



Université de Jijel
Faculté des Sciences Exactes et Sciences
De la Nature et de La vie
Département de Biologie Moléculaire
et Cellulaire

جامعة جيجل
كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

30/2/10

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme
Des Etudes Supérieures en Biologie*

Option : Biochimie

Intitulé



**L'association entre le polymorphisme de gènes
de quelques cytokines et l'asthme**

Membres de Jury :

Examineur : M^{me} Bouhafs Leila

Encadreur : M^{elle} Boutennoune Hanane

Présenté par :

Bouchina Rahma

Boussaniou Siham

Lassed Wahiba



Année Universitaire : 2009- 2010

Remerciements

Nous tenons d'abord à remercier le bon "Allah" tout puissant qui nous a aidé à accomplir ce modeste travail.

Nous remercierons Notre encadreur M^{lle} Hanane BOUTENNOUNE pour tout le temps et efforts (suivi et correction) qu'elle nous a accordé tout au long de la période de réalisation de notre mémoire, ainsi pour sa patience et ses conseils avisés et cela malgré son emploi du temps aussi chargé.

Une pensée particulière est adressée également à Madame Bouhafs Leila de nous avoir concédé tant de temps et d'attention pour examiner notre travail.

On remercie pareillement tous les enseignants de l'université de Jijel, et particulièrement ceux relevant du département de Biologie Moléculaire et Cellulaire qui ont bien voulu répondre patiemment et aimablement à nos nombreuses questions et préoccupations durant les années de formation à l'enceinte de l'université.

Nos remerciements sont ainsi dédiés aux bibliothécaires du centre paramédical et de l'université pour leur soutien et collaboration dans notre recherche.

On tient finalement à adresser nos remerciements les plus dévoués à nos familles respectives qui n'ont rien épargné pour qu'on réussisse cet œuvre.

Rahma/Sihem/Mahiba



s o m m a i r e



Chapitre SOMMAIRE l'asthme

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre I : Généralités sur l'asthme

I.1. L'hypersensibilité	2
I.1.1. Définition de l'hypersensibilité	2
I.1.2. Définition d'allergène.....	2
I.1.3. Classification de l'hypersensibilité.....	2
I.1.3.1. L'hypersensibilité type 1 (immédiate).....	2
I.1.3.2. L'hypersensibilité type 2 (cytotoxique).....	2
I.1.3.3. L'hypersensibilité type 3 (semi-retardé).....	3
I.1.3.4. L'hypersensibilité type 4 (retardé).....	3
I.2. L'asthme.....	5
I.2.1. Définition de l'asthme.....	5
I.2.2. Etiologie.....	5
I.2.2.1. Les facteurs environnementaux.....	5
A. Les allergènes à l'intérieur d'habitation.....	5
A.1. Les acariens	5
A.2. Les blattes (cafard)	7
A.3. Allergie au chat et au chien.....	7
B. Les allergènes extérieurs.....	7
B.1. Les pollens.....	7
B.2. Les moisissures.....	7
B.3. La fumée de tabac.....	8
B.4. Les produits chimiques irritant sur le lieu de travail.....	8
B.5. Les virus.....	8
B.6. La pollution de l'air	8
B.7. Autres facteurs.....	8
I.2.2.2. Les facteurs génétiques.....	8
I.2.3. Mécanisme de l'asthme.....	9
I.2.3.1. Phase de sensibilisation.....	9
I.2.3.2. Phase effectrice.....	9
I.2.4. Type d'asthme.....	10
I.2.4.1. L'asthme professionnel.....	10
I.2.4.2. L'asthme allergique.....	10
I.2.5. Symptômes et traitement.....	12
I.2.5.1. Symptômes	12
I.2.5.2. Traitement.....	12

III.3.5. L'éotaxine	26
III.4. L'association entre l'asthme et le polymorphisme de gènes de quelques cytokines.....	28
III.4.1. Le gène d'IL-4	28
III.4.2. Le gène de l'IL-4RA	29
III.4.3. Le gène IL-13	30
III.4.4. Le gène INF α	31
III.4.5. Le gène INF γ	31
III.4.6. Le gène d'éotaxine	32
Conclusion	33
Bibliographie	34

Liste de figure

Figure 1: Les différents types de l'hypersensibilité.....	4
Figure 2 : Les signes de l'asthme.....	6
Figure 3 : Le mécanisme de l'asthme	11

Liste de tableau

Tableau 1 : Les récepteurs des cytokines	23
Tableau 1 : Les types de cytokine, leur origine et les cellules cibles	26

Liste des abréviations

A	: Adénosine
AA	: Acide aminée
AC	: Anticorps
ADAM3	: A desintegrin and metalloprotease-3
ADN	: Acide Désoxy Ribonucléique
Ag	: Antigène
B	: Lymphocyte B
BAL	: Lavage broncho-alveolaire
C	: Cytosine
C5a	: Complément 5 a
CD	: Classe de différenciation
CMH	: Complexe majeure d'histocompatibilité
CYFP	: Cytoplasme FMR1 interacting protéine
Cys	: Cystéine
DPP -10	: Dipeptidyl peptidase-10
G	: Guanine
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor
GPRA	: G Protein complet receptor
HLA	: Human leucocytes antigens
HRB	: L'Hyper Réactivité Bronchique
HS	: Hypersensibilité
Ig	: Immunoglobuline
IgE	: Immunoglobuline E
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
ITK	: Une protéine de famille des tec
KDa	: Kilo dalton
LPS	: Lipopolysaccharides
MCP 3	: Membrane cofactor of proteolysis 3
NK	: Natural Killer
Pb	: Paire de base
PHF-11	: Plant homeodomain finger protein-11
SNP	: Simple nucleotid polymorphism
T	: Lymphocyte T
T	: Thymine
TCR	: T Cell Récepteur
Th	: T Cell Helper
TNF	: Tumor necrosis factor
VIP	: Vasoactive intestinale peptide

Introduction

L'asthme est une maladie respiratoire chronique très fréquente, connue depuis l'antiquité. Selon l'organisation mondiale de la santé, l'OMS, l'asthme affecte actuellement plus de 300 millions personnes. C'est la maladie chronique la plus courante chez les enfants (12%).

En Algérie, 4% de la population souffrent d'asthme. Alger, l'une des capitales les plus polluées au monde, cause annuellement 12% de nouveaux cas. L'asthme n'est pas un problème de santé publique limité aux pays à haut revenu, il sévit dans tous les pays quelque soit leur niveau de développement. Il altère la qualité de vie des asthmatiques quelque soit l'âge et le sexe. Ainsi il est associé à une fréquence accrue des limitations fonctionnelles lors d'activité quotidienne. Concernant la situation professionnelle, le taux de chômage et d'inactivation et d'inactivité pour raison de santé est plus élevé chez les asthmatiques.

Grâce à la recherche médicale, les connaissances sur l'asthme sont grandement améliorées au cours des dernières années. Malheureusement, malgré tout ça, il est encore impossible de le guérir. Cependant on peut en maîtriser les manifestations dans la plupart des cas. Une personne atteinte d'asthme bien traitée devrait être en mesure de vivre une vie active et presque libre de symptôme. Le syndrome asthmatique apparait comme une affection plurifactorielle, l'hérédité ou la prédisposition génétique est considérée comme une importante cause d'asthme. Plusieurs chromosomes tel que le chromosome 5, 6, ... interviennent dans cette maladie.

Les cytokines sont des protéines de faible poids moléculaire qui médient l'interaction cellulaire. Le type de cytokines dominant lors d'une maladie indique le type de la réaction immunitaire générée par l'hôte. Les cytokines jouent un rôle majeur dans la balance des réponses immunitaires entre le type Th1 et Th2. Dans les dernières années, un grand nombre d'études a été effectué sur plusieurs populations à travers le monde pour déterminer l'association entre le polymorphisme de quelques gènes de cytokines et l'asthme.

Notre travail repose sur l'étude du polymorphisme de gènes de quelques cytokines et leur contribution à l'asthme. Il a pour le but de faire un regard sur le rôle de ce polymorphisme et son effet sur le taux de quelques Immunoglobulines E (IgE) et des cellules du système immunitaire.

Ce mémoire de fin d'étude s'articule sur trois chapitres :

Le 1^{er} chapitre résume des généralités sur l'asthme ; son étiologie ; son mécanisme d'action ainsi que les symptômes et traitement y sont liés. Le 2^{ème} chapitre expose la génétique de l'asthme et ses gènes candidats. Le dernier chapitre explique le polymorphisme de gènes de quelques cytokines et son association avec l'asthme.

Chapitre I
Généralités sur l'asthme

I.1. L'hypersensibilité

I.1.1. Définition de l'hypersensibilité

L'hypersensibilité est définie comme une réponse immunitaire spécifique dirigée contre des molécules ou particules non infectieuses appelées allergènes qui provoquent un dysfonctionnement dans l'organisme (Way, 1998). On classe l'hypersensibilité selon le temps qui s'écoule entre l'entrée de l'antigène (Ag) et l'apparition des premiers symptômes d'allergie en quatre types : 1, 2, 3 et 4 (Didier et al., 2006). L'hypersensibilité est stimulée uniquement après la sensibilisation de l'hôte par l'Ag et donc dépend du système immunitaire adaptatif (Godard et al., 2000).

I.1.2. Définition d'allergène

On appelle allergène toute molécule, lorsqu'elle est introduite ou présente dans un organisme immunocompétent, peut induire une réaction immunitaire spécifique (Godard et al., 2000). L'allergène est vraisemblablement immunogène dans son ensemble mais il existe des régions polypeptidiques plus active appelées « déterminants antigéniques » ou « épitopes ».

Les allergènes peuvent être présents dans l'air : les aero-allergènes tels que les acariens et les poussières. Ils peuvent aussi être d'origine alimentaire (trophoallergène) ou injectable (piques des insectes). Enfin un certain nombre de médicament peut être à l'origine de réactions d'hypersensibilité. (Didier et al., 2006).

I.1.3. Classification de l'hypersensibilité

La première classification fut établie par P.Gell et R. Coombs en 1939 qui ont distingué les quatre types d'hypersensibilité (Male, 2005) (voir figure 01).

I.1.3.1. L'hypersensibilité type 1 (immédiate)

C'est la réaction classique d'hypersensibilité (Jane, 1998). Elle survient dans les minutes qui suivent la rencontre de l'Ag et dépend de l'activation des mastocytes provoquant la libération des médiateurs de l'inflammation aiguë. Les mastocytes sont sensibilisés par la liaison d'immunoglobuline E (IgE) avec leurs récepteurs spécifiques (Male, 2005). Cette liaison croisée conduit à la dégranulation rapide et la libération de médiateurs pharmacologiques tels que l'histamine qui provoque une inflammation locale (Godard et al., 2000).

Exemple : le choc anaphylactique (réaction généralisée) et l'asthme atopique (réaction locale limitée à l'arbre bronchique) (Bach et Lesavre, 1993).

I.1.3.2. L'hypersensibilité type 2 (cytotoxique)

Moins fréquente que la précédente; causée par la liaison des anticorps (Ac) avec des antigènes de la surface cellulaire ou avec des composants de la matrice extracellulaire. Ces Ac peuvent sensibiliser les cellules à une attaque par d'autres cellules ou à une lyse dépendant du complément (Male, 2005). Ce type d'hypersensibilité (HS) se rencontre lors des accidents de transfusion et lors de l'incompatibilité fœto-maternelle (groupes sanguins différents entre la mère et le fœtus) (Kabbas et Hlichtman, 2009).

Exemple : l'hémolyse entraînée par des anticorps anti-érythrocytes et l'incompatibilité fœtal- maternelle (Bach et Lesavr, 1993).

I.1.3.3. L'hypersensibilité type 3 (semi-retardée)

L'hypersensibilité type 3 est causée par le dépôt des complexes immuns (Ag/Ac) dans les tissus et les vaisseaux. Ce dépôt est particulièrement important dans les sites de filtration comme le glomérule rénal. Les complexes immuns activent le complément et attirent ainsi les polynucléaires et les macrophages (Male, 2005). Ces complexes peuvent aussi être responsables de plusieurs effets systémiques tels que la fièvre, l'asthénie, vascularité, l'arthrite, l'œdème et la glomérulonéphrite (Godard et al., 2002).

Exemple : la maladie sérique (Bach et Lesavr, 1993).

I.1.3.4. L'hypersensibilité type 4 (retardée)

Survient plus de 24 heures après la rencontre de l'Ag. Elle est dépendant des cellules T(CD4⁺) sensibilisées par l'Ag qui libèrent des cytokines attirant et activant les macrophages, ceux-ci provoquent des lésions tissulaires qui peuvent se développer en réaction granulomateuse chronique si l'Ag persiste. Ce type d'HS est observé dans les réactions cutanées et dans la réponse à certains agents pathogènes persistants tels que le *mycobactérium* (Male, 2005).

Exemple : le rejet de greffe, dermatite de contact causé par certains petits ions métallique tel que le Nickel (Bach et Lesavr, 1993).

<p>Diagram illustrating Type I hypersensitivity: An allergen binds to IgE antibodies on the surface of a mast cell. This triggers the degranulation of the mast cell, releasing mediators.</p>	<p>Diagram illustrating Type II hypersensitivity: A cell with surface antigens is targeted by antibodies (IgG). This leads to the activation of the complement system and ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) by cytotoxic cells.</p>	<p>Diagram illustrating Type III hypersensitivity: Immune complexes (Ag-Ab) are deposited in tissues, leading to the activation of the complement system and the recruitment of neutrophils.</p>	<p>Diagram illustrating Type IV hypersensitivity: A sensitized TH1 cell releases cytokines that activate a macrophage.</p>
<p>Type I</p> <p>Hypersensibilité induite par l'IgE</p>	<p>Type II</p> <p>Hypersensibilité cytotoxique induite par l'IgG</p>	<p>Type III</p> <p>Hypersensibilité médiée par un complexe immun</p>	<p>Type IV</p> <p>Hypersensibilité à médiation cellulaire</p>
<p>L'Ag induit la formation de liaisons croisées entre les IgE liées aux mastocytes ou aux basophiles avec libération de médiateurs vasoactifs</p>	<p>L'Ac dirigé contre les antigènes de surface de la cellule médie la destruction des cellules par l'activation du complément ou l'ADCC</p>	<p>Les complexes Ag-Ac déposés dans divers tissus induisent l'activation du complément, puis une réponse inflammatoire médiée par l'infiltration massive de neutrophiles</p>	<p>Les cellules TH1 sensibilisées libèrent des cytokines qui activent les macrophages ou les cellules TC provoquant une lésion cellulaire directe</p>
<p>Les manifestations typiques incluent celles de l'anaphylaxie systémique et celles de l'anaphylaxie localisée, telles que le rhume des foins, l'asthme, l'urticaire, les allergies alimentaires et l'eczéma</p>	<p>Les manifestations typiques incluent les réactions transfusionnelles, l'érythroblastose foetale et l'anémie hémolytique auto-immune</p>	<p>Les manifestations typiques incluent la réaction d'Arthus localisée et des réactions généralisées, telles que la maladie sérique, la vascularite nécrosante, la glomérulonéphrite, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé</p>	<p>Les manifestations typiques incluent la dermatite de contact, les lésions tuberculeuses et le rejet des greffes</p>

Figure 1: Les différents types de l'hypersensibilité (Bach, 2008).

Dans ce qui suit nous allons parler d'une maladie faisant partie de l'hypersensibilité type I qui est l'asthme.

I.2. L'asthme

I.2.1. Définition de l'asthme

L'asthme, du latin "asthma" signifiant « respiration difficile » est une maladie du système respiratoire touchant les voies aériennes supérieures et notamment les deux bronches, définie comme étant une gêne respiratoire à l'expiration (Bourdin et al., 2006). Les voies respiratoires deviennent sensibles à des stimuli tels que les allergènes, la fumée du tabac, l'air froid et l'exercice physique. Quand elles sont exposées à ces stimuli, les voies aériennes peuvent se contracter, se gonfler et se remplir de mucus et devenir hyperréactives (voire figure 02). Cette hyperréactivité bronchique se traduit par une grande sensibilité à des stimuli divers normalement supporté par le sujet sain. Ces stimuli peuvent être spécifiques "allergènes" ou non spécifique (Alexandre et al., 2006). L'asthme se présente sous 3 signes caractéristiques :

- une obstruction des voies aériennes;
- une réactivité bronchique excessive;
- une inflammation des voies aériennes (Chapel et al., 2004).

I.2.2. Etiologie

On n'a pas encore complètement élucidé les causes profondes de l'asthme, les gros facteurs de risque sont les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques.

I.2.2.1. Les facteurs environnementaux

A. Les allergènes à l'intérieur d'habitation

A.1. Les acariens

Ce sont des ectoparasites (vivent sur la peau) hématophage (ils se nourrissent du sang de leur hôte). L'inhalation d'acariens morts, contenus dans la poussière domestique, favorise la crise d'asthme chez les sujets prédisposés (Larousse médicale, 2000). En Afrique par exemple l'asthme provoqué par les acariens constitue environ 60% de l'asthme allergique (Kouao et al., 1991).

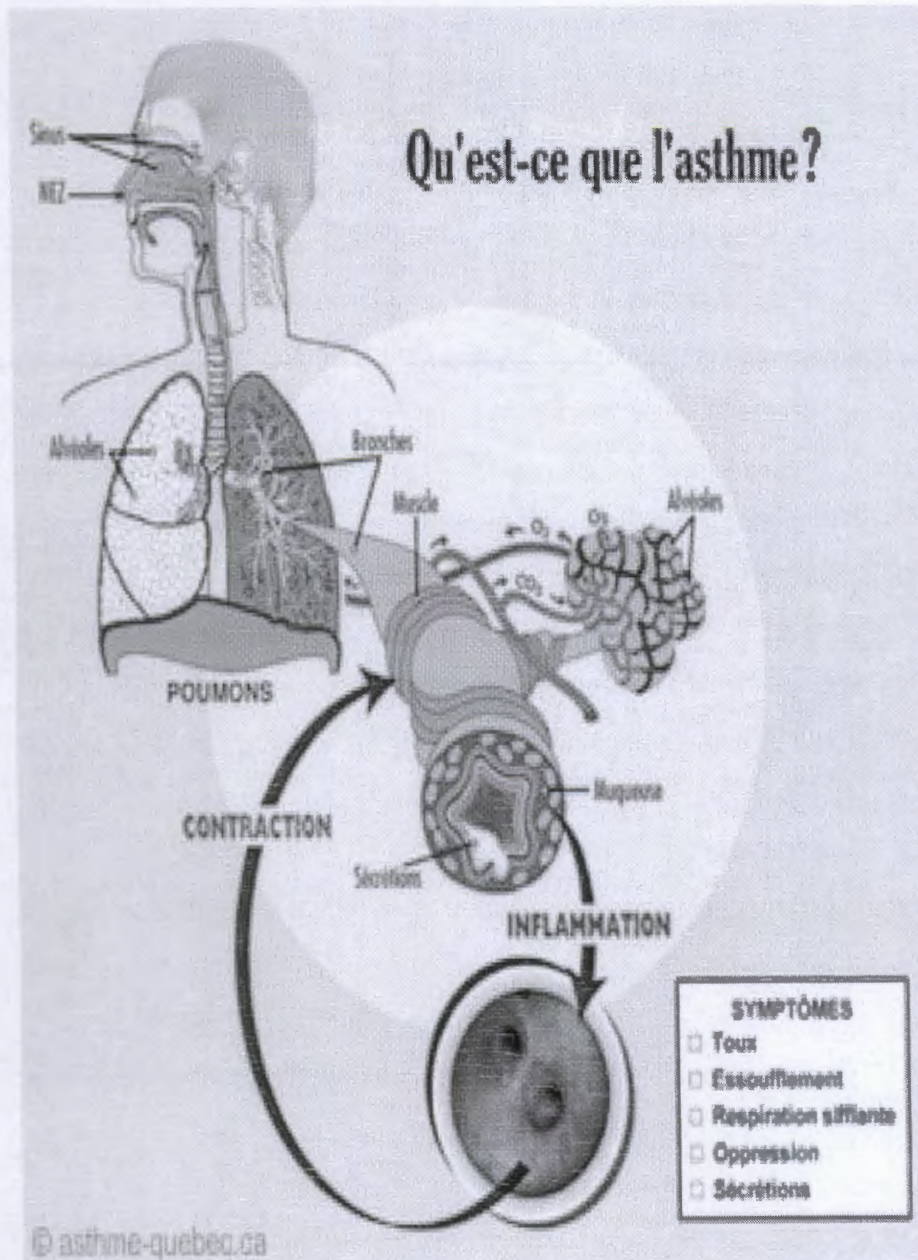


Figure 2: Les signes de l'asthme

A.2. Les blattes (cafards)

Elles se plaisent dans les lieux sombres et humides. Elles colonisent les cuisines, les réserves alimentaires et se cachent le jour dans les placards, les fentes des murs, sous tapisseries et les moquettes. Elles véhiculent des allergènes et près de 5% de la population sont sensible aux blattes (Didier et al., 2006).

A.3. Allergie aux chats et aux chiens

Cette allergie est assez fréquente dans les pays occidentaux ou elle varie de 21,8 à 30,8% pour les chats et de 31 à 50,2% pour les chiens. Les principaux réservoirs d'allergènes de chat, sont les glandes sébacées et la salive. Pour le chien, les principaux réservoirs d'allergènes sont le pelage, la salive et la peau. Ces allergènes sont transportés dans l'air par des particules aérodynamiques dans le diamètre parfois et inférieur à 2,5 à 5 μm (Khiati, 2002).

B. Les allergènes extérieurs

B.1. Les pollens

Il existe une grande variété de pollens mais seul ceux dont la taille est inférieure à 20 μm arrivent à pénétrer dans les voies aériennes. Il faut savoir que les allergènes contenus dans le grain de pollen sont des protéines ou glycoprotéines ceci explique que la plupart des pollinoses se traduisent principalement par des signes d'obstruction chronique (Khiati, 2002). En absence de polluant tels que le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre ou l'ozone, le nombre de protéines et en particulier d'allergène augmente à l'intérieur du grain de pollen, ces allergènes ont plus de facilité à sortir du grain, donc à entrer en contact avec les muqueuses des patients. Par ailleurs, les grains de pollens pollués induisent une grande libération d'histamine par les mastocytes que les grains non pollué (Ruffin et al., 1986).

B.2. Les moisissures

La diminution d'apport en air neuf et un excès d'humidité peuvent engendrer des problèmes d'humidité dans les locaux et favoriser le développement de moisissures (taches sur les murs ou les papiers peints) souvent se développer à partir de la poussière, de bois, de papier, de tissus et des plantes intérieurs (Khiati, 2002).

B.3. La fumée de tabac

La fumée du tabac modifie les gènes de cellules pulmonaires et pourrait causer des changements génétiques dans les poumons les rendant vulnérables à l'asthme. (Mackay et Epp, 1997). Le tabagisme passif ; l'exposition involontaire d'un individu non fumeur à la fumée de tabac dans un environnement clos, est considérée comme facteur de risque important pour l'asthme et les principales victimes sont les nourrissons et les jeunes enfants (Khiati, 2002).

B.4. Les produits chimiques irritants sur le lieu de travail

Comme la farine, le gaz, la vapeur,..., ces produits sont souvent sévères car se sont des allergènes puissants agissant par plusieurs mécanismes et causent une intense hyperréactivité. Plus de 200 substances (protéines, métaux,...) présentes sur les lieux de travail sont capables d'entraîner l'asthme (Bach, 1993).

B.5. Les virus

On parle alors de bronchite asthmatique virale.

B.6. La pollution de l'air

La pollution de l'air peut déclencher des crises d'asthme (Ruffin et al., 1986).

B.7. Autre facteurs

L'air froid, les émotions fortes en cas de peur ou de colère par exemple ou l'exercice physique, font partie des autres facteurs possibles favorisant le déclenchement d'asthme, même certains médicaments (comme l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdes) peuvent déclencher des crises d'asthme (Moneret et al., 1994). On a également associé l'urbanisation à une augmentation des cas d'asthme mais on ne connaît pas clairement la nature exacte de ce lien.

I.2.2.2. Les facteurs génétiques

Plus de 100 gènes ont été associés à l'asthme dans au moins une étude d'association génétique. Ces études doivent être répétées pour s'assurer que les résultats ne sont pas des hasards. Jusqu'à la fin de l'année 2005, 25 gènes ont été associés à l'asthme dans plusieurs populations distinctes. Beaucoup de ces gènes sont liés au système immunitaire ou à la modulation de l'inflammation (Boulet, 1997). Aussi la prédisposition génétique peut être une cause

d'asthme. Dans une famille, lorsqu'un des parents est asthmatique, l'enfant a une probabilité de 38% de devenir à son tour asthmatique et lorsque les deux parents sont asthmatiques, le risque augmente à 52% (Khiati, 2002).

I.2.3. Mécanisme de l'asthme

L'allergie affecte environ 17% de la population. Elle est soit modérée (rhume des foins) soit menaçante pour la vie. Elle est médiée par l'IgE qui est normalement retrouvée en très petites quantités dans le sang et dont la présence nous protège contre les infestations par les vers. La réaction allergique peut survenir contre les antigènes avec deux phases (Godard et al., 2000) (voir figure 03) :

I.2.3.1. Phase de sensibilisation

La sensibilisation à un antigène particulier dépend de la stimulation de la production d'IgE. Les IgE sont des anticorps plasmatiques à faible concentration (100 à 200 ng/ml ou 50 à 100 UI) et ont une courte durée de vie (2 à 3 jours). Par contre ces IgE peuvent persister plusieurs mois fixés aux récepteurs de haute affinité des mastocytes du tissu conjonctif ou des muqueuses et aux récepteurs de faible affinité des éosinophiles, des plaquettes et des macrophages (Revillard, 1994).

Donc, le récepteur de l'antigène de la cellule B spécifique à un allergène se lie, internalise, traite et présente l'antigène associé aux molécules du CMH de classe 2. Les cellules Th2 CD4⁺ reconnaissent l'antigène présenté par ces cellules B et provoquent la commutation de classe d'IgM vers IgE de cellule B à antigène spécifique (Godard et al., 2000).

I.2.3.2. Phase effectrice

Les anticorps IgE spécifiques produits après le contact précédent avec un antigène (allergène) diffusent à travers le corps et entrent, éventuellement, en contact avec les mastocytes et les basophiles. Ces cellules possèdent des récepteurs ayant une haute affinité pour la région (constante) Fc de l'IgE (Godard et al., 2002). A partir de cette altération les mastocytes libèrent, des facteurs qui induisent un bronchospasme immédiat : l'histamine, mais aussi des facteurs chimiotactiques comme l'IL-5 et le TNF α . Les spasmogènes peuvent induire de l'œdème, augmenter la sécrétion de mucus et la contraction des muscles lisses, ce qui aboutit à la réduction immédiate du débit dans les voies respiratoires et à la chute du V_E (volume expiratoire maximal par seconde). Quant aux facteurs chimiotactiques, ils recrutent des cellules de la circulation :

éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes et macrophages. Ces cellules peuvent modifier progressivement la structure pulmonaire en induisant une hyperplasie des cellules caliciforme, le dépôt de collagène sous la membrane basale et peut être l'hyperplasie des muscles lisses. De plus, ces cellules et leurs produits causent une hyperréactivité bronchique liée à l'hypersécrétion, à l'infiltration inflammatoire épaississant la paroi des bronchioles et à la contraction des muscles lisses bronchiques. Cette réaction inflammatoire s'observe expérimentalement dans les biopsies pulmonaires (Roitt et al., 2002).

I.2.4. Types d'asthme

L'asthme est classé essentiellement en 2 classes :

I.2.4.1. L'asthme professionnel

L'asthme professionnel est défini comme une maladie caractérisée par la limitation du débit d'air expiré et une hyperréactivité bronchique. Ce type d'asthme est causé par certains agents présents dans le milieu de travail (Elston et al., 2004).

I.2.4.2. L'asthme allergique

Le plus fréquent, en générale caractérisé par la survenir d'une ou plusieurs crises causées par une réaction excessive des bronches du malade à un agent extérieur (le plus souvent allergisant). Il s'agit de la forme d'asthme la plus grave sur le court terme. Le degré de la réaction bronchique pouvant être particulièrement important et parfois mortel. La crise d'asthme allergique se manifeste par une obstruction soudaine des voix bronchiques.

Le malade en crise s'étouffant par suffocation (l'impossibilité d'expirer correctement empêchant une nouvelle inspiration) et manque d'oxygène dans le sang (l'impossibilité d'expirer empêchant l'apport d'oxygène due à l'inspiration et saturation de l'organisme en CO₂). La crise d'asthme est toujours une urgence médicale engageant le pronostic vital et nécessite une prise en charge spécifique (Mallet et Medeiros, 2008).

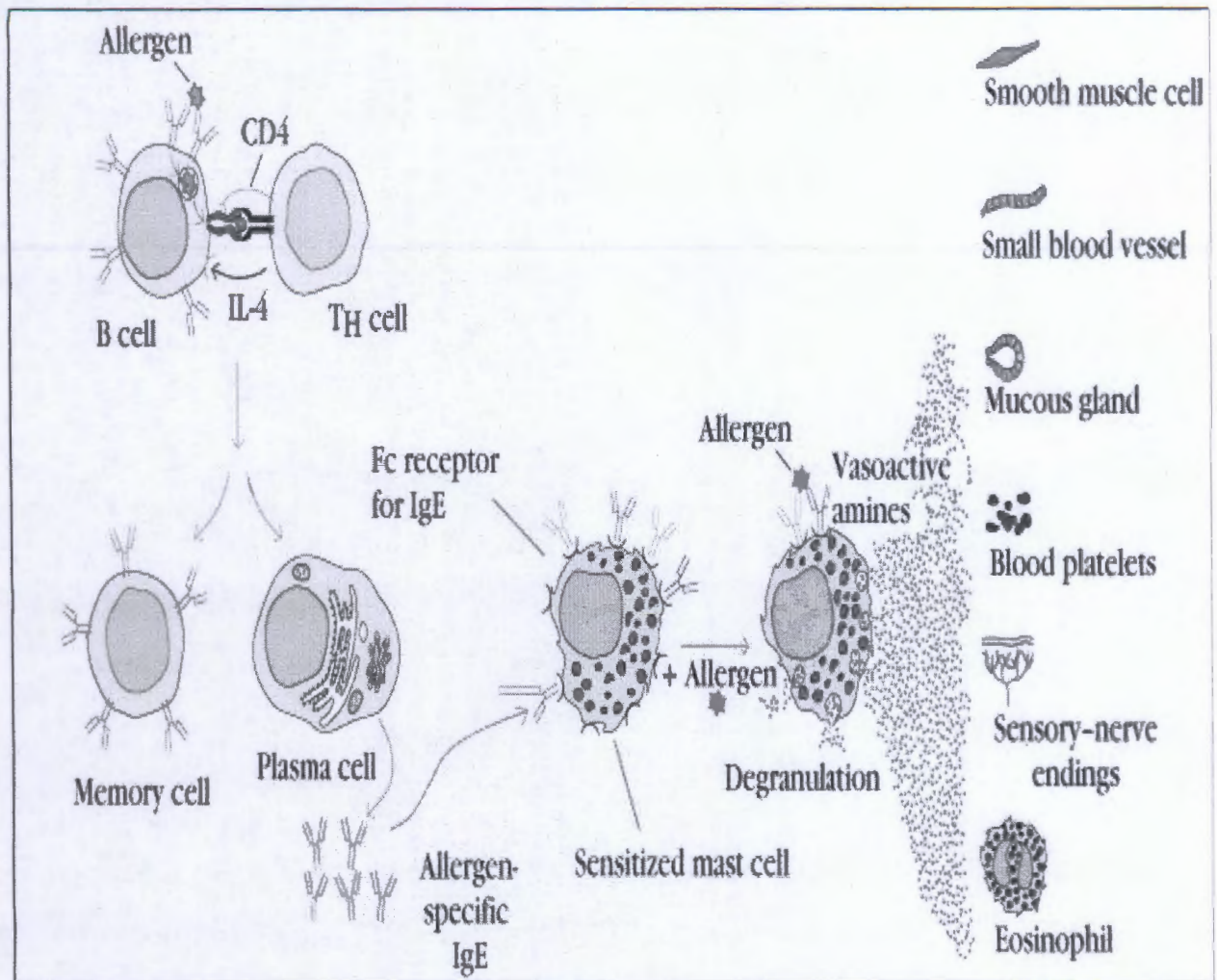


Figure 03: Mécanisme de l'asthme (Bach, 2008).

I.2.5. Symptômes et traitement

I.2.5.1. Symptômes

L'asthme se manifeste par une toux, des sifflements dans la poitrine, une gêne respiratoire et une oppression thoracique. Un seul de ces symptômes peut évoquer l'asthme (Association de Canada, 2010). Au cours d'une crise d'asthme, les symptômes s'aggravent avec une élocution difficile (incapacité de finir les phrases). La radiographie du thorax d'un asthmatique montre une distension pulmonaire avec une accumulation d'air dans les poumons et une horizontalisation des côtes (Boucher, 2007).

I.2.5.2. Traitement

L'asthme ne se guérit pas mais on peut par une bonne prise en charge juguler les troubles et donner une bonne qualité de vie à ceux qui en sont atteints. Il est également important d'éviter tout ce qui peut déclencher l'asthme c.à.d. les stimulations provoquant des irritations ou des inflammations des voies respiratoires (OMS). Le traitement de l'asthme est classé en 4 stades :

- traitement d'une allergie éventuelle : antihistaminiques, désensibilisation.
- corticothérapie inhalée : trouver la dose minimale efficace
- β -Mimétique de longue durée d'action, prescrit en association avec corticothérapie.
- traitement des infections respiratoires (Zenberg, 2005).

Les médicaments les plus utilisés sont :

- La théophylline : est utilisée par voie orale et dont les formes actuelles ont beaucoup diminué les effets secondaires.
- Les bêtamimétiques : en pulvérisation sont non seulement des médicaments efficaces dans la crise
- Le kétotifen et le cromoglycate : sont des médicaments souvent actifs dans la prévention de la crise.
- Les corticoïdes : restent parfois nécessaires en traitement de l'asthme sévère là où les autres thérapeutiques se sont avérées insuffisantes (Bader, 1987).

chapitre II
Génétique de l'asthme

II.1. Définitions générales

II.1.1. Définition du gène

Le code génétique ne peut être transcrit que lorsqu'il est présent dans un fragment très particulier de l'ADN appelé « gène » (Gautert et al., 2008). Classiquement, on appelle gène un ensemble de nucléotides conditionnant la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et donc la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé (Blamare et Delmare, 1985). Les gènes sont situés à des endroits bien spécifiques des chromosomes que l'on appelle locus. Cette localisation est toujours identique d'une génération à la suivante. L'être humain possède environ 100 000 gènes différents, l'ensemble des gènes d'un individu constituant son génotype (Morin, 2002).

II.1.2. Définition du chromosome

Le chromosome est défini comme le support morphologique de l'information génétique (Maillet, 2006). Les chromosomes contiennent les gènes et permettent leur distribution égale dans les deux cellules filles lors de la division cellulaire. Ils sont formés d'une longue molécule d'ADN associée à des protéines (histone notamment) (Morin, 2002). Entre deux divisions cellulaires, ils ne sont pas individualisés et la molécule d'ADN pelotonnée forme la chromatine. Ils se condensent progressivement au cours de la division cellulaire pour prendre une apparence caractéristique en forme de X avec deux bras courts et deux bras longs reliés par un centromère (Kaplan et Delpech, 2006).

La coloration moderne a permis de diviser chaque bras en régions, subdivisées elles mêmes en bandes et caractérisées par un numéro (ou une lettre) qui correspond à la paire chromosomique et qui est suivi une lettre "p" qui désigne un bras court ou "q" un bras long, puis 2 chiffres : le premier indique la région et le second c'est la bande (Blamare, 1985).

II.1.3. Le polymorphisme génétique

Les mutations génétiques peuvent avoir des conséquences plus ou moins graves et conduire éventuellement à une maladie (Bimes et al., 2006). Mais dans la plus part des cas, ces mutations ne sont pas délétères, on dit qu'elles sont « neutres » et ne sont pas pathogènes donc c'est un polymorphisme (Kaplan et Delpech, 2006).

I.1.3.1. Définition de polymorphisme

Le polymorphisme du grec poly= plusieurs et morpho= forme, est la coexistence de plusieurs allèles pour un gène donné dans une population c.à.d. l'existence de variations de la séquence nucléotidique de l'ADN d'un gène dans une population. C'est le fait qu'une espèce présente des individus différents au sein d'une même population (Blamare et Delmare, 1985).

Le terme a été utilisé pour la première fois pour décrire des formes visibles comme la couleur, mais on l'utilise aujourd'hui pour tous types de phénotypes tels que le groupe sanguin. Un gène est considéré comme polymorphe s'il existe au moins deux allèles avec une fréquence égale ou supérieures à 1% (Couyon et Henry, 1998).

Le polymorphisme peut intervenir soit au niveau des séquences codantes des gènes mais sans perturber leur expression correcte soit dans les autres régions de l'ADN (les séquences non codantes). Ce sont ces polymorphismes génétiques qui sont détectés lors des testes de paternité ou lorsque la police scientifique réalise des empreintes génétiques sur un suspect (Bimes et al., 2006).

Le nombre de polymorphisme répertorié n'a cessé de croître depuis leur découverte vers la fin de l'année 1970. On estime leur nombre total sur le génome humain de l'ordre de plusieurs millions, avec une distribution inégale sur les chromosomes. Ceci esquivant en moyenne à une variation polymorphique toutes les 200 à 1000 Pb (Hedauw, 2008). Au sein d'une espèce, le polymorphisme des gènes résulte de l'accumulation de mutation au cours des générations (Bimes et al., 2006).

I.1.4. Définition de mutation

Modification survenant dans l'ADN d'une cellule et pouvant entraîner l'apparition d'un caractère nouveau (Morin, 2002).

II.1.4.1. Types de mutations

II.1.4.1.1. Mutation ponctuelle

C'est un changement de la structure de gène qui affecte un seul nucléotide. Il existe 3 types de mutations ponctuelles :

A. mutation par substitution : remplacement d'une ou quelques paires de nucléotides par un autre.

B. mutation par addition : ajout d'une ou quelques paires de nucléotides.

C. mutation par délétion : perte d'une ou quelques paires de nucléotides (Hedauw, 2008).

II.1.4.1.2. Mutation dynamique

Ces mutations évoluent d'une génération à une autre, elles correspondent à des répétitions importantes de certains triplets au niveau de l'ADN (CAC et GGG) (Bimes et al., 2006).

Les polymorphismes de nucléotide simple SNP est le plus connue chez l'homme (changement d'une base) (Kaplan et Delpech, 2006).

II.2. Les gènes candidats de l'asthme

L'asthme est lié en partie à des facteurs héréditaires comme en témoigne parfois un nombre élevé de personne atteint au sein d'une même famille, mais il n'existe par un seul gène capable d'augmenter le risque de développer la maladie.

Plusieurs gènes ont été associés directement à l'asthme, ils sont localisés sur les chromosomes 2, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 16, 20...etc (Gautert et al., 2008).

II.2.1. Chromosome 2 : Le gène DPP10 (dipeptidyl peptidase-10)

De nombreux criblages du génome pour l'asthme ont suggéré une région de liaison sur le bras long du chromosome 2 (2q14-q35) (Karp, 2004). Une association significative entre un marqueur situé dans la région 2q15 (D2S308) et l'asthme a été mise en évidence dans des familles australiennes et britanniques (Allen et al., 2003).

Une étude de criblage fin centrée sur ce marqueur a abouti à l'identification du gène DPP10 dont des polymorphismes sont apparus associés à l'asthme dans l'échantillon familial initial et dans d'autres échantillons de populations européennes (association avec l'asthme et l'atopie chez des enfants allemands et association avec l'asthme sévère dans une étude cas-témoins britannique). Bien qu'aucun polymorphisme n'ait été détecté dans une partie codante du gène DPP10, l'un des variants associé à la maladie altère la séquence d'un élément promoteur et pourrait avoir un impact sur l'expression de DPP10 (Allen et al., 2003). Sur la base de l'homologie du gène avec les autres membres de la famille des DPPs, le gène DPP10 pourrait réguler l'activité de différentes chimiokines et cytokines et moduler l'inflammation des voies aériennes du sujet asthmatique (Allen et al., 2003). Il pourrait aussi jouer un rôle au niveau des ganglions parasympathiques et dans la régulation de tonicité des muscles au niveau des voies aériennes (Karp, 2004).

II.2.2. Chromosome 5 : Le gène CYFIP2

Le gène CYFIP2 (cytoplasmic FMR1 interacting protein 2) a été récemment identifié dans des familles japonaises au sein de la région 5q33, région rapportée liée à l'asthme et aux phénotypes de l'atopie par de nombreux criblages du génome (Noguchi et al., 2005). Le gène CYFIP2 est associé à l'asthme atopique. Ce gène code pour une protéine exprimée dans de nombreuses cellules dont les lymphocytes et pourrait être impliqué dans la différenciation des cellules T. D'autres gènes proches de CYFIP2 pourraient aussi être impliqués, comme le gène ITK (un membre de la famille des tec kinases) qui joue un rôle dans le développement et l'activation des lymphocytes T. D'autres études sont nécessaires pour confirmer le rôle exact de ces gènes. Cette région chromosomique contient plusieurs gènes qui sont importants dans la régulation des IgE et dans le développement ou la progression de l'inflammation qui a lieu dans l'asthme et allergie. Parmi ces gènes, sont retrouvés ceux de plusieurs cytokines inflammatoires (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13) (Bleecker et al., 1997).

II.2.3. Chromosome 6 : le gène HLA

La région 6p21 avait montrée de nombreuses liaisons avec l'asthme et les phénotypes de l'atopie (Karp, 2004) et était considérée comme un locus majeur influençant les maladies allergiques. Récemment, (Nicolae et al., 2005) ont mis en évidence l'association d'un polymorphisme du gène HLA avec l'asthme ou l'HRB (hyperréactivité bronchique) dans quatre échantillons de familles nord-américaines et européennes. La susceptibilité à ce locus est apparue complexe et influencée par des facteurs maternels. Le gène HLA est exprimé dans les cellules placentaires à l'interface mère-enfant où il joue un rôle important dans l'immuno-régulation incluant la tolérance maternelle vis à vis du fœtus. Ce gène est également exprimé chez les sujets adultes dans les macrophages, les cellules dendritiques et les myoblastes au cours de la réponse inflammatoire et dans les cellules épithéliales bronchiques, suggérant qu'il pourrait participer dans la réponse locale inflammatoire aux agents allergiques inhalés (Nicolae et al., 2005).

II.2.4. Chromosome 7 : Le gène GPRA (G protein-coupled receptor for asthma susceptibility)

La région 7p15 est apparue liée de manière significative avec l'asthme et le taux élevé d'IgE dans deux échantillons de familles finlandaises et québécoises (Laitinen et al., 2004). Cette région ayant été précédemment rapportée par deux autres criblages du génome (Karp, 2004). Une étude d'association fine au niveau de cette région a conduit à identifier un segment

chromosomique associé au taux élevé d'IgE ou à l'asthme et contenant deux gènes : GPRA (G protein-coupled receptor for asthma susceptibility) et AAAI (asthma-associated alternatively spliced 1) (Laitinen et al., 2004). La fonction du gène AAAI est inconnue. Le gène GPRA code pour un récepteur couplé à la protéine G dont l'isoforme B est augmentée dans les cellules épithéliales bronchiques et musculaires lisses des asthmatiques. Une augmentation de l'expression de GPRA dans les poumons a été observée dans un modèle murin après inflammation provoquée par sensibilisation à l'ovalbumine. Ces deux observations suggèrent l'implication de GPRA dans la physiopathologie de l'asthme (Laitinen et al., 2004). Deux études récentes ont confirmé l'association de polymorphisme du gène GPRA avec l'asthme, le taux d'IgE et la sensibilisation allergénique (Kormann et al., 2005).

II.2.5. Chromosome 11

Ce chromosome a été décrit comme une région génétique liée à l'atopie pour la première fois en 1989 par Cookson et ses collègues (1992). Les études d'association qui s'en suivirent montrèrent que le gène du récepteur de haute affinité pour l'IgE est localisé dans cette région et que certaines variantes étaient associées à l'asthme (Shirakawa et al., 1996). D'autres gènes ont aussi été liés dans cette région comme le CCI6 (Laing et al., 2000) et le GSTP1 (Fryer et al., 2000).

II.2.6. Chromosome 12

Il a été lié à l'asthme initialement par les travaux de Barnes (1999) et a été confirmé par la suite par de nombreuses études d'association et par d'autres criblages génomiques (Barnes et al., 1999). Plusieurs gènes de l'inflammation y sont localisés comme le NOS1 (Grasemann et al., 2000) ou L'IFNG (Nakao et al., 2001). Actuellement, une méta-analyse est en cours, dirigée par le Dr Lyle Palmer, qui utilise les résultats des criblages génomiques de divers groupes de recherche incluant ceux de la Dr Laprise et ces collègues sur la cohorte originaire du SLSJ (Saguenay-Lac-St- Jean).

II.2.7. Chromosome 13

Le gène PHF11 (plant homeodomain finger protein-11) situé dans la région 13q14, une des régions les plus fréquemment liées à l'asthme et à l'atopie dans différentes populations. Ce gène a été trouvé initialement associé au taux d'IgE dans plusieurs panels de familles australiennes et britanniques et à l'asthme sévère dans un échantillon de cas/témoins (Zhang et al., 2003). Une étude a rapporté l'association du gène PHF11 avec la dermatite atopique dans des

familles australiennes (Jang et al., 2005). Ce gène code pour la protéine NY-REN-34 identifiée initialement chez un sujet atteint d'un cancer du rein et exprimée dans l'estomac, les amygdales et les cellules B. La fonction précise du gène PHF11 n'est pas connue, toute fois la présence de deux motifs «zinc finger» dans la protéine suggère un rôle de ce gène dans la régulation de la transcription (Zhang et al., 2003).

II.2.8. Chromosome 16

Ce chromosome a été lié à l'atopie (Ober et al., 1999). Le gène du récepteur de l'IL-4 est localisé sur ce chromosome et certains de ses variants ont été associés à l'atopie (Deichmann et al., 1998). La liaison à la région 16p12 est d'un grand intérêt non seulement parce qu'elle renferme le gène IL4RA, mais aussi parce qu'elle contient une série d'autres gènes dont les protéines sont possiblement impliquées dans l'inflammation allergique, comme la phospholipase A2, le CD19, le CD43 ou le CD1 (Genom, 2004).

II.2.9. Chromosome 20

Le gène ADAM 33 (A Desintegrin And Metalloprotease-33) localisé dans la région 20p13 est le premier gène de susceptibilité à l'asthme identifié par clonage (clonage génétique c'est la manipulation génétique permettant le transfert de gène, prélevé sur une cellule, à une autre cellule) (Bousquet et al., 1993) dans des familles britanniques et euro-américaines (Van et al., 2002). Ce gène code pour une protéine faisant partie du groupe des désintégrines et métalloprotéases, qui est exprimée préférentiellement dans les muscles lisses bronchiques et les fibroblastes pulmonaires.

Récemment, 10 études d'association cherchant à répliquer les premiers résultats ont été réalisées dans différentes populations. Les études menées dans les populations caucasiennes retrouvent une association du gène ADAM 33 principalement avec l'asthme et les phénotypes de la fonction vésicatoire, tandis que des associations sont décrites avec la rhinite allergique ou l'HRB dans des populations asiatiques et avec l'asthme, les IgE et la réponse aux tests cutanés dans des populations espagnoles et afro-américaines (Kere et al., 2004).

Bien que la fonction du gène ADAM33 ne soit pas totalement élucidée, ce gène jouerait vraisemblablement un rôle dans le remodelage bronchique et la croissance pulmonaire (Holgate et al., 2005).

Ces régions chromosomiques liées à l'asthme ou atopie contiennent des gènes de fonctions biologiques importantes dans le développement de la maladie. Bien que cette

description des principales régions chromosomiques liées à l'asthme ne soit pas exhaustive, cette liaison permettant de noter une contribution des gènes impliqués dans la présentation des antigènes, dans l'activation des cellules T et dans d'autres processus immunologiques impliqués dans la pathologie de l'asthme (Hakonson et Halpi, 2000).

chapitre III

Polymorphisme de gènes des cytokines et l'asthme

III.1. Généralités sur les cytokines

Les communications intercellulaires qui interviennent dans les réactions immunitaires spécifiques et non spécifiques et dans l'inflammation mettent en jeu deux mécanismes principaux :

-Le premier fait appel à l'interaction stéréospécifique entre les molécules complémentaires, structure et contre structure des membranes des deux cellules en présence, ce contact membranaire met en jeu des paires de molécules telles que B7, CD28, CD40, CD40 L...

-Le deuxième mode de communication utilise des molécules messages solubles ou médiateurs qui comprennent par exemple les hormones stéroïdiens ou peptidiques, les neurotransmetteurs, les neuropeptides (SP, VIP, VGRP), les médiateurs lipidiques (leucotrine, prostaglandine,...), les anaphylatoxines du système du complément (C5a, C3a, C4a...) mais surtout un ensemble de médiateurs appelé : cytokines (Revillard, 1994).

III.1.1. Définition de cytokine

Les cytokines sont des glycoprotéines régulatrices (Arikin, 2003) secrétées en réponse à un stimuli (Lydyard et al., 2002). Elles sont produites principalement par les lymphocytes Th activés et les macrophages mais aussi par d'autres cellules (lymphocytes B, éosinophiles, cellules dendritiques, cellules endothéliales et cellules de la moelle osseuse) (Boulanger, 2003). Leur taille varie entre 8 et 50 KDA. Elles ont pour but d'induire, de contrôler ou d'inhiber l'intensité et la durée de la réponse immunitaire ainsi que les mécanismes d'hématopoïèse et certaines différenciations et proliférations tissulaires (Arikin, 2003). Leur mode d'action est autocrine, endocrine ou paracrine (Masson, 2008).

III.1.2. Les classes des cytokines

Au début, les cytokines étaient divisées en deux grands groupes. Les lymphokines produites par les lymphocytes et les monokines secrétées par les macrophages. Aujourd'hui, les cytokines sont rassemblées en grandes familles (Boulanger, 2003) :

III.1.2.1. Les interférons

Ce sont des protéines de faible masse moléculaire qui ont un effet pléiotrope (Cavaillon, 1996). Ils sont secrétés par différent types de cellules qui ont une action régulatrice et stimulatrice du système immunitaire. Il existe 2 types d'interférons : types 1 (INF α et INF β) et types 2 INF γ (Morin, 1997).

III.1.2.2. Les chimiokines

Défini l'ensemble des cytokines de faible poids moléculaire ayant tout en commun un pouvoir chimiotactique. Aujourd'hui, on connaît plus de 40 chimiokines, leur nomenclature est basée sur des points précis de leur structure (Cavaillon, 1996) : les chimiokines CC sont chimiotactique pour les monocytes, les chimiokines CXC sont chimiotactique pour les polynucléaires, les chimiokines C et les chimiokines CX3C (Lydyard et al., 2002).

III.1.2.3. Les interleukines

Molécules sécrétées par les lymphocytes ou par les macrophages et servant de messenger dans les communications entre les cellules du système immunitaire (Morin, 1997). Les interleukines font parties des cytokines, petites protéines sécrétées par différents types de cellules qui ont une action régulatrice et stimulatrice dans le système immunitaire. Dans la nomenclature internationale, les interleukines sont notées IL suivi d'un numéro par exemple: IL-1, IL-4 ... (Kindt et al., 2008).

III.1.2.4. Autres cytokines

CSF : (Colony Stimulating Factor) : qui contrôle le développement, la différenciation et l'expansion des cellules myéloïde (Lydyard et al., 2002).

GM-CSF : (Granulocyte macrophage colony stimulating factor) : provoque l'engagement des cellules souches vers la lignée de granulocytes ou des monocytes (Kindt et al., 2008).

TGF β : (Tumor Growth Factor) : inhibe l'activation et la croissance des cellules B et T (Kindt et al., 2008).

TNF β : (Tumor Nécroses Factor β) : capable d'induire la nécrose des tumeurs (Lydyard et al., 2002).

III.2. Les récepteurs des cytokines

Les cytokines agissent sur leurs cellules cibles par un mécanisme analogue à celui des hormones peptidiques, en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques, ce qui conduit à l'activation de seconds messagers intracellulaires et en retour, à l'induction d'une cascade biochimique qui aboutit à l'effet spécifique de cytokines (Prolifération, différenciation...).

Ces récepteurs peuvent être classés en cinq familles sur la base de leur structure moléculaire, on distingue :

- les récepteurs des superfamilles de cytokines classe 1 ou (hématopoïétine);
- les récepteurs des superfamilles de cytokines classe 2;
- les récepteurs des superfamilles de cytokines classe 3;
- les récepteurs des superfamilles des immunoglobulines;
- les récepteurs des chimiokines. (Boulangier, 2003).

III.2.1. Les récepteurs des superfamilles de cytokines classe 1

Ils constituent, la plus grande famille et tirent leur nom du premier membre de cette famille qui définit le récepteur de l'hématopoïétine. Ces récepteurs consistent en général en une ou deux chaînes polypeptidiques (glycoprotéines), responsables de la liaison à la cytokine et une chaîne supplémentaire partagée (commune ou « C »), impliquée dans la transduction du signal (Masson, 2008). Ces récepteurs sont caractérisés par une région extracellulaire longue, d'environ 2000 acides aminés. Ces récepteurs sont pour les cytokines suivantes : IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, G-CSF et GM-CSF (Roitt, 2002).

III.2. Les récepteurs des superfamilles de cytokines classe 2

Qui partagent une organisation similaire dans un domaine extracellulaire qui contient des résidus cystéine et tryptophane dont la position est bien conservée. Leurs cytokines sont, IL-10 et INF (Kindt et al., 2008).

III.2.3. Les récepteurs des superfamilles de cytokines classe 3

Qui contiennent dans leurs domaines extracellulaires environ 40 acides aminés et sont riches en cystéine. Ce sont des récepteurs pour le TNF_{α} et TNF_{β} , cette famille comprend des molécules comme CD40, CD7 et les récepteurs de mort cellulaire Fas/CD95, DR4 et DR5 (Roitt, 2002).

III.2.4. Les récepteurs des superfamilles des immunoglobulines (Ig)

Les membres de la superfamille des immunoglobulines interviennent largement dans de nombreux aspects de biologie cellulaire. Ils comprennent le récepteur d'IL-1 et les récepteurs de M-CSF et du facteur de cellule souche (SCF/c-kit) (Masson, 2008).

III.2.5. Les récepteurs des chimiokines

Environ 20 polypeptides différents, couplés aux protéines G et comportant sept segments transmembranaires constituant la famille des récepteurs des chimiokines. Chaque sous type de récepteur est capable de lier plusieurs chimiokines au sein de la même famille comme l'éotaxine et IL-8 (Masson, 2008).

Tableau1: Les récepteurs des cytokines

Les récepteurs	Principaux ligands associés	Principales cellules présentant ce type de récepteur
Récepteur de la superfamille des Ig	IL-1/ M-CSF	Lymphocytes Th, B, NK. Cellules endothéliales musculaires. Macrophages et neutrophiles. Hépatocytes.
Récepteur des cytokines de classe 1	IL-2 - IL-9, IL-11- IL-13, IL15, GM-CSF, G-CSF et hormones de croissance prolactine	Lymphocytes Th et Tc activés. Cellules NK et Tc au repos. Mastocytes.
Récepteur des cytokines de classe2	L10, INF α , β et γ	Macrophages. Cellules présentatrices de l'antigène. Leucocytes et fibroblastes. Lymphocytes Th1, Tc et cellules NK.
Récepteur des cytokines de classe 3	TNF α et β , CD40, Nerve Growth Factor	Cellules nerveuses. Lymphocytes B.
Récepteur des chimiokines	IL-8	Neutrophiles.

III.3. Les cytokines associées à l'asthme

III.3.1. TNF (Tumor Nécrosis Factor)

C'est une cytokine pro-inflammatoire (Hoffjan, 2003). Elle est découverte en 1975 dans le laboratoire Ihod Old à New York. Elizabelt, découvre qu'une substance active capable d'induire la nécrose des tumeurs est présente dans le sang (Cavaillon, 1996). En 1984, des chercheurs ont confirmé qu'il y a deux types de TNF :

- TNF α ou cachectine : qui est constitué de 3 sous unités de 17 KDa. Le TNF humain n'est pas glycolysé. Le gène de TNF α est localisé dans le chromosome 6, qui contient 157 aa, un seul pont disulfure existe dans cette molécule (Cys 69- Cys 101). Il est produit par les mastocytes, les macrophages et d'autres nombreuses cellules (Bach, 2008).

- TNF β ou (lymphotoxine) : qui a une masse moléculaire de 20 KDa qui est glycolysé, stitué dans le chromosome 6 (Revillard, 1994) et constitué de 76 aa, il ne contient pas de cystéines. Il est produit par les lymphocytes.

Les activités biologiques de TNF sont multiples : ils ont des propriétés anti tumorales, antivirales et anti parasitaires en synergie avec l'INF. Le TNF stimule la lipolyse, la glycogénolyse musculaire et l'activité des ostéoclastes (résorption osseuse) (Cavaillon, 1996). Enfin le TNF favorise l'expression des molécules d'adhérence sur les monocytes et l'endothélium et les interactions actuatrices entre ces deux types cellulaires. Il est responsable de la cachexie des maladies chroniques inflammatoires ou néoplasiques. Le TNF est la première cytokine libérée lors d'une réaction inflammatoire, et il peut stimuler la synthèse d'IL-1 et IL-6 (Bach et Lesavr, 1996).

III.3.2. L'interféron (INF)

Les INFs sont des protéines de faible masse moléculaire et dont la sécrétion est induite dans la plus part des tissus. Ils ont une activité antivirale (Bach, 2008)

Il existe deux types :

- Type 1 : INF α et INF β qui sont localisés dans le chromosome 9 et contiennent 166 à 172 aa. Ils sont codés par des gènes sans introns, stables à pH acide et se lient apparemment au même récepteur. Seul l'INF β est glycolysé (Bach et Lesavre, 1996).

Les interférons α et β possèdent une action antivirale; anti proliférative. Ils stimulent l'activité des NK; ils augmentent l'expression des molécules de classe 1 du CMH, mais pas de CMH classe 2, préparant ainsi les cellules à l'action des lymphocytes T cytotoxique dans

le cadre de réponse immunitaires spécifique (Revillard, 1994). L'INF α a un rôle anti-tumoral (inhibition de prolifération) appliqué en thérapie.

- Le type 2 : INF γ est localisé dans le chromosome 12, son promoteur contient une boîte TATA et à une masse moléculaire 45 KDa (Cavaillon, 1996).

Cette cytokine est produite par les lymphocytes TCD4 Th1 et TCD8 et les cellules NK. Elle agit sur un récepteur distinct de celui des INF de Type 1 et elle a une faible activité antivirale. Elle induit l'expression des Ag HLA de classe 2, la différenciation des macrophages et l'augmentation de l'expression de molécule B7 seul ou en association avec le TNF. Elle joue un rôle essentiel dans la destruction des parasites intracellulaires au sein des macrophages. Elle active en effet la production des dérivés de l'oxygène, du monoxyde d'azote et d'autres voies bactériolytiques.

III.3.3. Interleukine 4 (IL-4)

IL4 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope impliquée dans de nombreuses activités biologiques qui a été identifiée en 1992 (Cavaillon, 1996). Le gène IL-4 est localisé sur le chromosome 5q (31-33) ; région chromosomique liée à l'IgE sérique. Elle est composée de 153 aa, produite par les lymphocytes Th2 activés, les macrophages et les basophiles (Paul, 1991). L'IL-4 est un facteur de croissance des lymphocytes B et T, elle est indispensable pour la commutation des gènes de la chaîne lourde μ en ϵ , il n'y a donc pas de synthèse IgE en absence d'IL-4.

L'IL-4 agit en outre sur un grand nombre d'autres types cellulaires (lymphocytes T, cellules endothéliales, fibroblastes, macrophages, cellules NK) où elle agit comme facteur de croissance et de différenciation sur les lymphocytes et comme molécules anti-inflammatoires sur les macrophages. En outre l'IL-4 est un facteur de croissance des basophiles et mastocytes, en synergie avec l'IL-3 et IL-9 (Revillard, 1994).

III.3.4. Interleukine 13 (IL-13)

C'est une protéine avec plusieurs activités anti inflammatoires et immunomodulatrices importantes qui est découverte en 1993 (Cavaillon, 1996). Les gènes codants pour l'IL-13 se trouvent dans le chromosome 5 (23-31). L'IL-13 est une protéine de 132 aa avec une masse moléculaire de 12KD (Nelms et al., 1999). Elle existe particulièrement sous une forme N-glycosylée (Bach et Lesavre, 1996).

L'IL-13 est produite par une variété de types cellulaires incluant les lymphocytes T actives, les lymphocytes B, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles (Karp, 2000). L'IL-13 comme IL-4, stimule la synthèse d'IgE. L'IL-13 inhibe la synthèse des cytokines inflammatoires induites par le LPS. Elle a le potentiel d'action de l'IL-2 pour induire la synthèse d'INF par les lymphocytes à granules (Revillard, 1994).

III.3.5. L'éotaxine

L'éotaxine constitue à ce jour un groupe de trois peptides de la famille des chimiokines impliqués dans le recrutement des éosinophiles et des lymphocytes Th2 au cours de processus inflammatoires. Cette cytokine est localisée sur le chromosome 17 et classée en 3 types 1, 2 et 3.

Elles sont situées en position de 93 et 498 Pb (Blanchard et al., 2002). L'éotaxine joue un rôle de tout premier plan dans l'inflammation allergique initialement dans un modèle d'inflammation pulmonaire. La séquence de l'éotaxine est très proche de celle de CMH. On sait maintenant que les polynucléaires éosinophiles humains qui expriment les récepteurs par l'éotaxine (CCR3) sont également reconnus par MCP-3, ces récepteurs sont de haute affinité pour l'éotaxine (Hember et Garcia, 2004).

Tableau 2 : Les types de cytokine, leur origine et les cellules cibles

Les cytokines	Sécrété par	Cellule/tissu cible	Activités sur ces cellules
Interleukine 1	Monocytes, macrophages, lymphocytes B, cellules dendritiques, cellules endothéliales et autre types cellulaires	-Lymphocytes Th -Lymphocytes B -Cellule NK -Cellules endothéliales vasculaires	-Costimule l'activation -Favorise la maturation et l'expression clonale -Augment l'activité -Intensifie l'expansion des molécules d'adhésion intercellulaire
Interleukine 2	Lymphocytes Th1	-Hypothalamus -Lymphocytes Th et Tc activés par l'antigène -Clones de lymphocytes T	-Provoque la fièvre -Induit la prolifération -Soutient la croissance de longue durée

		spécifiques d'un antigène -Cellules NK et lymphocytes Tc	-Augmente l'activité
Interleukine 4	lymphocytes B, T, basophiles et éosinophiles.	-Lymphocytes B -Lymphocytes T, mastocytes	-Prolifération -Le développement
Interleukine 6	Monocytes, macrophages, lymphocytes Th 2 et cellules stromales de la moelle osseuse.	-Lymphocytes B en prolifération -Plasmocytes -Cellules souches myéloïdes -Hépatocytes	-Favorise la différenciation terminale en plasmocyte -Stimule la sécrétion des anticorps -Aide à promouvoir la différenciation -Induit la synthèse des protéines de la phase aigue
Interleukine 10	Cellules Th2.	-Macrophages -Cellules présentatrices de l'antigène	-Supprime la production de cytokines -Diminue l'expression des protéines de CMH classe II
Interleukine 11	Cellules stromales de la moelle osseuse	-Plasmocytes -Cellules pro génitrices B	-Soutient la croissance -Favorise la différenciation
Interleukine 15	Lymphocytes T	-Cellules NK	- Soutient-la prolifération
Interféron γ	Lymphocyte Th1, Tc et cellule NK	-Macrophages -Lymphocytes B en prolifération -Lymphocytes Th2 -Cellules	-Augmente l'activité -Induit la commutation de classe vers IgG1 et IgE - Inhibe la prolifération -Médie divers effets

		inflammatoires	importants dans l'hypersensibilité retardée
Facteur de Nécrose Tumoral TNF α	Macrophages et mastocytes	-Cellules tumorales -Cellules inflammatoires	-Effet cytotoxique -Inhibe la sécrétion de cytokines à l'origine de l'importante perte de poids lors d'inflammation chroniques (cachexie)

III.4. L'association entre l'asthme et le polymorphisme de gènes de quelques cytokines

III.4.1. Le gène d'IL-4

Le gène IL-4 est localisé sur le chromosome 5q31-33, région chromosomique liée aux IgE sériques totaux rapportée dans deux populations différentes (Marsh et al., 1994). L'IL-4 contribue au développement de l'inflammation allergique et de l'asthme par une variété de mécanismes. D'abord, il joue un rôle important dans la régulation et la production des IgE, car il cause la commutation (ou changement) des isotypes IgM et IgG en IgE dans les lymphocytes B, ce qui stimule la sensibilisation allergique (Zhu et al., 2000). Par ailleurs, l'IL-4 stimule l'expression de chimiokines (comme l'éotaxine), de cytokines inflammatoires et de molécules de surface comme le récepteur IL-4Rcc, le récepteur de haute affinité aux IgE (FceRIp*) dans les mastocytes et les basophiles (Lankouid et al., 1997), le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II dans les lymphocytes B ou les récepteurs de faible affinité (FCERII ou CD23) dans les lymphocytes B et les cellules phagocytaires mononuclées (Defiance et al., 1987). Cette habilité de l'IL-4 à promouvoir l'expression de différentes molécules contribue à l'inflammation et au remodelage du tissu pulmonaire dans l'asthme chronique (Kabesch et al., 2003). D'autres molécules dont l'expression et la production est induite par IL-4 sont les molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1) dans l'endothélium vasculaire. Ces molécules permettent le recrutement et la migration des lymphocytes T, des monocytes, des basophiles et des éosinophiles au site d'inflammation dans la sous-muqueuse et la lumière bronchique, ce qui confère une fois de plus un rôle important à l'IL-4 dans la pathogénèse de l'asthme (Spoelstra et al., 1999). Une dernière activité exclusive à l'IL-4 dans le développement de l'inflammation allergique est sa capacité de diriger la différenciation des lymphocytes T (Th0)

en lymphocytes Th2, cellules productrices de cytokines pro-inflammatoires telles l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13 (Steinke et Borish., 2001).

Plusieurs études d'association ont été effectuées entre l'asthme et ses phénotypes et les différents SNPs connus du gène de l'IL-4. Le SNP IL-4C-589T (Genon., 2004) est le plus connu et il consiste en la substitution d'une cytosine (C) en une thymine (T) à la position -589 du promoteur. Ce polymorphisme a été associé à l'asthme dans une cohorte cas-témoins composée d'un groupe de sujets asthmatiques (n = 306) et de sujets témoins provenant de la population générale japonaise (n = 215). D'après ces travaux, l'allèle muté (IL4*-589T) serait responsable d'une augmentation de l'expression du gène IL4 in vitro (Noguchi et al., 1998).

Différentes études dans d'autres populations caucasiennes (Australie, Canada, Etats-Unis) ont également montré que l'allèle IL4*-589T est associé à la respiration sifflante (Walley et Cookson, 1996), à l'asthme, à l'atopie (Zhu et al., 2000) et à de faibles valeurs de VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde) chez des sujets asthmatiques (Burchard et al., 1999). Bref, ces données et plusieurs autres suggèrent que le polymorphisme IL-4C-589T influencerait la sévérité de l'asthme (Beghe et al., 2003).

III.4.2. Le gène de L'IL-4RA

Le gène IL-4RA est localisé sur le chromosome 16p12 et code pour la chaîne alpha (α) du récepteur de L'IL-4 (ou IL-4Ra) (Pritchard et al., 1991). La région chromosomique 16p12 a été liée à l'asthme et l'atopie (Ober et al., 1999). Les récepteurs de l'IL-4 sont présents dans les tissus hématopoïétiques, endothéliaux, épithéliaux, musculaires, dans les fibroblastes, les hépatocytes et dans le cerveau et sont habituellement exprimés entre 100 et 5000 exemplaires par cellules (Nelms et al., 1999). Le récepteur de l'IL-4 est une protéine transmembranaire de 825 acides aminés (avec une masse moléculaire de 140 kDa) formée d'un hétérodimère d'une chaîne alpha (α), de haute affinité et spécifique à l'IL-4, et d'une chaîne gamma (γ), commune aux récepteurs de plusieurs cytokines (Shirakawa et al., 2000).

Le gène IL-4RA est un candidat idéal parce qu'il active la signalisation intracellulaire de ses principaux ligands, IL-4 et IL-13 (cytokines importantes dans la pathogénèse de l'asthme), ce qui lui permet de jouer un rôle-clé dans l'inflammation allergique (Risma et al., 2002). IL-4RA est un gène exceptionnellement polymorphe avec un nombre important de SNPs qui ont été rapportés (Hackstein et al., 2001). Parmi eux, quelques-uns ont été associés à l'asthme et à l'atopie (Beghe et al., 2003) et huit sont codants et décrits comme résultant en un changement de conformation de la protéine mature (Shirakawa et al., 2000).

III.4.3. Le gène IL-13

Le gène IL-13 est situé dans la portion proximale du chromosome 5q31, région liée à l'asthme et l'atopie dans plusieurs études de liaison (Ober et al., 1999). L'importance de l'IL-13 dans l'asthme est supportée par plusieurs études rapportant un niveau élevé d'IL-13 dans les poumons de patients asthmatiques avec ou sans atopie (Humbert et al., 1997). L'IL-13 est considéré comme un médiateur critique de la phase tardive de la réponse allergique et de l'asthme (Karp et Chiaramonte, 2003).

Plusieurs évidences supportent l'implication de l'IL-13 dans la pathogénèse de l'allergie et de l'asthme bien que les mécanismes physiologiques qui la sous-tendent soient encore incertains. L'IL-13 possède plusieurs fonctions similaires à celles de l'IL-4, mais possède quand même ses particularités (Karp et Chiaramonte, 2003). Ce regroupement de fonctions biologiques de l'IL-4 et de l'IL-13 est dû au fait que leur récepteur, respectivement IL-4R et IL-13R, partagent la chaîne IL-4Ra (Karp, 2000).

Ainsi, l'IL-13 joue un rôle dans la commutation et la production d'IgE, dans l'induction de l'expression des chimiokines (éotaxine), des molécules d'adhésion (VCAM-1) ou du CMH de classe II et dans le recrutement des cellules immunitaires du tissu pulmonaire asthmatique (Zhu et al., 1999). L'IL-13 régule aussi l'infiltration des éosinophiles et l'activation des mastocytes et favorise la fibrose sous-épithéliale (Karp et Chiaramonte., 2003). Finalement, l'IL-13 favorise l'hypersécrétion de mucus (ce qui contribue à l'obstruction bronchique) (Noguchi et al., 1998) et module le développement de l'HRB en agissant directement sur les cellules épithéliales des voies respiratoires (Kuperman et al., 2002), activités qu'il ne partage pas avec l'IL-4.

Les associations génétiques de l'IL-13 avec l'asthme à travers diverses populations ethniques supportent la candidature de l'IL-13 comme un locus majeur pour l'asthme et l'atopie sur le chromosome 5q31 (Karp., 2000). À cet effet, plusieurs groupes ont rapporté des associations entre des polymorphismes de la région du promoteur (position -1111) et des régions codantes (position +1923, +2044, +2525, +2580 et +2749) du gène IL-13 avec les phénotypes de l'asthme (Heinzmann et al., 2000). Le SNP utilisé comme marqueur génétique dans des études qui consiste au changement de base d'une cytosine pour une thymine au 2525 (ou +2525) nucléotide, à partir du cadre d'ouverture de la lecture, dans la région terminale 3'UTR de l'exon 4 du gène (NCBI., 2004).

III.4.4. Le gène TNF α

Le gène TNF α est situé sur le chromosome 6 P 21. Ce gène code pour la cytokine TNF α (Moffatt et al., 1999). Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire plurifonctionnelle, stockée dans les granules des mastocytes et des macrophages et d'autres cellules, qui est libérée pendant la réponse allergique par l'intermédiaire des mécanismes d'IgE dépendant. La production d'TNF peut être modulé par des cellules CD14 (Jaymin et al., 2006).

Il existe une relation étroite entre le TNF α et les pathologies inflammatoires respiratoires bronchiques. On le retrouve à des niveaux élevés dans les voies respiratoires et dans les lavages broncho-alvéolaires de patient asthmatique (Chung et Barnes, 1999). Le polymorphisme 308 G/308A au niveau de l'allèle TNF α est associé à une augmentation de 6 à 7 fois de la transcription du TNF α , augmenterait de 5 fois le facteur de risque d'asthme, provoquant essentiellement une inflammation au niveau pulmonaire (Moffatt et al., 1999).

Dans une étude réalisée dans les cliniques d'asthme et d'allergie du centre médical d'Asan en Coré, les sujets inscrits d'étude sont composés de 788 enfants classifiés dans 3 groupes, 518 sujets asthmatiques atopiques, 117 sujets asthmatiques non atopiques et 153 sujets sains ajustés selon l'âge et le sexe. L'étude a confirmé que la fréquence de 308 G/A chez les sujets asthmatiques est plus élevée que chez les sujets de références (Hong et al., 2007).

III.4.5. Le gène INF γ

L'INF γ a un rôle important chez les asthmatiques, il est anti inflammatoire ce qui diminue la sévérité de l'asthme (Wen et al., 2003). Des chercheurs en Egypte, Sud Afrique, France et Tunis (Pravica et al., 2000) ont découvert qu'un polymorphisme au niveau de région 874 qui substitue un T par A, conduit à la sévérité de l'asthme (Ohly ., 2006)

Ce polymorphisme provoque une diminution de transcription de gène de INF et donc la baisse de production de INF ce qui conduit à l'augmentation de taux de IgE et d'éosinophiles dans le sérum. Ces résultats sont confirmés par plusieurs recherches malgré qu'ils sont de différents allergènes tels que les acariens, le Tabac... (Becler., al 2004). Une étude en Allemand a démontré qu'il y a pas une association entre le polymorphisme 874 T/A et l'asthme chez les nouveaux nés (Nurse et al., 1997).

Une étude réalisée en Egypte à l'hôpital de l'université de Zagazig se fait sur 25 patients non fumeurs asthmatique selon les critères de la société thoracique Américaine. Les patients ont subis des piqûres sur la peau par les allergènes, les résultats démontre que la fréquence de gène 874 est plus élevée chez les asthmatiques que chez les patients de références (Sheffer et al., 1993).

III.4.6. L'éotaxine

L'éotaxine est une petite protéine produite dans les pommons, il est le chimoattrctant le plus sélectif pour les éosinophiles. Il contribue au recrutement des éosinophiles périphérique du sang dans les poumons pendant une inflammation allergique aigue (Rothenberg, 1999).

Après l'entrée d'un allergène inhalé et après l'isolement de la fluide de lavage broncho-alvéolaire de cobay (BAL), on trouve un niveau élevé d'éotaxine dans les échantillons cliniques des patients asthmatiques (Taha et al., 2001). Le taux d'éotaxine est associé à la sévérité de l'asthme. L'éotaxine est localisé essentiellement dans les vois aériennes bronchiques, chez les patients asthmatiques (Lamkhioued et al., 1997). Les principaux récepteurs d'éotaxine sont situés à la surface des éosinophiles, des basophiles, des cellules dendritiques et des lymphocytes T (Sallusto et al., 2005).

Pour élucider l'association entre l'asthme et le polymorphisme de l'éotaxine, une étude a été effectuée en Nord/Nord Est d'Inde sur 235 patients asthmatiques et 239 patients sains a démontrée qu'un polymorphisme au niveau des régions +67 G/A, -384A/G, -426 C/T est lié directement à l'asthme, il augment le taux d'IgE dan le sérum humain qui est un signe d'asthme (Rothenberg, 1999).

conclusion

L'asthme est l'une des maladies les plus fréquentes au monde, il est multifactoriels dont la prédisposition génétique joue un rôle primordiale dans son survenue et gravité, il est clairement héréditaire et hétérogénique.

Le polymorphisme de gène de quelques cytokines peut être à l'origine de la genèse de l'asthme par l'altération des fonctions de cellules conduisant à travers plusieurs mécanismes à une obstruction des voies aériennes, une réactivité bronchique et une inflammation des voies aériennes. Grâce à plusieurs recherches sur plusieurs populations, on a confirmé l'association du polymorphisme de gène de quelques cytokines et l'asthme.

Le développement et la confirmation de ces travaux permettront d'envisager l'avenir des recherches dans la génétique de l'asthme, en termes des recherches fondamentales, de prévention et de thérapeutique.

Bibliographie

Bibliographie

- Alexandre E, Olivier J, Bletry O, Kahn JE et Somogy A., 2006, Immunopathologie et réaction inflammatoire, 2^{ème} édition (module transversaux), Masson, Paris, pp :66
- Allen M, Heinzmann A, Noguchi E, Abecasis G, Broxholme J, et al., 2003, Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q14. *Genet. Nat* 35, pp : 258-263.
- Arikin M A, Randalm M, delamo w L .Hyde J, Luoslob J D and Raphael DR., 2003, Binding of Small molecule to an adaptive proteim-interce.Poc Acad.USANat..100. Asthma and related traits. *Respir Res* 1(1): 19-23.
- Association pulmonaire de canada 2010
- Bach J F et Lesavre P, 1996, Immunologie de biologie à la clinique médecine sciences Flammarion, Paris, pp : 144-145-146.
- Bach J F, 2008, Immunologie, 5^{ème} édition, Medcine sciences Flammarion, Paris, pp: 257.
- Bader P J., 1987. Grand dictionnaire médical pour la famille. pp : 64.
- Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel R, Chiu YF, Juo SH, Hizawa N, Naidu RP, Ehrlich E, Duffy DL, Schou C, Levett PN, Marsh DG et Beaty TH., 1999. Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 104:485-491.
- Becler W K, Plewako H, Hakansson L., 2004. Cytokine production in peripheral blood cells during and outside the pollen season in birch-allergic patients and non-allergic controls .*Rak S. Clin Exp Allergy*; 34(1):123-130.
- Beghe B, Barton S, Rorke S, Peng Q, Sayers I, Gaunt T, Keith TP, Clough JB, Holgat E, Way JW., 2003. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population. *Clin Exp Allergy*. Aug;33(8): 111.
- Bines S, Arbus LY, et Rouge D., 2006. Science humaine et sociales ; Masson, France, pp : 113.

- Blamare G et Delmare J, 1985. Dictionnaire des termes technique de medecine, pp : 159-326.
- Blanchard C, Durual S, Boncoeur E, Estime M, Bcuber JC., 2002. Le Bourget du Lac, INSER 45, Lyon université de sa voie, elsevier, Masson, pp : 310-312.
- Bleecker ER, Postma DS et Meyers DA., 1997. Evidence for multiple genetic susceptibility loci for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* Oct 156:S113-116.
- Boucher Y et Cohen E., 2007. Urgences dentaire et médicale, Edition Cdp, Paris, pp : 36.
- Boulanger MJ, Chow DC, Brevnova EE et Garcia K C., 2003. Hexameric structure and assembly of the interleukine 6, *science* 30, pp : 2101.
- Boulet L P, 1997. L'asthme, (ED) ; communication science impact, Canada, pp : 8.
- Bourdin A, Chanez P et Godard P., 2006. Asthme de l'enfant et l'adulte. Paris, pp 51.
- Bousquet J, Godard F, Bernard M ., 1993. Allergologie, édition ISBN, Paris, pp : 166-168.
- Burchard EG, Silverman EK, Rosenwasser LJ, Borish L, Yandava C, Pillari A, Weiss ST, Hasday J, Lilly CM, Ford JG et Drazen JM., 1999. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV(1) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* Sep;160(3):919-22.
- Cavaillon J M., 1996, les cytokines, 2^{ème} édition, Masson, Paris, pp : 217-319.
- Chapel H, Haeneif M, Misbah S et Snouw N., 2004. Immunologie clinique, 4eme édition Ed Boeck. Bruxelles, pp : 112.
- Chung, K. F. and J. P. Barnes, 1999, "Cytokines in asthma." *Thorax*"54(9): 825 concentrations. *Science* May 20;264(5162): 1152.
- Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, Moffatt MF, Shiraka WA T, Sharp PA, Faux JA, Meir C, Nakuimrara Y, Nakumura Y et al., 1992. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lance*, pp: 340-381-384.
- Couyon P H et Henry P J., 1998. Précis génétique de population , Masson, pp 145.

Defrance T, Aubry JP, Rousset F, Vanbervliet B, Bonnefoy JY, Arai N, Takebe Y, Yokota T, Lee F, Arai K et al., 1987. Human recombinant interleukin 4 induces Fc epsilon receptors (CD23) on normal human B lymphocytes. *J Exp Med* 165, pp: 1459-1467.

Deichmann KA, Heinzmann A, Forster J, Dischinger S, Mehl C, Braeggenolte E, Hildebrandt F, Moseler M et Kuehr J., 1998. Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL4-receptor gene. *Clin Exp Allergy* 28, pp : 151-155.

Demoly P et Bousquet J, 2002, *La rhinite allergique* (Ed) John Libbey Euronext, Paris, pp:11.

Didier A, Hautien J M et Rance F avec collaboration de Labadie F G., 2006. *Allergie et hypersensibilité*, Paris, pp : 7-14.

Elston J ,Hihaber A, Khan L., 2004. Biopyand bronchoalreolar lavage in asthma , *SL*, pp: 24-37-57.

Fryer AA, Bianco A, Heppie M, Jones P W, Strange R C et Spited M A., 2000. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 161, pp :1437-1442.

Gautheret D, 2008 .*Des génomes aux système U1BIBS* ,Université paris sud, pp : 96.

Genome B, 2004. University of California, Santa Cruz (UCSC) Genome Bioinformatics Site: <http://genome.ucsc.edu>.

Godard P, Denoly P, Pujol J L, Uichel F B., 2000. *Asthmatologie*, Masson, Paris, pp: 66.

Grasemann H, Yandava CN, Storm S, Gravesande K, Deykin A, Pillari A, Ma J, Sonna LA, Lilly C, Stampfer MJ, Israel E, Silverman EK et Drazen JM., 2000. A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma. *Biochem Biophys Res Commun*, pp: 272-391-394.

Hackstein H, Hecker M, Kruse S, Bofanert A, Ober C, Deichmann KA et bein G., 2001. A novel polymorphism in the 5' promoter region of the human interleukin- 4 receptor alpha-chain

gene is associated with decreased soluble interleukin-4 receptor protein levels. *Immunogenetics*. May-Jun;53(4), pp: 264.

Hakonarson H et Halapi E, 2002. Genetic analyses in asthma: current concepts and future directions. *Am J Pharmacogenomics* 2, pp: 155-166.

Hedauw B S et Silvestrej S., 2008 ;Biologie et génétique moléculaire, Dunod, Paris, pp : 34-117.

Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao PS, Ohshima K, Umeshita R, Abe Y, Braun S, Yamashita T, Roberts MH, Sugimoto R, Arima K, Arinobu Y, YU B, Rruse S, Enomoto T, Dake Y, Kawai M, Shimazu S, Sasaki S, Adra CN, Kitaichi M, Inoue H, Yamauchi K, Tomichi N, Kurimoto F, Hamasaki N, Hopkin JM, Izuhara K, Shirakawa T et Deichmann KA., 2000. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet*, Mar 1;9(4), pp: 549-59.

Hmbert M et Garcia G, 2004. Service de pneumologie et réanimation respiratoire, Lyopital antonie- Béclère assistance publique hospitalière, Paris (revue française d'allergologie, volume 44, N°1, pp : 62-64.

Hoffjan S, Nicolae D and Ober C.1996. Association studies for asthma and atopic diseases, a comprehensive review of the literatures *Respir Res*, pp : 4-6.

Holgate ST, Davies DE, Powell RM, and Holloway JW., 2005. ADAM33: a newly identified protease involved in airway remodelling. *Pulm Pharmacol Ther*, pp :212.

Hong S-J, MD, PhD,^a Hyo-Bin Kim, MD,^a Mi-Jin Kang, BS,^b So-Yeon Lee, MD,^c Ja-Hyung Kim, MD,^a Bong-Seong Kim, MD,^a Seong-Ok Jang, BS,^b Hyung-Doo Shin, PhD,^d and Choon-Sik Park, MD, PhD^e Seoul and Gyeonggi-Do., 2007 *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* TNF- α (2308 G/A) and CD14 (2159T/C) polymorphisms in the bronchial responsiveness of Korean children with asthma ,Korea volume 119, number 2 , pp: 399.

Humbert M, Durham SR, Kimmitt P, Powell N, Assoufi B, Pfister R, Menz G, Kay AB Etcorrigan CJ., 1997. Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in

- the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 99, pp: 657-665.
- Jang N, Stewart G, and Jones G., 2005, Polymorphisms within the PHF11 gene at chromosome 13q14 are associated with childhood atopic dermatitis. *Genes Immun*, pp : 262-264.
- Jaymin B. Morjaria K. Babu S, Stephen T. Holgate, Riccardo P., 2006, Tumour necrosis factor- α as a therapeutic target in asthma 1 *Asthma Allergy Inflammation and Repair*, Southampton General Hospital, Level F, South Academic Block, Mailpoint 810, Southampton, UK SO16 6YD 2 Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Ospedale Tomaselli, Università di Catania, Catania, Italy, Elsevier, volume 3, n°:3, pp: 314.
- Kabbas A et Hlichtman A, 2009(ED), Masson, Belgique, pp : 188.
- Kabesch M, Tzotcheva I, Carr D, Hofler C, Weiland SK, Fritsch C, Mutius E V et Artinez FD., 2003. A complete screening of the IL4 gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. Nov;112(5), pp :893-895.
- Kaplan J C et Delpech M, 2006. *Biologie moléculaire et médecine*, 3eme édition, Flammarion médecine science .Paris, pp : 33-223.
- Karp M Wand Ewart S.L, 2004. Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. *Nat Rev Genet*, pp: 5-376-387.
- Karp W M et Chiaramonte M, 2003. Interleukin-13 in asthma. *Curr Opin Pulm Med* Jan 9, pp: 21-27.
- Karp W M, 2000. The gene encoding interleukin-13: a susceptibility locus for asthma and related traits. *Respir Res* 1, pp: 19-23.
- Kelly AE, Hanson EM, Boothby MR et Keegan AD., 2003. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science* Jun (6)300, pp: 1527-1528.
- Kere J and Laitinen T, 2004. Positionally cloned susceptibility genes in allergy and asthma. *Curr Opin Immunol.*, 16, pp : 689-694.

Khiati M, 2002, Asthme ; éducation Forme Alger, pp : 9-10-11.

Kindt TJ, Goldsby R A, Osborne B A., 2008, Immunologie, le cours de Janis- Kuby, avec question de révision, 6^{ème} édition, de Dunod ; Paris, pp : 308-310-311.

Kormann MS, Carr D, Klopp N, Illig T, Leupold W, et al., 2005. G-Protein Coupled Receptor Polymorphisms are Associated With Asthma in a Large German Population. *Am J Respir Crit Care Med*, pp: 247.

Kouao I, Keita G, Kouao D, 1991. Médecine d'Afrique noire, pp: 591.

Kuperman DA, Huang X, Koth LL, Chang GH, Dolganov GM, Zhu Z, Elias JA, Sheppard ET Erie DJ., 2002. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 8, pp: 885-889.

Laing IA, Hermans C, Bernard A, Burton PR, Goldblatt J et Souef PN., 2000. Association between plasma CC16 levels» the A38G polymorphism, and asthma. *AmJRespir Crit Care Med* 161, pp: 124-127.

Laitinen T, Polvi A, Rydman P, Vendelin J, Pulkkinen V, et al., 2004, Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science*, pp: 300-304.

Lamkhioued B, Renzi PM, Abi-Younes S, Garcia-Zepada EA, Allakhverdi Z, Ghaffar O, et al., 1997, Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J Immunol*, pp : 159-593-601.

Larousse Médicale, 2000, canada, pp: 105-106.

Lydyard P M, Whelan A et Fanger., 2002, L'essentiel immunologie, Berti édition, Paris, pp : 107- 110 – 111.

Mackay J et Epp J, 1997. Gueve tabac, pp : 122.

Maillet M, 2006. Biologie cellulaire Elseiver, Masson; France, pp :10.

Male D, 2005. Immunologie, (Ed) Boeck, Bruxelles, pp : 16.

Mallet E et Medeiros R, 2008. Recent advance in general paediatrics, (ED) johlibbey eurotext, pp: 67.

Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Kautzky E E, Schou C, Krishnaswamy G et Beaty TH., 1994. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* May, pp :264-1152.

Masson P, 2008. Fondememet de l'immunologie, traduction de 7 ème édition, de Boeck, pp : 186-188-189.

Moffatt M F, A James, et al., 1999 "Extended tumour necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an Australian population sample." *Thorax* 54(9), pp: 757-761.

Moneret A, Douin BE, Broschii M, Fau P, Guerin B ,Tahet H, Acson J, Mouton C., 1994. Guide du praticien en immuno allergie (Ed) Masson, Paris, pp : 31- 32- 33.

Morin Y., 2002, Larousse de la medecine; Paris, pp :178-376-494-495-606.

Nakao F, Ihara K, Kusuhara K, Sasaki Y, Kinukawa N, Takabayashi A, Nishima S et Hara T., 2001. Association of IFN-gamma and IFN regulatory factor 1 polymorphisms with childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 107, pp :499-504.

NCBI, 2004. National Center for Biotechnology Information
(NCBI):<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, Ryan JJ et Paul WE., 1999. The IL-4 receptor: Signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol* 17, pp : 701.

- Nicolae D, Cox NJ, Lester LA, Schneider D, Tan Z, et al., 2005. Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21. *Am J Hum Genet.* 76, pp: 349-357.
- Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, Takeda K, Yokouchi Y, Kawashima T, Yanagi H, Matsu I A et Hamaguchi H., 1998. Association of asthma and the interleukin-4 promoter gene in Japanese. *Clin Exp Allergy* 28, pp: 449-453.
- Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J, Shibuya K, Shibuya A, et al, 2005. Positional Identification of an Asthma Susceptibility Gene on Human Chromosome 5q33. *Am J Respir Crit Care Med.* [s.p.].
- Nurse B, Haus M, Puterman AS, Weinberg EG, Potter PC., 1997, Reduced interferon-gamma but normal IL-4 and IL-5 release by peripheral blood mononuclear cells from Xhosa children with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 100, pp: 662.
- Ober C, Tsalenko A, Willadsen S, Newman D, Daniel R, Andal J, Hoki D, Schneider D, True K, Schou C, Parry R et Cox N., 1999. Genome-wide screen for atopy susceptibility alleles in the Hutterites. *Clin Exp Allergy* 29 Suppl 4, pp: 11-15.
- Ohly A, 2006. The common variant / common disease hypothesis on the example of the allergy [doctoral thesis]. Giessen: Justus-Liebig University. [s.p.].
- OMS : Organisation Mondiale de la santé.
- Paul W E, 1991. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. Blood, polymorphism for associations with asthma and atopy. *J Med Genet* 33, pp: 689-692.
- Pravica V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV., 2000, A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production. *Hum Immunol.* 61(9), pp: 863-866.
- Revillard P J, Banchereau J, Bstid M, Cavaillonj M et Dayer JM ., 1994, immunologie revillard, pp : 85-171.

- Risma KA, Wang N, Andrews RP, Cunningham CM, Ericksen MB, Bernstein JA, Chakraborty R et Hershey GK., 2002. V75R576 IL-4 receptor alpha is associated with allergic asthma and enhanced IL-4 receptor function. *J Immunol* Aug 1;169(3), pp: 1604-10.
- Roitt, Brostoff et Male., 2002. *Immunologie 21* (Ed) de Boeck, Belgique, pp : 121-337
- Rothenberg ME, 1999, Éotaxine. An essential mediator of eosinophil trafficking into mucosal tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol*;21, pp: 291-295.
- Ruffin J, 1986 climat et santé centre d'épidémiologie de population, faculté de médecine
- Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A., 2005 Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997, pp: 277.
- Sheffer AL et Taggart VS, 1993 The National Asthma Education Program. Expert Panel Report Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute/ *Med Care.*; 31(3):MS20, [s.p.].
- Shirakawa I, Deichmann KA, Izuhara I, Mao I, Adra CN ET Hopkin JM., 2000. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunol Today* 21, pp: 60-64.
- Spoelstra FM, Postma DS, Hovenga H, Noordhoek JA et Kauffman HF., 1999. Interferon gamma and interleukin-4 differentially regulate ICAM-1 and VCAM-1 expression on human lung fibroblasts. *Eur Respir J* 14, pp: 759-766.
- Steinke JW et Borish L, 2001. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res* 2, pp: 66-70.
- Taha RA, Laberge S, Hamid Q, Olivenstein R., 2001 Increased expression of the chemoattractant cytokines eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, and interleukin-16 in induced sputum in asthmatic patients. *Chest*; 120, pp: 595-601.

Van E P, Little RD, Dupuis J, Mastro RG, Falls K et al., 2002. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*, pp: 418- 426-430.

Walley AJ et Cookson WO. 1996. Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for association with asthma and atopy, pp: 33-689-692.

Way J, 1998, *Immunologie 2 ème éducation* Beboeck, Bruxelles, pp : 446.

Wen FQ, Liu X, Manda W, Terasaki Y, Kobayashi T, Abe S, Fang Q, Ertl R, Manouilova L, Rennard SI., 2003, TH2 Cytokine-enhanced and TGF-beta-enhanced vascular endothelial

growth factor production by cultured human airway smooth muscle cells is attenuated by IFN-gamma and corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.*; 111, pp: 1307-18.

Zenberg B D, 2005, *Guide pratique de l'asthme*, 3 ème édition, Masson Paris, pp: 145.

Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG, Ponting CP, Broxholme J., 2003, Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 That influences immunoglobulin E levels and asthma. *Nat Genet*, pp: 181-186.

Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, Zhang Y et Elias JA., 1999. Pulmonary expression of mterleukm-13 causes inflammation, mucus hypersécrétion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest Mar 103*, pp:779-788.

Présenté par : Bouchina Rahma Boussaniou Sihem Lassed Wahiba	Dirigé par : <i>M^{elle}</i> Boutennoune Hanane
	Date de soutenance : 30/06/ 2010

L'association entre le polymorphisme de gènes de quelques cytokines et l'asthme

Diplôme d'Etudes Supérieures en Biologie, option Biochimie

Résumé

L'asthme est une maladie chronique très fréquente qui se manifeste par une gêne respiratoire et une oppression thoracique. Un traitement guérissant n'est pas encore découvert, mais les moyens de lutte contre ces symptômes offrent aux patients presque une vie dépourvue de complications.

L'asthme est plurifactoriel où les facteurs génétiques jouent un rôle important dans sa genèse. Plusieurs chromosomes tels que le chromosome 5,6... interviennent directement dans l'asthme. Les cytokines ont un rôle important dans l'orientation de la réponse immunitaire. Le polymorphisme de gènes de quelques cytokines conduit par plusieurs mécanismes à l'atteinte d'asthme et ce ci est prouvé par plusieurs études sur différentes populations.

Mots clés : Asthme, cytokine, polymorphisme, chromosome.

Abstract

Asthma is a very common disease which is manifested by a difficult in breathing and chesttightness. No Treatment is still healing but fond ways to fight against these symptoms offer patients a life almost devoid of comlications. The asthma is a multifactorial disease, where genetic factors play an important role in its genesis. Several chromosomes such as chromosom 5,6... are directly involved in asthma. Cytokines have an important role in the orientation of the immune response. Gene polymorphisms of some cytokines leds by several mecanisms to suffering from asthma and this is proved by several studies on different populations.

Kyd word : Asthma, cytokine, polymorphisms, chromosome.

ملخص

الربو مرض مزمن, شائع جدا ويتسم بصعوبة في التنفس و ضيق في الصدر علاجه الناجح لم يكتشف بعد و لكن توجد طرق لمقاومة أعراضه ما يمنح المرضى حياة تقريبا من دون مضاعفات. للربو أسباب متعددة بيئية و وراثية و توجد عدة كروموزومات مثل الكروموزوم 5,6.. تتدخل مباشرة في الإصابة به.

للسيتوكينات دورا هام في اتجاه الإستجابة المناعي حيث أن تعدد الأشكال الجينية لبعض السيتوكينات يؤدي إلى مرض الربو عن طريق آليات متعددة و هكذا ما أكدته عدة دراسات أجريت على فئات مختلفة .

الكلمات المفتاحية: الربو, كروموزوم, تعدد الأشكال الجينية, السيتوكينات.

*Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie
Département de la biologie moléculaire et cellulaire
Université de Jijel*