiles chez les patients atteints d'asthme allergique infantile augmente. (De Groot, ten Brinke, et Bel 2015)

L'inflammation chronique causée par les éosinophiles entraîne des dommages continus aux voies respiratoires. La dégranulation des éosinophiles et la libération de leurs protéines vénéneuses sont responsables de la lésion bronchique. (Bakakos, Loukides, et Bakakos 2019)

L'insuffisance en vitamine D a été liée à un risque accru d'infections respiratoires et d'asthme, selon de nouvelles recherches épidémiologiques. (Shen et al. 2018). Il existe de nombreuses preuves que la vitamine D agit sur les cellules des systèmes immunitaires innés et adaptatifs, ainsi que sur les cellules structurelles des voies respiratoires, une carence provoquant une inflammation et un complément réduisant ces effets. (Hall et Agrawal 2017)

D'autres découvertes moléculaires récentes indiquent diverses voies probables par lesquelles la vitamine D peut réguler l'asthme, y compris ses effets sur l'immunité innée, l'immunité adaptative, les cellules T régulatrices, l'amélioration de la réponse au traitement aux corticostéroïdes et la diminution du remodelage des voies respiratoires. (Andújar-Espinosa et al. 2021)

Il a été démontré que les fibres alimentaires renforcent le système immunitaire et leur carence favorise le développement d'un certain nombre de maladies immunologiques, telles que les allergies et l'asthme. Nous avons découvert que manger plus de fibres alimentaires était lié à moins de symptômes d'asthme et à sa meilleure gestion (Andrianasolo et al. 2019)

Chapitre 1 : revue de littérature

1 Chapitre 1 : revue de littérature

1.1 Généralité sur l'asthme

1.1.1 Définition de l'asthme

Selon la Global Initiative for Asthma (GINA) « asthme maladie hétérogène, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires. Elle est définie par les antécédents de symptômes respiratoires tels que respiration sifflante, essoufflement, oppression thoracique et toux qui varient dans le temps et en intensité, ainsi qu'une limitation variable du débit d'air expiratoire. La limitation du débit d'air peut devenir persistant par la suite ». (Gina 2020)

L'asthme est une maladie chronique dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre et qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante. Lors d'une crise d'asthme, la paroi des bronches gonfle, ce qui entraîne un rétrécissement de leur calibre et réduit le débit de l'air inspiré et expiré. (OMS 2021)

L'asthme c'est un trouble inflammatoire chronique des voies respiratoires où plusieurs Cellules y sont impliquées, monocytes et éosinophiles selon le rapport consensus international sur le diagnostic et le traitement de l'asthme. L'asthme est la plus fréquente maladie chronique chez l'enfant. (Asher & Pearce, 2014)

1.1.2 Histoire naturelle de l'asthme

L'asthme reste l'une des maladies chroniques les plus courantes chez les enfants et les adultes dans le monde. Malgré les progrès réalisés dans notre compréhension des processus et des thérapies de l'asthme, nous devons encore en apprendre davantage sur l'histoire naturelle de la maladie. (Chanez et Humbert 2014). Des enquêtes longitudinales sur l'histoire naturelle de l'asthme infantile persistant ont montré que la période entre la naissance et l'âge de 6 ans est une fenêtre significative pour le développement d'une restriction du débit d'air. Au début de la petite enfance, des altérations structurelles des voies respiratoires ont été identifiées. Malgré l'existence d'une restriction réversible du débit d'air, l'inflammation éosinophile et l'épaississement de la membrane basale réticulaire ne sont pas encore apparents chez les bébés. Les deux sont évidents chez les enfants atteints de respiration sifflante chronique sévère à l'âge de trois ans. Une augmentation de l'angiogenèse, de l'excrétion épithéliale et de la masse musculaire lisse des voies respiratoires a également été rapportée. L'hyperréactivité bronchique peut commencer dès l'âge de 6 ans et durer tout au long de l'âge adulte, et la bronchoconstriction, indépendamment de l'inflammation des voies

Chapitre 1 : revue de littérature

respiratoires, peut provoquer un remodelage des voies respiratoires. Des exacerbations sévère et récurrentes de respiration sifflante chez les enfants et les adultes ont également été liées au remodelage des voies respiratoires et à des pertes progressives de la fonction pulmonaire.(Anderson et Jackson 2017)

1.1.3 Epidémiologie

Bien qu'il existe peu de données épidémiologiques relativement anciennes, la prévalence de l'asthme en Algérie est mal connue. Selon une étude épidémiologique menée en Algérie en 1985, l'asthme avait une incidence médiane de 1,34%, était plus répandu chez les hommes de moins de 20 ans et 40% des patients avaient des antécédents familiaux d'asthme. Selon une étude réalisée en 2009 dans les pays d'Afrique du Nord que sont l'Algérie, le Maroc et la Tunisie, la prévalence de l'asthme était de 3,45% en Algérie. Bien que les taux de prévalence pour les deux sexes soient égaux, ils étaient les plus élevés chez les enfants de moins de 16 ans et les personnes âgées de plus de 54 ans. .(Gogtay, Laouar, et Gaur 2019).

Selon les estimations de l'OMS, l'asthme a touché environ 262 millions de personnes en 2019 et provoqué 461 000 décès (OMS 2021). L'augmentation continue de la prévalence de l'asthme (plus de 400 millions de cas d'ici 2020) suggère que les facteurs de risque peuvent jouer un rôle.(Chanez et Humbert 2014). . Selon les données épidémiologistes mondiales, il y aura environ 161 millions de cas d'asthme prévalant à vie d'ici 2023, soit une augmentation de 17% au cours des dix prochaines années.(Gogtay, Laouar, et Gaur 2019)

1.1.4 Diagnostique

1.1.4.1 Télé thoracique

Une radiographie pulmonaire devrait être effectuée pour exclure la pneumonie chez les enfants autochtones ayant des antécédents de pneumonie récurrente ou de signes et symptômes atypiques (p. Ex. Toux productive chronique, crépitations localisées persistantes ou hippocratisme numérique).(Kovesi, Giles, et Pasterkamp 2012)

1.1.4.2 Signes et symptômes de l'asthme

Une respiration sifflante, une toux, une oppression thoracique et une dyspnée récurrente sont des symptômes d'asthme courants, les symptômes nocturnes et matinaux devenant plus fréquents, ce qui réduit la qualité de vie. Les symptômes de l'asthme peuvent apparaître tôt dans l'enfance, environ un tiers des enfants ayant une respiration sifflante au cours de leurs trois premières années de vie. (Van Aalderen, 2012)

Chapitre 1 : revue de littérature

1.1.4.3 Bilan allergologique

60% des nourrissons asthmatiques de moins de 18 mois souffrent d'allergies. Les adolescents ont un taux de prévalence plus élevé de plus de 80%. En conséquence, des tests allergologiques sont nécessaires chez tous les patients asthmatiques âgés de plus de 3 ans. Comme pour les tests cutanés, la présence d'IgE sériques spécifiques de l'allergène révèle simplement une sensibilisation à l'allergène et doit être interprétée en fonction de la cohérence avec les symptômes après exposition. Le taux total d'IgE dans le sang est un biomarqueur de l'asthme mais non d'allergie, il ne fait pas la distinction entre les patients allergiques et non allergiques. La quantité d'IgE totale change chez le même patient au fil du temps, mais aussi d'un patient à l'autre, en fonction de l'âge, de la gravité de la maladie, des médicaments et de la gestion des symptômes d'asthme. La présence d'IgE particulière en association avec des symptômes cliniques liés à l'allergie valide le diagnostic. (Garcia et al., 2017)

1.1.4.4 DEP et EFR

En Algérie, le débitmètre de pointe et le spiromètre sont largement utilisés pour évaluer la fonction pulmonaire chez les patients asthmatiques. Le volume expiratoire forcé en une seconde, la puissance vitale forcée et le volume courant sont tous mesurés avec un spiromètre. Presque tous les médecins en Algérie exhortent leurs patients à utiliser un débitmètre de pointe à domicile pour suivre régulièrement leur capacité pulmonaire. La spirométrie a été utilisée par environ 76 % des médecins en Algérie pour diagnostiquer l'asthme [Figure 1a]. Environ 70% des médecins ont utilisé le débitmètre de pointe pour le Diagnostic et 93% des médecins l'ont utilisé pour le contrôle de l'asthme [Figure 1]. B (Gogtay, Laouar, et Gaur 2019)

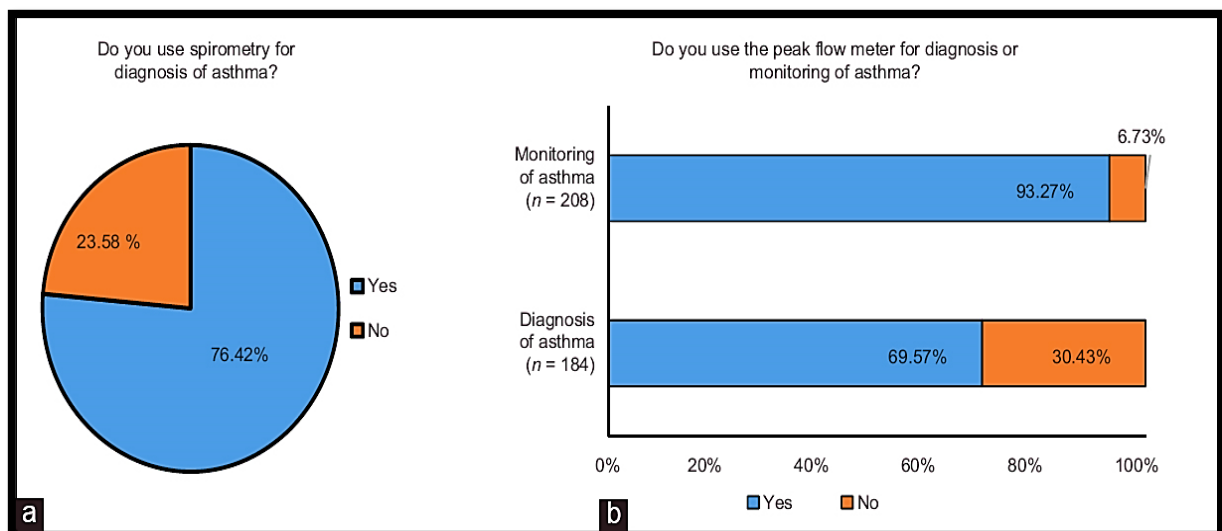


Figure 1: réponse des médecins indiquant s'ils utilisent la spirométrie ou un débitmètre de pointe pour le diagnostic de l'asthme (Gogtay, Laouar, et Gaur 2019)

Chapitre 1 : revue de littérature

Le diagnostic de l'asthme se fait par des antécédents médicaux et un examen physique approfondi. La documentation sur la qualité, la fréquence et la gravité des symptômes et des exacerbations peut être incluse. Lorsqu'il s'agit d'évaluer les caractéristiques et les comorbidités de l'asthme, un examen physique détaillé peut être très utile. (Carr & Kraft, 2017)

La mesure d'évaluation respiratoire pédiatrique (PRAM) a été développée pour évaluer la gravité de l'asthme aigu d'un patient en utilisant un mélange de contractions musculaires scalènes, de rétractions suprasternales, de sifflements respiratoires, de consommation d'air et de saturation en oxygène chez les patients pédiatriques. (Quirt et al. 2018)

L'utilisation de biomarqueurs inflammatoires, tels que le FeNO et la numération des éosinophiles des expectorations, pour un diagnostic précis de l'asthme a été illustrée dans les récentes recommandations du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) du Royaume-Uni pour le diagnostic de l'asthme. (Holgate et al. 2015)

1.1.5 **Etiologie**

Les causes de l'asthme comprennent les stimuli allergiques (p. Ex., Acariens, résidus de cafard, squames animales, moisissures et pollen) et non allergiques (p. Ex., Infections virales, exposition à la fumée de cigarette, air froid et exercice), qui déclenchent une réaction en chaîne qui entraîne une inflammation persistante des voies respiratoires. (Quirt et al. 2018)

1.1.5.1 **Facteurs environnementaux**

Allergènes environnementaux

Les enfants qui sont exposés aux aéroallergènes tôt dans la vie sont plus susceptibles de développer un asthme chronique plus tard dans la vie que leurs pairs non sensibilisés. La rhinite allergique saisonnière et l'exposition aux allergènes à l'intérieur sont toutes deux liées à la croissance, à l'incidence et à la morbidité de l'asthme. Le lien entre l'asthme et l'exposition aux acariens est particulièrement fort, avec plus de la moitié des enfants asthmatiques, contre, 20% des enfants sans asthme et sensibilisés aux acariens. (Ferrante et La Grutta 2018)

La pollution de l'air

La pollution de l'air intérieur et extérieur, qui a augmenté parallèlement à l'urbanisation et à la croissance démographique, contribue largement au développement et à l'exacerbation de l'asthme, en particulier dans les pays développés. Le dioxyde d'azote, l'ammoniac, les composés organiques volatils, les particules et les émissions atmosphériques liées à la circulation, qui comprennent tous les contaminants d'échappement des véhicules à moteur frais et les débris associés à la non-combustion, sont tous deux des polluants liés à l'asthme. Ces contaminants provoquent un stress oxydatif et des lésions épithéliales, qui peuvent

Chapitre 1 : revue de littérature

provoquer ou aggraver une inflammation des voies respiratoires tout en diminuant l'activité inhibitrice de T régulateur. (Holgate et al. 2015)

Infection virale

Les infections virales infantiles, en particulier les rhinovirus et le VRS, sont liées au développement de l'asthme et sont la principale cause d'exacerbations de l'asthme. Le VRS est une cause majeure de bronchiolite chez les enfants de moins d'un an, ainsi qu'un marqueur indépendant de la respiration sifflante chronique et de l'asthme chez les enfants. (Holgate et al., 2015). Outre les origines virales, plusieurs études ont montré que les infections bactériennes atypiques, telles que *Mycoplasma pneumonia* et *Chlamydia pneumonia*, peuvent jouer un rôle dans l'induction et l'exacerbation de l'asthme (Ferrante & La Grutta, 2018)

Fumée de tabac

La fumée de tabac, qui est composée d'une combinaison complexe de plusieurs composés organiques volatils et de dioxyde d'azote, est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'asthme, et elle agit en partie en améliorant les réponses de type T2. (Holgate et al. 2015)

Exposition microbienne

L'incidence élevée de l'asthme chez les enfants a été attribuée à une réduction de la sensibilité microbienne depuis l'enfance en raison d'une meilleure hygiène et de l'augmentation des taux de vaccination. Etant donné que le système immunitaire est sous-stimulé chez les enfants vivant dans un monde moderne avec une faible charge microbienne naturelle, ils sont plus susceptibles de développer des maladies allergiques. (Ferrante et La Grutta 2018)

1.1.5.2 **Facteur d'accueil**

Facteurs Génétique et épigénétique

Bien que le rôle précis de la génétique dans l'asthme reste à déterminer, un nombre important de marqueurs génétiques qui sont constamment liés à l'asthme et à l'inflammation des voies respiratoires ont été établis. Différents polymorphismes du locus 17q21, en particulier, se sont avérés être liés à l'asthme. Même si son travail est inconnu, il est considéré comme l'un des locus les plus puissants pour l'asthme. Les allèles de risque de certains polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans ce locus étaient liés à une augmentation du nombre de cellules CD4 + et d'éosinophiles dans les biopsies de la paroi des voies respiratoires asthmatiques, ce qui implique que ces gènes sont impliqués dans la voie Th2 dans l'asthme. Au lieu 16q12, un nouveau locus lié à l'apparition de l'asthme a été découvert. Une nouvelle

Chapitre 1 : revue de littérature

recherche a découvert de nouvelles causes génétiques qui pourraient expliquer les symptômes d'asthme spécifiques au sexe chez les enfants.(Ferrante et La Grutta 2018)

Atopie

La recherche épidémiologique a révélé une étroite corrélation entre l'asthme et l'atopie. En effet, l'atopie dans la famille est l'un des facteurs de risque les plus importants pour le développement de l'asthme. (Ferrante et La Grutta 2018)

Obésité

L'obésité infantile est fortement liée à la survenue et à la gravité de l'asthme, et l'obésité maternelle et un gain de poids gestationnel élevé sont liés à un risque accru d'asthme infantile, en particulier chez les mères qui ne sont pas asthmatiques (Holgate et al., 2015).

Stress

Les effets du stress sur la programmation foétale de la respiration sifflante de l'enfant et la progression de la maladie atopique continuent de piquer l'intérêt, mais il est également essentiel de se rappeler que le cycle postnatal est crucial pour les futurs programmes de santé. le stress de la petite enfance joue un rôle dans le développement de l'asthme à l'âge adulte.(Szeffler 2014)

1.1.5.3 Facteurs prénataux

Le tabagisme maternel, l'utilisation d'antibiotiques et l'accouchement par césarienne sont tous des facteurs de risque prénataux liés au développement précoce de l'asthme. En termes d'alimentation et de nutrition prénatales, des niveaux prénataux plus élevés de vitamine E et de zinc, ainsi qu'un apport prénatal plus élevé de poisson ou d'huile de poisson, ont été Associés à un risque plus faible de respiration sifflante chez les jeunes enfants. (Quirt et al., 2018)

1.1.5.4 Facteurs postnataux

La présence d'endotoxines et d'allergènes à la maison, les infections virales et bactériennes, la pollution de l'air, l'utilisation d'antibiotiques, l'exposition au paracétamol et l'obésité sont tous des facteurs de risque postnataux. (Ferrante et La Grutta 2018)

1.1.6 Traitement

1.1.6.1 Le traitement de fond

Chapitre 1 : revue de littérature

Les stéroïdes en aérosol contre l'asthme

Un traitement régulier avec des stéroïdes en aérosol est la pierre angulaire de la thérapie médicale. Tous les stéroïdes en aérosol semblent fonctionner de la même manière. Pour que la fluticasone, le budésonide et la béclométhasone-HFA soient efficaces, ils doivent être administrés deux fois par jour. (Kovesi, Giles, et Pasterkamp 2012). Il a été démontré que l'administration régulière de CSI minimise les symptômes et les exacerbations, ainsi que l'amélioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie globale. (Quirt et al., 2018)

L'antagoniste des récepteurs des leucotriènes (LTRA)

Le montélukast administré par voie orale, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, qui inhibe leur production, commence à fonctionner dès le premier jour et atteint son apogée trois semaines plus tard. (Kovesi, Giles, et Pasterkamp 2012)

La théophylline

La théophylline est un bronchodilatateur anti-inflammatoire. (Quirt et al. 2018). La théophylline n'est pas indiquée comme traitement de première intention chez les enfants asthmatiques en raison d'un manque de données justificatives suffisantes, d'une éventuelle toxicité et de la nécessité d'une surveillance fréquente. (Huffaker et Phipatanakul 2015). Elle est indiquée seulement dans les crises d'asthme sévères ne répondant pas aux bronchodilatateurs.

Les bronchodilatateurs de courte durée d'action (SABA)

Les bronchodilatateurs bêta2-agonistes à courte durée d'action, tels que le salbutamol, doivent être utilisés par tous les enfants asthmatiques. Ils agissent rapidement en moins de 15 minutes et durent de deux à six heures, et sont utilisés au besoin en cas de toux ou de gêne respiratoire. En cas de rhume, deux inhalations quatre fois par jour pendant de brèves périodes peuvent maintenir les voies respiratoires ouvertes. (Kovesi, Giles, et Pasterkamp 2012)

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action (BALA)

Le formotérol, qui commence à fonctionner en 15 minutes ou moins, et le salmétérol, qui commence à agir en 30 minutes, sont les deux bêta2-agonistes à action prolongée. Ils agissent pendant 12 heures en association avec les corticostéroïdes en aérosol indiqués chez les enfants ayant un asthme persistant, modéré ou grave, leur utilisation peut soulager les symptômes, améliorer la fonction pulmonaire et réduire la fréquence des exacerbations de l'asthme. (Kovesi, Giles, et Pasterkamp 2012)

Chapitre 1 : revue de littérature

1.1.6.2 L'acétaminophène et l'asthme chez l'enfant

Chez les enfants, l'acétaminophène est le traitement antipyrétique et analgésique en vente libre le plus souvent utilisé. Son mécanisme d'action est inconnu, mais on pense qu'il est similaire à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens en supprimant l'activité de la cyclooxygénase. Cette inhibition abaisse le thermostat hypothalamique pour réduire la fièvre et active les voies sérotonergiques inhibitrices descendantes pour induire une analgésie, ce qui réduit la quantité de prostaglandines E2. Bien que l'acétaminophène soit un analgésique moins efficace que les anti-inflammatoires non stéroïdiens³, il est fréquemment choisi car il est plus toléré et présente un profil de sécurité supérieur (absence de saignement lié aux antiagrégants plaquettaires et inconfort gastro-intestinal). (Sakulchit & Frcpc, 2017)

1.1.6.3 Thérapie biologique

L'omalizumab est un anticorps monoclonal qui se lie aux IgE et est le seul médicament biologique contre l'asthme qui a été homologué à ce jour. Les IgE jouent un rôle clé dans la pathogenèse des réactions allergiques, il réduit les réponses de la phase précoce et tardive des patients asthmatiques aux allergènes inhalés. (de Groot, ten Brinke, et Bel 2015). Chez les enfants asthmatiques, l'omalizumab réduit le nombre d'exacerbations d'asthme, de visites aux urgences et d'hospitalisations, ainsi que le besoin de médicaments de secours et de stéroïdes. (Huffaker et Phipatanakul 2015)

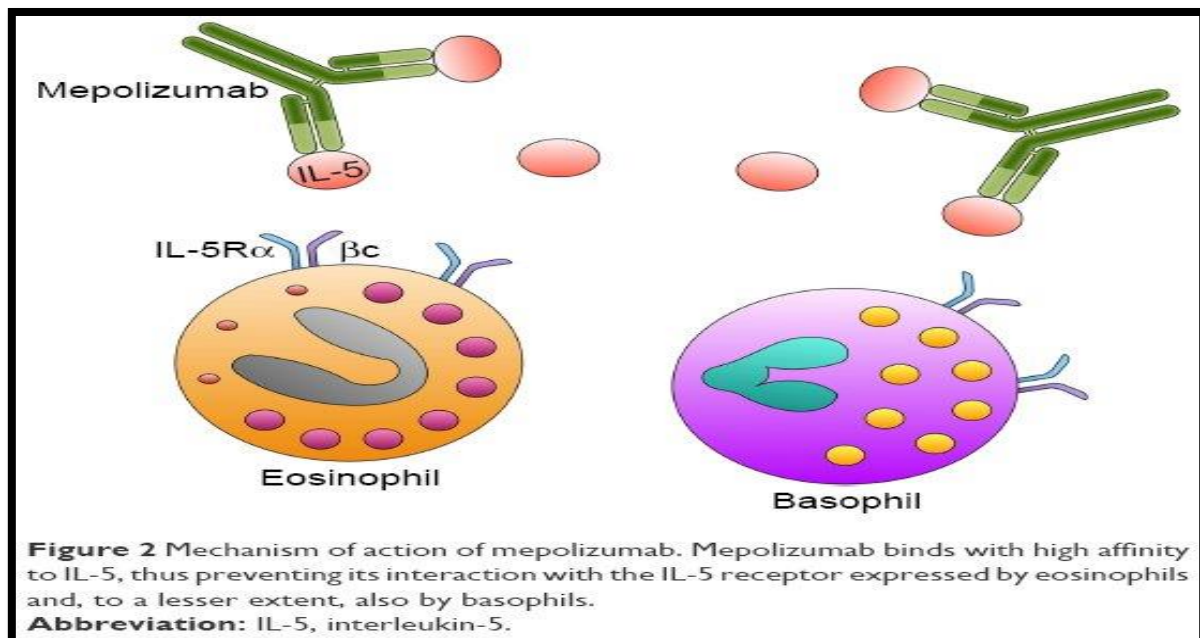


Figure 2: mécanisme d'action du mépolizumab (C. Pelaia et al. 2017)

Chapitre 1 : revue de littérature

Anticorps ciblés contre l'IL-5

Le mépolizumab (SB-240563) est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 / k qui se lie à l'IL-5 avec une haute affinité, l'empêchant d'interagir avec l'IL-5R (figure 2). Avec la ligature de l'IL-5 à l'IL-5R, le mépolizumab se lie préférentiellement à la chaîne α de l'IL-5.(C. Pelaia et al. 2017). Le traitement par SB-240563 arrête la maturation des éosinophiles dans la moelle osseuse et diminue la quantité de progéniteurs d'éosinophiles dans la muqueuse bronchique.(Trivedi et Lloyd 2007).

Les patients souffrant d'asthme à éosinophiles non contrôlé ont également reçu du Reslizumab, un anticorps monoclonal humanisé IgG4 contre l'IL-5.

Le benralizumab est un anticorps monoclonal afucosylé humanisé testé dans des études de phase II contre l'IL-5R sur les éosinophiles.(Walford et Doherty 2014)

Anticorps ciblés contre IL-13

Le lebrikizumab et le tralokinumab sont de puissants inhibiteurs de la fonction de l'IL-13 qui ont été des anticorps IgG4 monoclonaux humanisés.

Pitrakinra, une version recombinante de l'IL-4, et dupilumab, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'IL-4, ont démontré des résultats plus prometteurs que les thérapies qui suppriment à la fois l'IL-4 et l'IL-13. (De Groot, ten Brinke, et Bel 2015)

L'anrukinzumab, un anticorps monoclonal humanisé spécifique de l'IL-13, a significativement supprimé les réponses tardives dans l'asthme atopique modéré, induites par les allergènes dans les 14 jours (mais pas à 35 jours) administré par voie sous-cutanée ; cela est montré dans une étude clinique de phase II (deux doses de 2 mg par kg, à 1 semaine d'intervalle)(G. Pelaia, Vatrella, et Maselli 2012)

Anticorps ciblés contre IL-4

Des recherches animales et des essais de phase I / II ont été menés sur l'anticorps monoclonal humanisé IL-4 pascolizumab.

Altrakincept, un antagoniste humain recombinant de l'IL-4R, réduit l'infiltration éosinophile des voies respiratoires et l'hypersécrétion de mucus chez un modèle murin lorsqu'il est administré lors d'expositions à des allergènes. Une seule inhalation du médicament a amélioré la fonction pulmonaire et les symptômes d'asthme dans une expérience de phase I / II.(Walford et Doherty 2014)

Chapitre 1 : revue de littérature

Drug	Mechanism of action	Effects	Development*
Omalizumab	Binds free IgE	Reduces exacerbations, improves symptoms and quality of life	FDA- and EMA-approved
Mepolizumab	Blocks IL-5	Decreases the number of eosinophils and frequency of exacerbations, as well as prednisone consumption	Phase II/III
Reslizumab	Blocks IL-5	Decreases the number of sputum eosinophils and enhances FEV1	Phase II
Benralizumab	Inhibits binding of IL-5 to IL-5Ra	Depletes the number of peripheral blood eosinophils	Phase I/II
Pascolizumab	Blocks IL-4	No significant clinical efficacy	Phase II
Altrakinecept	Soluble IL-4R	No significant clinical efficacy	Phase II
Pitrakinra	Inhibits binding of IL-4 and/or IL-13 to IL-4Ra	May prevent a decrease in FEV1 after allergen challenge	Phase II
Tralokinumab	Blocks IL-13	Reduces airway eosinophilia	Phase I/II
Anrukinzumab	Blocks IL-13	Inhibits allergen-induced late-phase asthmatic responses	Phase II
Lebrikizumab	Blocks IL-13	Enhances FEV1 in patients with high serum levels of periostin	Phase II
MEDI-528	Blocks IL-9	Reduces airway inflammation and hyper-responsiveness in mice	Phase II
MT203	Blocks GM-CSF	Decreases survival and activation of eosinophils	Phase II
Secukinumab	Blocks IL-17	Data not yet available	Phase II; NCT01478360
Golimumab	Blocks TNF α	May increase the risk of infections and malignancies	Suspended
Infliximab	Blocks TNF α	Reduces PEF oscillations and asthma exacerbations	Phase II
Etanercept	Soluble TNF α receptor	Conflicting data; see main text	Phase II

*Unless given in the table, details of ClinicalTrials.gov identifiers or publications are given in the main text. EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IgE, immunoglobulin E; IL-4, interleukin-4; IL-4Ra, IL-4 receptor- α ; PEF, peak expiratory flow; TNF α , tumour necrosis factor- α .

Figure 3: médicaments biologiques dans le traitement de l'asthme (G. Pelaia, Vatrella, et Maselli 2012)

Chapitre 1 : revue de littérature

1.1.7 Les phénotypes de l'asthme chez les enfants

Il existe trois formes de respiration sifflante chez les enfants asthmatiques : une respiration sifflante précoce transitoire, une respiration sifflante non atopique ; et une respiration sifflante à médiation IgE (atopique)z

1.1.7.1 Respiration sifflante précoce transitoire

Le phénotype de la respiration sifflante transitoire est lié à des symptômes qui ne durent que 3 à 5 ans et n'est pas lié à des antécédents familiaux d'asthme ou de sensibilisation allergique. Une fonction pulmonaire réduite identifiée avant l'apparition d'une maladie respiratoire, le tabagisme de la mère pendant la grossesse et l'exposition à d'autres frères et sœurs ou à des enfants dans les garderies sont tous des facteurs de risque de ce phénotype.

1.1.7.2 Respiration sifflante non atopique

Le phénotype de respiration sifflante non atopique fait référence aux enfants qui ont des épisodes de respiration sifflante qui ne sont pas causés par une atopie ou une sensibilisation allergique. La respiration sifflante est liée à une infection respiratoire virale au cours des trois premières années de vie [en particulier avec le (RSV)].

1.1.7.3 Respiration sifflante à médiation IgE

La respiration sifflante à médiation IgE (atopique) est caractérisée par une respiration sifflante chronique associée à une atopie, une sensibilisation allergique précoce, une perte considérable de la fonction pulmonaire au cours des premières années de la vie et une hyperréactivité des voies respiratoires. (Quirt et al. 2018)

1.1.8 Evaluation de contrôle de l'asthme

1.1.8.1 L'asthme intermittent

Un bébé aurait le nez qui coule, de la toux, de la fièvre au début, puis une respiration sifflante, et essoufflement pendant deux ou trois jours. La majorité de ces enfants n'ont aucun problème respiratoire. L'asthme intermittent est le nom de cette forme d'asthme. L'asthme intermittent peut aller d'exacerbations modérées liées aux rhumes à des exacerbations graves et chroniques qui nécessitent des visites à la clinique et des hospitalisations. (Kovesi et al., 2012)

1.1.8.2 L'asthme persistant

Les exacerbations causées par le rhume ou les allergènes sont courants chez les enfants souffrant d'asthme persistant. Des antécédents personnels et familiaux d'allergies, tels que l'eczéma et le rhume des foins y sont fréquents. Pendant la puberté, il sont susceptibles de développer leur asthme.(Kovesi, Giles, et Pasterkamp 2012)

Chapitre 1 : revue de littérature

1.2 Asthme et vitamines D

1.2.1 Définition de la vitamine D

La vitamine D, également connue sous le nom de calcitriol, est une hormone stéroïde qui peut être absorbée par les aliments ou produite dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol après exposition aux rayons UV. (Nouari, Ysmail-Dahlouk, et Aribi 2016). La vitamine D est inactive jusqu'à ce qu'elle soit hydroxylée deux fois, une fois dans le foie et une fois dans les reins, pour produire la 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25 (OH) 2D) [1,2]. Le calcium sérique, l'hormone parathyroïdienne et les niveaux de 1,25 (OH) 2D jouent tous un rôle dans la production de 1,25 (OH) 2D dans le rein. La vitamine D sous forme de 1,25 (OH) 2D régule la transcription des gènes en se liant au récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) et au récepteur X des rétinoïdes. Les fonctions les plus connues de la vitamine D sont l'absorption et l'équilibre du calcium, le métabolisme osseux et le développement et la division cellulaires. Le VDR a été trouvé dans divers organes, y compris le système immunitaire, la 25 (OH) 2D et la vitamine D sont maintenant reconnues comme des régulateurs essentiels du système immunitaire. Il a été démontré que le VDR est exprimé par toutes les cellules du système immunitaire, y compris les cellules T. (Cantorna et al. 2015).

1.2.2 Association entre la Vitamine D et l'asthme

Au cours des deux dernières décennies, divers groupes de recherche se sont concentrés sur la fonction de la vitamine D dans l'étiologie de l'asthme. L'insuffisance en vitamine D a été liée à une aggravation de la fonction pulmonaire et des symptômes chez les patients asthmatiques, selon les résultats de ces recherches, les faibles taux sanguins de vitamine D chez les enfants ont été liés à une incidence accrue d'asthme, ainsi qu'à une augmentation des symptômes, des exacerbations et une altération de la fonction pulmonaire chez les enfants déjà asthmatiques. (Hall et Agrawal 2017) La vitamine D est également connue pour ses propriétés immunomodulatrices, ce qui pourrait aider au traitement de l'asthme. Des études in vitro ont révélé que la vitamine D stimule les cellules T régulatrices et la génération d'IL-10 en réponse aux stéroïdes, inhibant les cellules TH2 spécifiques de l'allergène. (Huffaker et Phipatanakul 2015). In vitro et in vivo, la vitamine D augmente la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 par les cellules T humaines, à la fois seules et en association avec des glucocorticoïdes. (Gupta et al. 2012)

Une étude au Brésil a indiqué que les faibles niveaux de vitamine D chez les enfants asthmatiques sont liés à une augmentation du nombre absolu d'éosinophiles et à des niveaux d'IgE plus élevés. La supplémentation en vitamine D a amélioré le contrôle de l'asthme et réduit la probabilité d'exacerbations chez les enfants présentant une carence en vitamine D. (De Amorim et al. 2021)

Chapitre 1 : revue de littérature

Plusieurs études transversales ont montré que de faibles taux sériques de vitamine D sont liés à une fonction pulmonaire altérée, une fréquence d'exacerbation plus élevée et une réponse corticostéroïde réduite. 25 (OH) D inférieur à 25 nmol/L. dans une méta-analyse, un bénéfice d'aggravation de l'asthme a été observé dans certaines études, mais à ce jour, il y a aucune preuve de bonne qualité que la supplémentation en vitamine D conduite à une amélioration du contrôle de l'asthme ou à une réduction des exacerbations. D'autres études sont nécessaires. (GINA 2021)

Des études suggèrent que l'insuffisance en vitamine D peut modifier la structure des poumons, entraînant une diminution de la fonction. (Gupta et al. 2012)

L'insuffisance en vitamine D pendant la grossesse est susceptible d'avoir un rôle dans le développement de l'asthme et des allergies, car la vitamine D a un certain nombre d'effets bien connus sur le développement des poumons et du système immunitaire tout au long de la période foetale et postnatale précoce. (Litonjua et al. 2014)

1.3 Fibres alimentaires et asthme

1.3.1 Les fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des glucides complexes qui sont présents dans les repas à base de plantes et sont classés en fonction de leur solubilité dans l'eau. Les fibres insolubles (par exemple, la cellulose) sont des composés physiologiquement inactifs qui aident à soulager la constipation. Les microorganismes intestinaux utilisent des fibres solubles comme les oligosaccharides et les fructanes (par exemple, l'inuline) comme substrats pour la fermentation. (Halnes et al. 2017)

1.3.2 Rôle des fibres alimentaire dans l'asthme

Les résultats ont montré qu'une seule dose de fibres solubles réduit l'inflammation des voies respiratoires chez les personnes asthmatiques stables, et la supplémentation avec un prébiotique comme l'inuline a le potentiel d'être largement accepté et adopté, réduisant la quantité de glucocorticoïdes inhalés nécessaire pour le traitement. (Halnes et al. 2017). En termes d'inflammation, plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'une consommation totale de fibres plus élevée est liée à une protéine C réactive (CRP) plus faible et à de nombreuses cytokines pro-inflammatoires plasmatiques plus faibles notamment les récepteurs du TNF-2 et de l'IL-6. Chez les enfants, une dysbiose du microbiote intestinal associé à une diminution des AGCC a été associé à un risque accru de l'incidence d'asthme, et il a été constaté que la consommation de fibres modifiait la composition du microbiote intestinal et dans une moindre mesure, des poumons. Dans cette optique, un apport élevé en fibres alimentaires peut être bénéfique à la fois pour la prévention primaire et secondaire. (Andrianasolo et al. 2019)

Chapitre 1 : revue de littérature

Les acides gras à chaîne courte, qui ont un impact immunomodulateur, sont produits par des microorganismes intestinaux fermentant des fibres alimentaires. Le butyrate est un acide gras à chaîne courte généré par le microbiote intestinal et inhibe la production de cytokines inflammatoires. Les récepteurs couplés aux protéines G sont activés par des acides gras à chaîne courte, ce qui peut diminuer le recrutement des cellules immunitaires. En conclusion, une alimentation riche en fibres est liée à une modification de la flore intestinale qui protège contre les réactions allergiques dans les poumons.(Alwarith et al. 2020)

1.4 Eosinophiles dans la pathogénèse de l'asthme

1.4.1 Physiopathologies de l'asthme

L'asthme est caractérisé par une inflammation des voies respiratoires.(Holgate et al. 2015). Plusieurs types de cellules : mastocytes, éosinophiles, lymphocytes T, macrophages, neutrophiles et les cellules épithéliales, jouent un rôle dans l'inflammation de l'asthme. .(Maslan et Mims 2014). Les acariens, le pollen des arbres et les squames animales favorisent l'asthme allergique, qui est capturé par les cellules dendritiques des voies respiratoires, qui internalisent et digèrent les allergènes et les transportent vers les ganglions lymphatiques thoraciques. Les cellules dendritiques présentent des peptides allergènes traités sur leurs surfaces et, dans le contexte de molécules HLA de classe II spécifiques du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH de classe II), présentent un antigène aux récepteurs des lymphocytes T, lymphocytes T CD4 + naïfs, les faisant polariser vers la lignée TH2. De grandes quantités d'IL-4, d'IL-13 et d'IL-5 sont sécrétées par les cellules Th2 matures. (C. Pelaia et al. 2020). Ces cytokines activent les mastocytes, produisent une éosinophilie, augmentent la synthèse des IgE des lymphocytes B et favorisent la leucocytose.(Maslan et Mims 2014)

L'IL-5 agit préférentiellement sur les éosinophiles et les basophiles, favorisant le recrutement, la différenciation, la maturation et l'activation des éosinophiles ainsi que la maturation, la croissance, l'activation et la survie des basophiles. (Kim et al. 2017) Les éosinophiles déclenchés par l'IL-5 génèrent de puissants médiateurs pro-remodelants tels que le (TGF- β), qui contribuent aux altérations structurelles bronchiques.(C. Pelaia et al. 2020). La production d'IgE est médiée par l'IL-4 et l'IL-13, qui stimulent également le recrutement et l'activation des éosinophiles, la production de mucus et le remodelage des voies respiratoires. L'IL-13 joue également un rôle dans l'activation et la prolifération des fibroblastes bronchiques, ce qui conduit à une augmentation de l'hyperréactivité bronchique.(Kim et al. 2017).

Les aéroallergènes, les virus respiratoires, la cigarette et les polluants atmosphériques provoquent tous la production par les cellules épithéliales bronchiques des cytokines innées de la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), (IL-25) et (IL-33), qui potentialisent les réponses immunitaires adaptatives médiées par Th2 favorisant la libération d'IL-4, d'IL-13 et

Chapitre 1 : revue de littérature

d'IL-5 à partir des lymphocytes Th2 et des cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2). (C. Pelaia et al. 2020)

Les anticorps IgE se fixent aux mastocytes et aux basophiles avec une grande affinité. Les mastocytes produisent des cytokines et finissent par se granuler lorsqu'un polluant ou un facteur de risque est ingéré. L'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes sont tous libérés par les mastocytes. Ces cellules, à leur tour, contractent le muscle lisse, rétrécissant les voies respiratoires. (Sinyor et Concepcion Perez 2021).

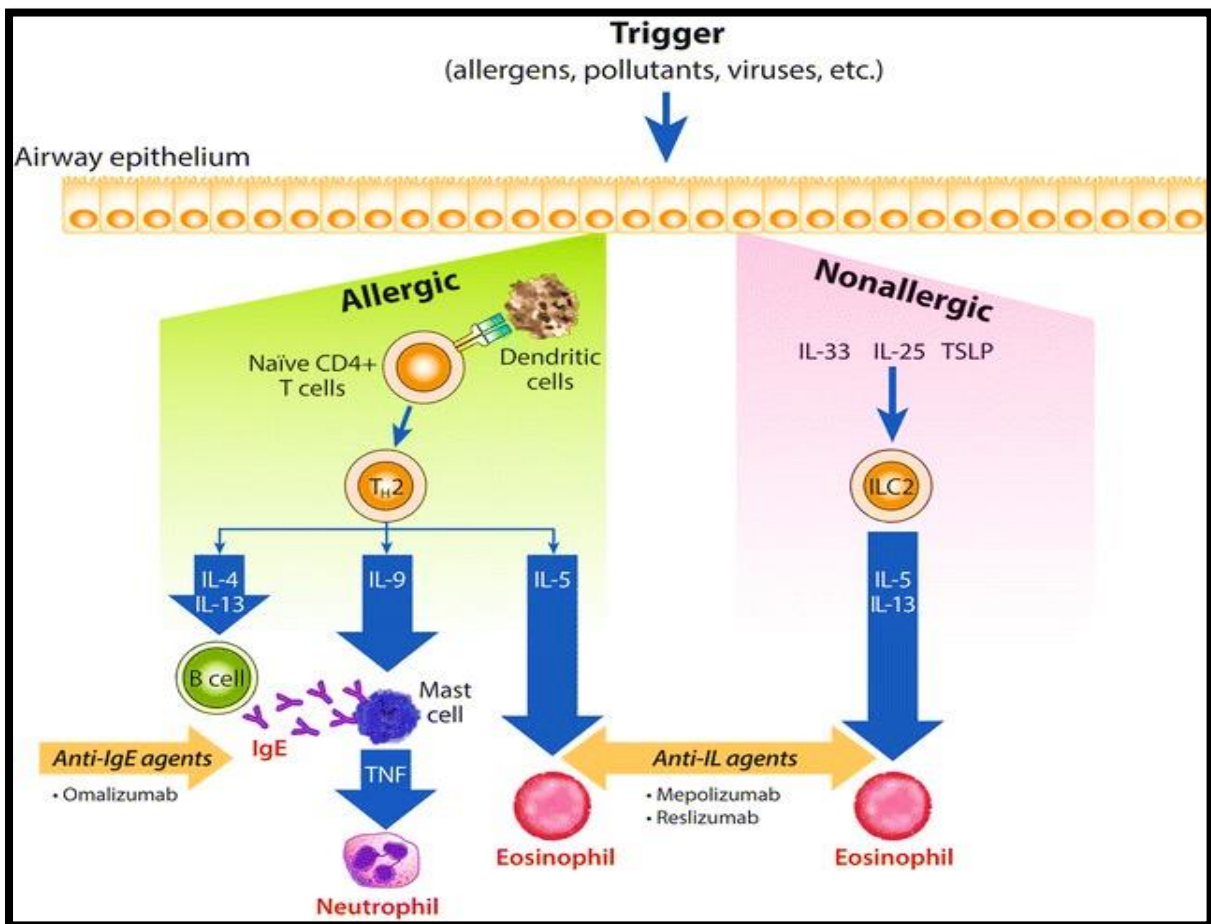


Figure 4: cascade de l'asthme inflammatoire allergique et non allergique. (Kim et al. 2017)

Chapitre 1 : revue de littérature

Tableau 1: cellules inflammatoires dans les voies respiratoires asthmatiques (GINA 2016)

Types cellulaires	Action
Mât muqueux cellules	Libèrent les médiateurs bronchoconstricteurs histamine, cystéinyl leucotriènes et prostaglandine D2 lorsqu'ils sont activés. Les mastocytes muqueux sont activés par des allergènes via des récepteurs d'immunoglobuline E (IgE) de haute affinité ainsi que par des stimuli osmotiques, qui expliquent la bronchoconstriction induite par l'exercice, et les connexions neurales.
Eosinophile	Habituellement présents en nombre accru dans les voies respiratoires asthmatiques, les éosinophiles libèrent des protéines basiques qui peuvent endommager les cellules épithéliales des voies respiratoires. Ils produisent également des cystéinyl leucotriènes et des facteurs de croissance. Dans de rares cas d'asthme résistant aux stéroïdes avec éosinophilie, un anticorps antiinterleukine 5 peut réduire les exacerbations de l'asthme
Lymphocytes T	Présents en nombre accru dans les voies respiratoires asthmatiques, les lymphocytes T libèrent des cytokines spécifiques, y compris des interleukines (IL) 4, 5, 9 et 13, qui orchestrent l'inflammation éosinophile et la production d'IgE par les lymphocytes B. Une augmentation de l'activité des cellules Th2 peut être due, en partie, à une réduction des cellules T régulatrices qui inhibent normalement les cellules Th2. Dans l'asthme sévère, il y a également une augmentation des cellules T innées de type 2 (ILC2), ainsi que des cellules Th1 et Th17
Cellules dendritiques	Ces cellules échantillonnent les allergènes de la surface des voies respiratoires et migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux où elles interagissent avec les cellules T régulatrices pour finalement stimuler la production de cellules Th2 à partir de cellules T naïves.
Macrophages	Présents en nombre accru dans les voies respiratoires asthmatiques, les macrophages peuvent être activés par des allergènes via des récepteurs IgE de faible affinité pour libérer des médiateurs inflammatoires et des cytokines qui amplifient la réponse inflammatoire, en particulier dans l'asthme sévère
Neutrophiles	Ces cellules sont augmentées dans les voies respiratoires et les expectorations des patients souffrant d'asthme sévère et chez les asthmatiques fumeurs. Le rôle physiopathologique de ces cellules est incertain et leur augmentation peut même être due à la corticothérapie

Chapitre 1 : revue de littérature

1.4.2 Éosinophile et asthme

Paul Ehrlich a identifié les éosinophiles comme des leucocytes granulocytaires avec un noyau bilobé il y a près de 150 ans. Dans des circonstances normales, ils résident en grande partie dans le système gastro-intestinal et se trouvent dans les tissus plutôt que dans la moelle osseuse. Ils contiennent plusieurs protéines cationiques, mais quatre se démarquent : la protéine basique majeure (MBP), la protéine cationique éosinophile (ECP), Neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN) et éosinophile peroxydase (EPO). Ils sont souvent liés à des infections parasitaires car ils peuvent orchestrer une cascade de cytokines Th2 contre les helminthes, ce qui est très proche de ce que peuvent faire les patients asthmatiques avec l'endotype Th2. (Bakakos, Loukides, et Bakakos 2019). L'immunité antibactérienne et antivirale a également été liée aux éosinophiles. Dans les maladies inflammatoires chroniques comme l'asthme, les maladies gastro-intestinales éosinophiles et le syndrome hypereosinophile idiopathique, ces cellules jouent un rôle clé. (Cheung et Grayson 2015).

Les éosinophiles matures sont des cellules circulant dans le sang qui migrent dans les tissus cibles tels que le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie ou les poumons en réponse à un stimulus approprié. Les éosinophiles sécrètent un grand nombre de cytokines, de chimiokines, de facteurs de croissance et de médiateurs lipidiques qui perturbent l'homéostasie pulmonaire en affectant l'activité cellulaire et la structure pulmonaire. (Januskevicius et al. 2020)

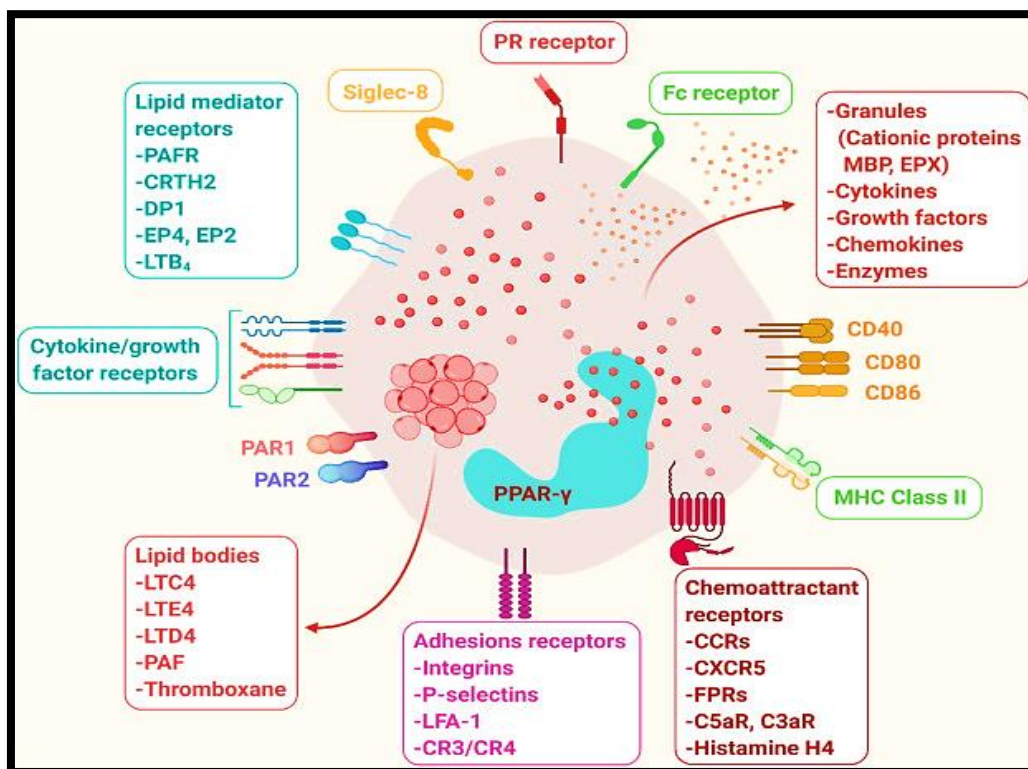


Figure 5: structure d'éosinophile (Lee et al. 2021)

Chapitre 1 : revue de littérature

Voies moléculaires de l'inflammation éosinophile

Après exposition à certains allergènes, la quantité d'éosinophiles chez les patients atteints d'asthme allergique infantile augmente. Cette réaction allergique se présente fréquemment sous la forme d'une double réaction, avec une réponse de phase précoce impliquant principalement une dégranulation des mastocytes et une réponse de phase tardive comprenant une infiltration cellulaire secondaire dans les voies respiratoires. Les éosinophiles migrent généralement avec les cellules inflammatoires et se dégranulent, générant une variété de produits chimiques cytotoxiques tels que la protéine basique majeure, la protéine cationique éosinophile, la neurotoxine dérivée des éosinophiles et la peroxydase éosinophile. Ils libèrent également un certain nombre de cytokines et de chimiokines, qui contribuent aux lésions de l'épithélium des voies respiratoires, à l'œdème, à la surproduction de mucus des cellules caliciformes et à l'hyperréactivité bronchique. Les cellules T-helper (Th)2 stimulent la réponse immunitaire dans l'asthme allergique de l'enfance, car une production plus élevée de cytokines Th2 telles qu'IL-4, IL-5 et IL-13 est notée chez les personnes allergiques, combinée à une régulation négative des cytokines Th1 (IL-2 et INF- γ). (De Groot, ten Brinke, et Bel 2015)

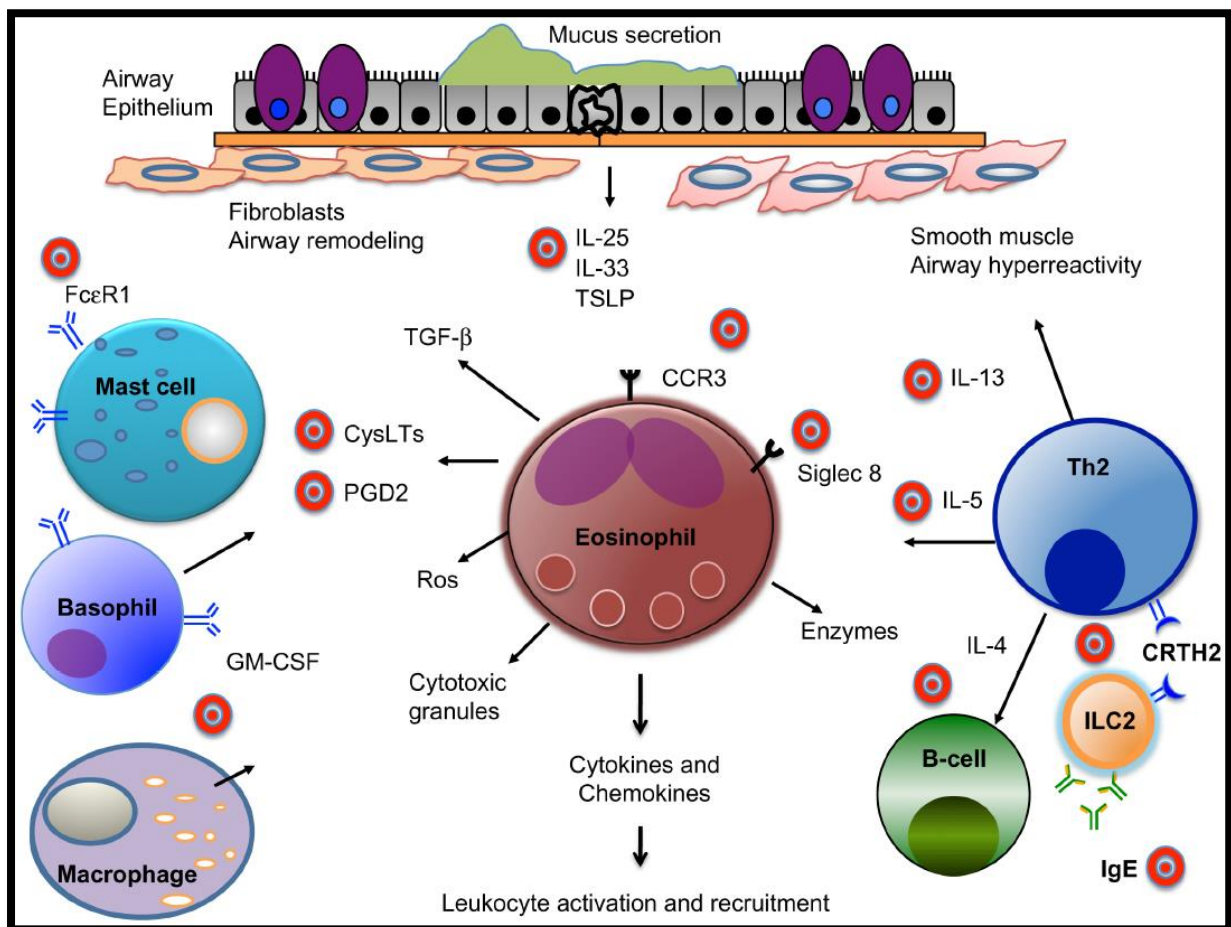


Figure 6: éosinophile dans inflammation des voies respiratoires (Walford et Doherty 2014)

Chapitre 1 : revue de littérature

1.4.3 Recrutements éosinophiles dans le poumon

La première étape clé du processus inflammatoire de floraison est le trafic des éosinophiles de la moelle osseuse vers les poumons. L'IL-5 et l'éotaxine-1 sont des régulateurs importants du trafic des éosinophiles et travaillent ensemble pour promouvoir l'éosinophilie pulmonaire. L'IL-5 est la cytokine la plus importante pour le recrutement des éosinophiles ainsi que la survie des éosinophiles dans les tissus. Il est principalement produit par les lymphocytes Th2 activés, avec des quantités mineures produites par les éosinophiles et les mastocytes.

Après stimulation par l'IL-4 et l'IL-13, les éotaxines sont générées par les cellules épithéliales pulmonaires, ainsi que par les éosinophiles, les mastocytes, les macrophages alvéolaires, les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisses des voies respiratoires en plus petites quantités. L'éotaxine-1 est nécessaire dans les premiers stades de la réponse inflammatoire, tandis que les éotaxines 2 et 3 sont nécessaires plus tard pour maintenir les éosinophiles en vie. L'éotaxine-1 est également importante pour la mobilisation des éosinophiles de la moelle osseuse. Les éosinophiles, qui sont localisés dans la circulation après avoir été recrutés principalement par l'IL-5 et l'éotaxine-1, doivent encore transiter du système vasculaire au tissu pulmonaire. (Bakakos, Loukides, et Bakakos 2019)

Plusieurs molécules d'adhésion spécifiques des éosinophiles jouent un rôle clé dans cette phase, dont les plus importantes sont l'antigène très tardif de l'intégrine 1 (VLA-4), la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM-1) et le ligand glycoprotéique de la sélectine P. (PSGL-1). VLA-4 est une intégrine qui est exprimée sur la membrane des éosinophiles en réponse à la stimulation de l'éotaxine-1. Il se lie à l'intégrine VCAM-1 exprimée sur la membrane vasculaire, provoquant l'activation et l'adhésion des éosinophiles, leur permettant de passer de l'endothélium aux tissus. PSGL-1, d'autre part, se lie à la P-sélectine et régule les étapes initiales de l'interaction éosinophile-endothélium, en particulier les étapes de laminage et d'adhésion. (Bakakos, Loukides, et Bakakos 2019)

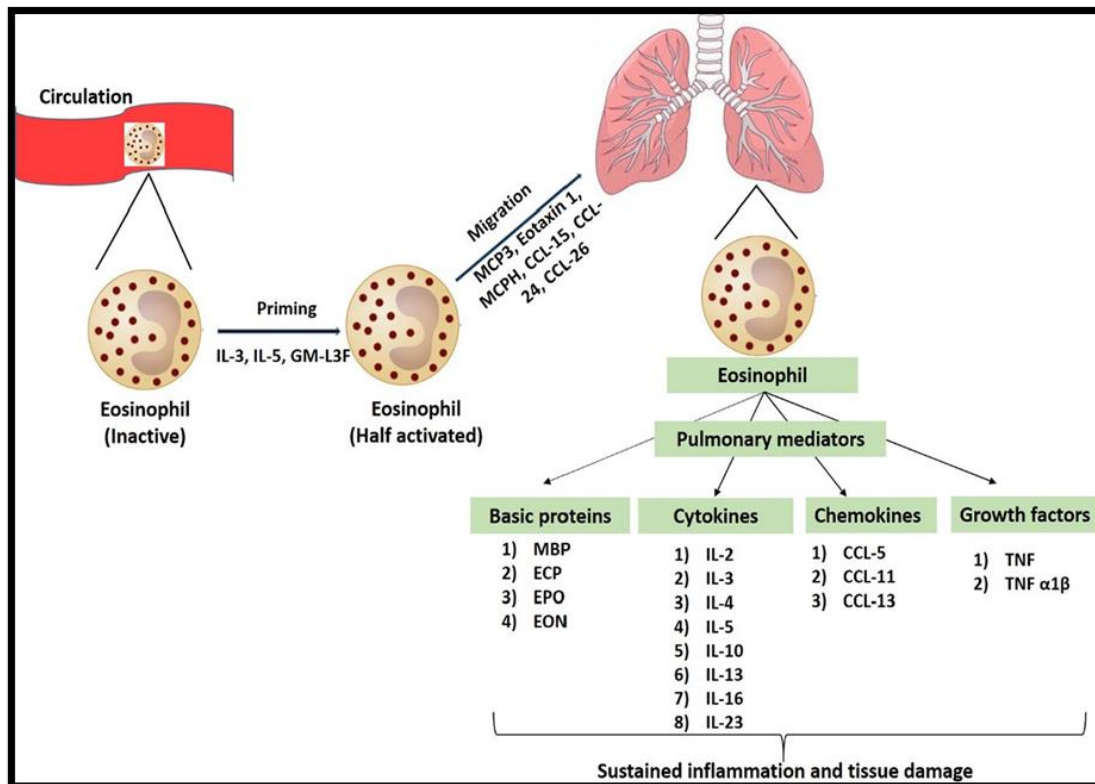


Figure 7: recrutement éosinophile vers les poumons (Lee et al. 2021)

1.4.4 Inflammation éosinophile dans le poumon

Les éosinophiles sont les cellules inflammatoires les plus courantes dans les poumons, et ils jouent un rôle important dans deux événements clés : le remodelage des voies respiratoires et leur hyperréactivité (AHR). La dégranulation des éosinophiles et la libération de leurs protéines vénéneuses sont responsables de la lésion bronchique. Les éosinophiles produisent beaucoup de leucotriènes, qui favorisent la bronchoconstriction et activent les mastocytes et les basophiles, qui sécrètent ensuite des prostaglandines, de l'histamine et encore plus de leucotriènes pour maintenir l'inflammation. (Bakakos, Loukides, et Bakakos 2019)

Une réduction du débit d'air, des lésions des voies respiratoires, une hyperplasie des cellules caliciformes et une perturbation de l'architecture et du remodelage des tissus résultent de la dégranulation des éosinophiles et de la libération des contenus cytotoxiques intracellulaires tels que la protéine basique des éosinophiles, ainsi que de l'augmentation de la production de mucus des cellules caliciformes et de la bronchoconstriction des voies respiratoires par sécrétion de l'IL-13. (Felton et al. 2014)

L'hyperréactivité des voies aériennes (AHR) a longtemps été considérée comme une caractéristique déterminante de l'asthme. Cependant, après une provocation allergénique, un lien substantiel a été trouvé entre une augmentation de l'AHR et une augmentation des éosinophiles, indiquant que les éosinophiles jouent un rôle dans l'AHR. (Chapman & Irvin, 2015).

Chapitre 1 : revue de littérature

1.4.5 Eosinophile et remodelage

Dans l'asthme bronchique allergique, le remodelage des voies respiratoires est le résultat d'une réponse inflammatoire chronique qui comprend à la fois une perte permanente des tissus des voies respiratoires et une cicatrisation chronique des tissus. Les cellules T auxiliaires (Th), les éosinophiles, les neutrophiles et les mastocytes infiltrent les voies respiratoires et interagissent avec les cellules résidentes telles que les fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les cellules neuronales, les cellules épithéliales et les cellules endothéliales en libérant une multitude de cytokines, enzymes, métabolites et des facteurs de croissance, créant un environnement de signalisation qui conduit au remodelage des voies respiratoires dans des conditions chroniques. Les actions de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-9 dépendent de l'IL-13 ou améliorent le remodelage des voies respiratoires en favorisant l'infiltration et l'activation de cellules inflammatoires supplémentaires telles que les éosinophiles et les mastocytes. (Fehrenbach, Wagner, et Wegmann 2017)

Les éosinophiles sécrètent une variété de médiateurs (par exemple, IL-13, TGF-, métalloprotéases, VEGF, leucotriènes et activités protéiques des granules qui non seulement favorisent l'inflammation Th2, mais provoquent également un remodelage pulmonaire et un dysfonctionnement dans les conditions chroniques.(Jacobsen, Lee, et Lee 2014). Les éosinophiles provoquent le remodelage des voies respiratoires de deux manières en libérant ces produits : d'une part, ils semblent être la principale source de lésions tissulaires lors de l'inflammation allergique des voies respiratoires et, d'autre part, ils favorisent les processus de cicatrisation des tissus. (Fehrenbach, Wagner, et Wegmann 2017)

Le TGF-1, une cytokine qui est augmentée dans les voies respiratoires des patients asthmatiques, joue un rôle dans le remodelage cellulaire structurel des voies respiratoires dans l'asthme.(Ojjaku, Yoo, et Panettieri 2017). Le TGF-1 contribue également à l'hyperplasie des muscles lisses en augmentant l'hyperplasie des cellules musculaires lisses, en stimulant la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes et en stimulant la migration des cellules musculaires lisses vers l'épithélium pour générer de nouveaux faisceaux musculaires. (Fehrenbach, Wagner, et Wegmann 2017)

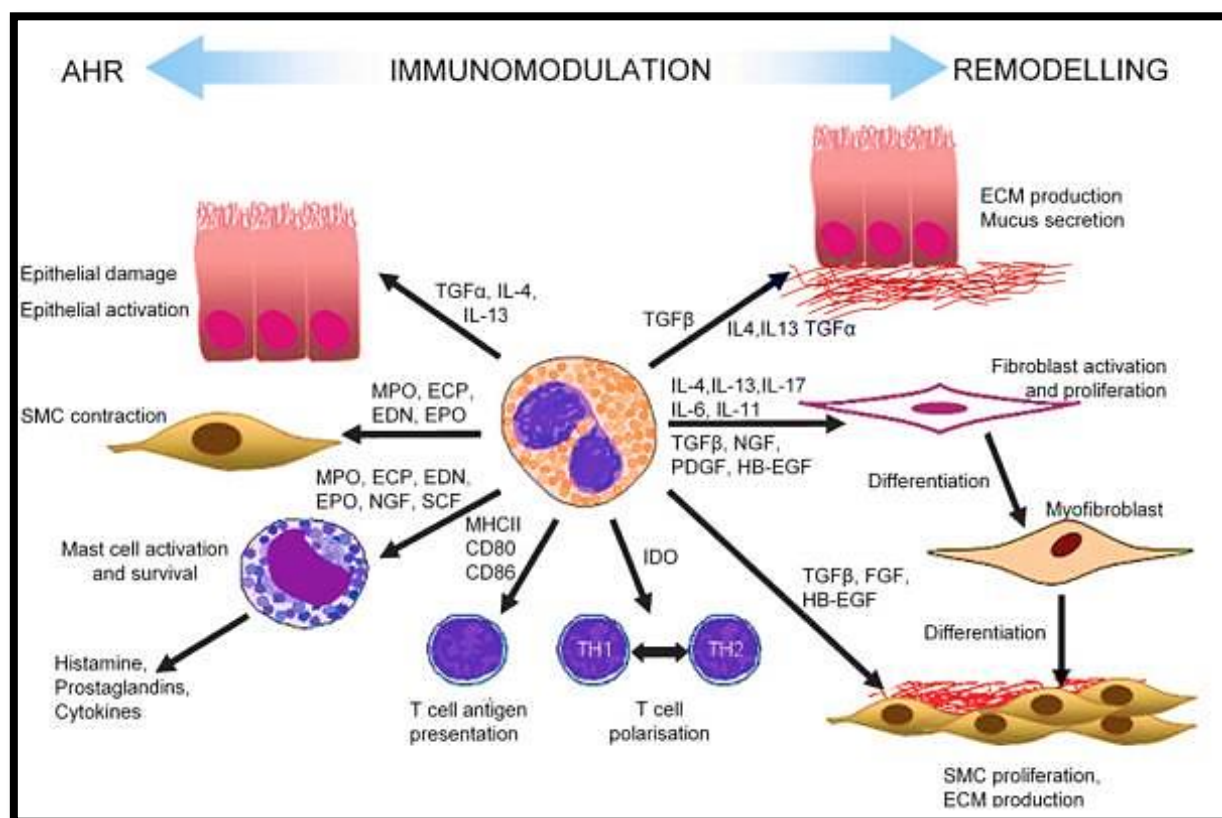


Figure 8: mécanismes par lesquels les éosinophiles peuvent contribuer à l'hyperréactivité des voies respiratoires, au remodelage des voies respiratoires et à la modulation de la réponse immunitaire (Trivedi et Lloyd 2007)

Problématique et objectifs

L'asthme est un trouble inflammatoire chronique courant des voies aériennes, associé à une hyperréactivité des voies aériennes. Les éosinophiles jouent un rôle central dans l'établissement et l'issue de l'inflammation bronchique dans l'asthme. La vitamine D et les fibres alimentaires jouent un rôle efficace dans l'asthme infantile en modulant la réponse immunitaire et en réduisant l'inflammation. Dans cette optique nous avons évalué l'effet de la vitamine D et les fibres alimentaires sur le nombre éosinophile sanguine chez les enfants asthmatiques.

Objectif

Evaluation du taux d'éosinophiles sanguines avant et après la supplémentation en vitamine D et les fibres alimentaires chez les enfants asthmatiques.

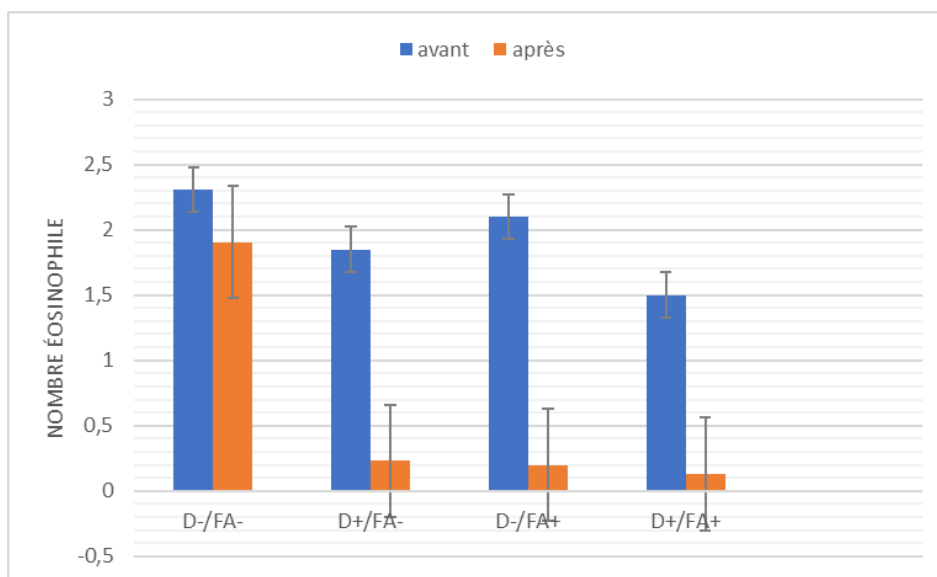
But

Le but de ce travail est de montrer l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D et les fibres alimentaires sur le nombre éosinophile sanguine chez les enfants atteints l'asthme allergique.

Chapitre 2 : résultats

Chapitre 2 : résultats

L'asthme se caractérise par une inflammation des voies respiratoires riche en éosinophiles. Dans notre étude, nous avons évalué le nombre des éosinophiles sanguines chez les enfants asthmatiques avant et après la supplémentation en vitamine D et fibre alimentaire.



- 1) Quant au premier groupe (D-/FA-), il n'y a eu aucun changement avant et après supplémentation, et c'est logique.
- 2) Le deuxième groupe (D+/FA-), a montré une nette diminution après avoir supplémentation avec de la vitamine D, après que le nombre était très élevé avant.
- 3) Dans le troisième groupe (D-/FA+), le nombre éosinophile était élevé, et après qu'elles aient été supplémentation avec des fibres alimentaires, nous avons remarqué une diminution.
- 4) Il en était de même pour le quatrième groupe, après avoir été supplémentation avec un mélange de vitamine D et de fibres alimentaires, ce qui a entraîné une diminution significative du nombre d'éosinophile.

Chapitre 3 : discussion

Chapitre 3 : discussion

L'asthme allergique est une maladie respiratoire inflammatoire chronique répandue qui est associée à un taux élevé de morbidité et de mortalité dans le monde, caractérisé par une obstruction discontinue réversible des voies respiratoires et une hyperréactivité bronchique. (Gong et al. 2021).

L'asthme est généralement caractérisé par une inflammation des voies respiratoires riche en éosinophiles.(Johansson 2014). L'éosinophilie des voies respiratoires et du sang est liée à un risque accru d'exacerbations de l'asthme et à un traitement plus agressif.(Januskevicius et al. 2020)

La supplémentation en vitamine D a amélioré le contrôle de l'asthme et réduit la probabilité d'exacerbations chez les enfants présentant une carence en vitamine D dans une recherche antérieure. (De Amorim et al. 2021)

Une alimentation riche en fibres est liée à une modification de la flore intestinale qui protège contre les réactions allergiques dans les poumons. Les fibres alimentaires peuvent avoir un impact significatif sur l'inflammation et conduire à une fonction pulmonaire améliorée. (Alwarith et al. 2020)

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

Les résultats de l'expérience montrent une diminution du nombre des éosinophiles sanguines après une supplémentation en vitamine D seul, et c'est ce qu'ont fait De Amorim et al. Étudié la relation que les niveaux de vitamine D avaient avec le nombre d'éosinophiles et les niveaux d'IgE chez 26 enfants asthmatiques (6-12 ans) dans la ville de Londrina, au Brésil et confirmer qu'un faible taux de vitamine D sont associés à des taux absolus d'éosinophiles plus élevés chez les enfants asthmatiques au Brésil. (De Amorim et al. 2021)

Souto Filho et al. Ont mené une étude transversale sur 669 hommes et femmes référés à un laboratoire de pathologie clinique qui ont subi un test de 25-hydroxyvitamine D et une analyse de la formule sanguine le même jour et Confirmé que La carence en vitamine D est associée à un taux d'éosinophiles sanguin plus élevé. (Souto Filho et al. 2018)

Une diminution a été signalé après l'ajout de fibre alimentaire seul, Zhang et al. Soutiennent nos résultats, établissons d'abord un nouveau modèle de souris souffrant de rhinite allergique et d'asthme, puis nous avons utilisé trois types d'intervention en fibres alimentaires pour moduler l'inflammation allergique tardive en chine. Ils nous assurent que les fibres alimentaires

Chapitre 3 : discussion

diminution Les niveaux d'infiltration d'éosinophiles dans les poumons, ainsi que le nombre de cellules d'éosinophiles.(Zhang et al. 2016)

La combinaison de vitamine D et de fibres alimentaires a montré une grande efficacité dans la réduction du nombre d'éosinophiles sanguins chez les enfants asthmatiques.

Ces résultats montrent l'influence de ces 2 composés immunomodulateurs sur le nombre des éosinophiles sanguins.

Chapitre 4 : conclusion

Chapitre 4 : conclusion

L'asthme est défini comme une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires. (Quirt et al. 2018). Il est fréquemment lié à une réponse immunitaire de type Th2, qui comprend des composants cellulaires et moléculaires bien connus, notamment des éosinophiles, des cellules Th2 et des cytokines comme l'interleukine-5 et l'IL-4. (Klein et al. 2019)

Les éosinophiles sont liés à la pathogenèse de l'asthme, et leur augmentation dans les poumons est généralement considérée comme une caractéristique distinctive de l'asthme allergique.(Deckers, Branco Madeira, et Hammad 2013).

Le statut en vitamine D est l'une des variables environnementales qui contribuent à l'asthme, et les effets immunomodulateurs potentiels des vitamines ont piqué la curiosité.(Shen et al. 2018)

Les fibres alimentaires ont le potentiel de réduire l'inflammation et d'améliorer la fonction pulmonaire.(Alwarith et al. 2020)

D'après les résultats de notre étude, ils nous ont montré le côté bénéfique des fibres alimentaires et de la vitamine D dans la réduction du nombre d'éosinophiles sanguines.

La vitamine D et les fibres alimentaires peuvent être utilisés comme traitement préventif pour les enfants asthmatiques en raison de leurs capacités à réduire l'inflammation et les éosinophiles sanguines.

Chapitre 5 : bibliographie

Chapitre 5 : Les référence bibliographie

A

Aalderen, Wim M. van. 2012. « Childhood Asthma: Diagnosis and Treatment ». *Scientifica* 2012. <https://doi.org/10.6064/2012/674204>.

Alwarith, Jihad, Hana Kahleova, Lee Crosby, Alexa Brooks, Lizoralia Brandon, Susan M Levin, et Neal D Barnard. 2020. « The role of nutrition in asthma prevention and treatment ». *Nutrition Reviews* 78 (11): 928-38. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa005>.

Amorim, Claudio Luiz Castro Gomes de, Joice Mara de Oliveira, Antenor Rodrigues, Karina Couto Furlanetto, et Fabio Pitta. 2021. « Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma ». *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 47 (1). <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200279>.

Anderson, Halie M., et Daniel J. Jackson. 2017. « Microbes, Allergic Sensitization and the Natural History of Asthma ». *Current opinion in allergy and clinical immunology* 17 (2): 116-22. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000338>.

Andrianasolo, Roland M., Serge Hercberg, Emmanuelle Kesse-Guyot, Nathalie Druesne-Pecollo, Mathilde Touvier, Pilar Galan, et Raphaëlle Varraso. 2019. « Association between Dietary Fibre Intake and Asthma (Symptoms and Control): Results from the French National e-Cohort NutriNet-Santé ». *The British Journal of Nutrition* 122 (9): 1040-51. <https://doi.org/10.1017/S0007114519001843>.

Andújar-Espinosa, Rubén, Lourdes Salinero-González, Fátima Illán-Gómez, Manuel Castilla-Martínez, Chunshao Hu-Yang, et Francisco José Ruiz-López. 2021. « Effect of Vitamin D Supplementation on Asthma Control in Patients with Vitamin D Deficiency: The ACVID Randomised Clinical Trial ». *Thorax* 76 (2): 126-33. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213936>.

B

Bakakos, Agamemnon, Stelios Loukides, et Petros Bakakos. 2019. « Severe Eosinophilic Asthma ». *Journal of Clinical Medicine* 8 (9). <https://doi.org/10.3390/jcm8091375>.

C

Cantorna, Margherita T., Lindsay Snyder, Yang-Ding Lin, et Linlin Yang. 2015. « Vitamin D and 1,25(OH)₂D Regulation of T cells ». *Nutrients* 7 (4): 3011-21. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>.

Chanez, Pascal, et Marc Humbert. 2014. « Asthma: Still a Promising Future? » *European Respiratory Review* 23 (134): 405-7. <https://doi.org/10.1183/09059180.00009614>.

Cheung, Dorothy S., et Mitchell H. Grayson. 2015. « A Survivor: The Eosinophil as a Regulator in Asthma ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135 (2): 461-62. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.054>.

D

Deckers, Julie, Filipe Branco Madeira, et Hamida Hammad. 2013. « Innate Immune Cells in Asthma ». *Trends in Immunology* 34 (11): 540-47. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.08.004>.

Chapitre 5 : bibliographie

F

Fehrenbach, Heinz, Christina Wagner, et Michael Wegmann. 2017. « Airway Remodeling in Asthma: What Really Matters ». *Cell and Tissue Research* 367 (3): 551-69. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2566-8>.

Felton, Jennifer M., Christopher D. Lucas, Adriano G. Rossi, et Ian Dransfield. 2014. « Eosinophils in the Lung - Modulating Apoptosis and Efferocytosis in Airway Inflammation ». *Frontiers in Immunology* 5: 302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00302>.

Ferrante, Giuliana, et Stefania La Grutta. 2018. « The Burden of Pediatric Asthma ». *Frontiers in Pediatrics* 6 (juin). <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00186>.

G

Garcia, G, D Dusser, M Humbert, G Mangiapan, C Maurer, N Roche, S Salmeron, P Terrioux, et C Taillé. s. d. « Phénotypes de l'asthme : quelles applications pratiques pour la prise en charge de l'asthme sévère ? », 8.

Gogtay, Jaideep, Leila Laouar, et Vaibhav Gaur. 2019. « Preference of Diagnostic Tools, Medications, and Devices for Asthma Management: A Survey of Doctors in Algeria ». *Perspectives in Clinical Research* 10 (2): 67-72. https://doi.org/10.4103/picr.PICR_63_18.

Gong, Subo, Xiaoying Ji, Jing Su, Yina Wang, Xianghong Yan, Guyi Wang, Bin Xiao, Haiyun Dong, Xudong Xiang, et Shaokun Liu. 2021. « Yeast Fermentate Prebiotic Ameliorates Allergic Asthma, Associating with Inhibiting Inflammation and Reducing Oxidative Stress Level through Suppressing Autophagy ». *Mediators of Inflammation* 2021 (janvier): e4080935. <https://doi.org/10.1155/2021/4080935>.

Groot, Jantina C. de, Anneke ten Brinke, et Elisabeth H.D. Bel. 2015. « Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins ». *ERJ Open Research* 1 (1). <https://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015>.

Gupta, Atul, Andrew Bush, Catherine Hawrylowicz, et Sejal Saglani. 2012. « Vitamin D and Asthma in Children ». *Paediatric Respiratory Reviews* 13 (4): 236-43. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2011.07.003>.

H

Hall, Sannette C., et Devendra K. Agrawal. 2017. « Vitamin D and Bronchial Asthma: An overview of the last five years ». *Clinical therapeutics* 39 (5): 917-29. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.002>.

Halnes, Isabel, Katherine J. Baines, Bronwyn S. Berthon, Lesley K. MacDonald-Wicks, Peter G. Gibson, et Lisa G. Wood. 2017. « Soluble Fibre Meal Challenge Reduces Airway Inflammation and Expression of GPR43 and GPR41 in Asthma ». *Nutrients* 9 (1). <https://doi.org/10.3390/nu9010057>.

Holgate, Stephen T., Sally Wenzel, Dirkje S. Postma, Scott T. Weiss, Harald Renz, et Peter D. Sly. 2015. « Asthma ». *Nature Reviews. Disease Primers* 1 (septembre): 15025. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.25>.

Huffaker, Michelle Fox, et Wanda Phipatanakul. 2015. « Pediatric Asthma: Guidelines-Based Care, Omalizumab, and Other Potential Biologic Agents ». *Immunology and Allergy Clinics of North America* 35 (1): 129-44. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.005>.

Chapitre 5 : bibliographie

J

Jacobsen, E. A., N. A. Lee, et J. J. Lee. 2014. « Re-Defining the Unique Roles for Eosinophils in Allergic Respiratory Inflammation ». *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 44 (9): 1119-36. <https://doi.org/10.1111/cea.12358>.

Januskevicius, Andrius, Egle Jurkeviciute, Ieva Janulaityte, Virginija Kalinauskaite-Zukauske, Skaidrius Miliauskas, et Kestutis Malakauskas. 2020. « Blood Eosinophils Subtypes and Their Survivability in Asthma Patients ». *Cells* 9 (5). <https://doi.org/10.3390/cells9051248>.

Johansson, Mats W. 2014. « Activation states of blood eosinophils in asthma ». *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 44 (4): 482-98. <https://doi.org/10.1111/cea.12292>.

K

Kim, Harold, Anne K. Ellis, David Fischer, Mary Noseworthy, Ron Olivenstein, Kenneth R. Chapman, et Jason Lee. 2017. « Asthma Biomarkers in the Age of Biologics ». *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 13: 48. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0219-4>.

Klein, Martin, Eléonore Dijoux, Florian Dilasser, Dorian Hassoun, Antoine Moui, Gervaise Loirand, Luc Colas, Antoine Magnan, Vincent Sauzeau, et Grégory Bouchaud. 2019. « [New protagonists in asthma pathophysiology] ». *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 48 (3 Pt 1): 255-61. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.01.004>.

Kovesi, Tom, Brenda Louise Giles, et Hans Pasterkamp. 2012. « La prise en charge à long terme de l'asthme chez les enfants inuits et des Premières nations : un outil de transfert du savoir fondé sur les lignes directrices canadiennes pour l'asthme pédiatrique, conçu pour être utilisé par les professionnels de la santé de première ligne qui travaillent dans des communautés isolées ». *Paediatrics & Child Health* 17 (7): e65-85.

L

Lee, Li-Yen, Geena Suet Yin Hew, Meenu Mehta, Shakti D. Shukla, Saurabh Satija, Navneet Khurana, Krishnan Anand, et al. 2021. « Targeting Eosinophils in Respiratory Diseases: Biological Axis, Emerging Therapeutics and Treatment Modalities ». *Life Sciences* 267 (février): 118973. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118973>.

Litonjua, Augusto A., Nancy E. Lange, Vincent J. Carey, Stacey Brown, Nancy Laranjo, George T. O'Connor, Megan Sandel, et al. 2014. « The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART): Rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy for the primary prevention of asthma and allergies in children ». *Contemporary clinical trials* 38 (1): 37-50. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2014.02.006>.

M

Maslan, Jonathan, et James W. Mims. 2014. « What Is Asthma? Pathophysiology, Demographics, and Health Care Costs ». *Otolaryngologic Clinics of North America* 47 (1): 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.09.010>.

Mukherjee, Anil B., et Zhongjian Zhang. 2011. « Allergic Asthma: Influence of Genetic and Environmental Factors ». *The Journal of Biological Chemistry* 286 (38): 32883-89. <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.197046>.

Chapitre 5 : bibliographie

N

Nouari, Wafa, Lamia Ysmail-Dahlouk, et Mourad Aribi. 2016. « Vitamin D3 Enhances Bactericidal Activity of Macrophage against *Pseudomonas Aeruginosa* ». *International Immunopharmacology* 30 (janvier): 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.11.033>.

O

Ojiaku, Christie A., Edwin J. Yoo, et Reynold A. Panettieri. 2017. « Transforming Growth Factor β 1 Function in Airway Remodeling and Hyperresponsiveness. The Missing Link? ». *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 56 (4): 432-42. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0307TR>.

P

Pelaia, Corrado, Claudia Crimi, Alessandro Vatrella, Caterina Tinello, Rosa Terracciano, et Girolamo Pelaia. 2020. « Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma ». *Frontiers in Immunology* 11 (novembre). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603312>.

Pelaia, Corrado, Alessandro Vatrella, Maria Teresa Busceti, Luca Gallelli, Rosa Terracciano, Rocco Savino, et Girolamo Pelaia. 2017. « Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab ». *Drug Design, Development and Therapy* 11 (octobre): 3137-44. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S150656>.

Pelaia, Girolamo, Alessandro Vatrella, et Rosario Maselli. 2012. « The Potential of Biologics for the Treatment of Asthma ». *Nature Reviews. Drug Discovery* 11 (12): 958-72. <https://doi.org/10.1038/nrd3792>.

Q

Quirt, Jaclyn, Kyla J. Hildebrand, Jorge Mazza, Francisco Noya, et Harold Kim. 2018. « Asthma ». *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 14 (Suppl 2). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0279-0>.

S

Sakulchit, Teeranai, et Ran D Goldman Frcpc. s. d. « L'acétaminophène et l'asthme chez l'enfant », 4.

Shen, Song-Ying, Wan-Qing Xiao, Jin-Hua Lu, Ming-Yang Yuan, Jian-Rong He, Hui-Min Xia, Xiu Qiu, Kar Keung Cheng, et Kin Bong Hubert Lam. 2018. « Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis ». *BMC Pulmonary Medicine* 18 (juillet). <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0679-4>.

Sinyor, Benjamin, et Livasky Concepcion Perez. 2021. « Pathophysiology Of Asthma ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>.

Souto Filho, João Tadeu Damian, Alícia Souza de Andrade, Felipe Mesquita Ribeiro, Paola de Araujo Sardenberg Alves, et Virgínia Ribeiro Fernandes Simonini. 2018. « Impact of Vitamin D Deficiency on Increased Blood Eosinophil Counts ». *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 11 (1): 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.06.003>.

Szeffler, Stanley J. 2014. « Advances in Pediatric Asthma in 2013: Coordinating Asthma Care ». *The Journal of allergy and clinical immunology* 133 (3): 654-61. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.012>.

Chapitre 5 : bibliographie

T

Trivedi, S. G., et C. M. Lloyd. 2007. « Biomedicine & Diseases: Review Eosinophils in the pathogenesis of allergic airways disease ». *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 64 (10): 1269-89.
<https://doi.org/10.1007/s00018-007-6527-y>.

W

Walford, Hannah H., et Taylor A. Doherty. 2014. « Diagnosis and Management of Eosinophilic Asthma: A US Perspective ». *Journal of Asthma and Allergy* 7: 53-65.
<https://doi.org/10.2147/JAA.S39119>.

Z

Zhang, Zhiyu, Lei Shi, Wenhui Pang, Wenwen Liu, Jianfeng Li, Haibo Wang, et Guanggang Shi. 2016. « Dietary Fiber Intake Regulates Intestinal Microflora and Inhibits Ovalbumin-Induced Allergic Airway Inflammation in a Mouse Model ». *PLoS ONE* 11 (2): e0147778.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147778>.

