



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie
Moléculaire et Cellulaire

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
البيولوجيا الخلوية والجزيئية قسم الكيمياء الحيوية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master 2

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie (PCPP)

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**La recherche des interleukines et leurs polymorphismes intervenant dans
l'inflammation de l'asthme.**

Rédigé par : SABOUNI Hanine

Soutenu le : 09-11-2020

TALHA Khadidja

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme ROUABAH Leila (Pr. UFM Constantine)

Encadreur : Mme DAHMANI Dahbia Ines (MCB UFM Constantine).

Examineur : Mr DJOUDI Brahim (MCB UFM Constantine).

Année universitaire 2019-2020

Remerciements

*Avant toute chose nous tenons à remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné santé, accordé la force et le courage pour achever ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer toutes nos profondes gratitudee, nos remerciements les plus vifs et nos reconnaissances les plus sincères à Madame **Dahmani Dahbia Ines**, maitre de conférences à l'université Mentouri 1 de Constantine, pour nous avoir encadrées, aidées et soutenues durant la réalisation de ce mémoire. Nous la remercions chaleureusement pour sa sagesse, sa gentillesse, sa patience, ses qualités humaines et surtout sa disponibilité pour nous tout le temps.*

Pour tous les membres du jury qu'ils ont lu, critiqué, affiné ce travail et l'ont aussi rendu utile et profitable.

*Nous remercions également **Mlle Debbache Afnan**, pour son encouragement, son soutien moral durant toute cette période, sa gentillesse, son aide et ses conseils.*

*C'est avec un grand plaisir que nous remercions tous les responsables et les enseignants (es) du département de Biochimie et Biologie moléculaire de l'université **des Frères Mentouri Constantine1** pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.*

✧ *Khadidja* ✧

À mon créateur Allah le Tout Puissant

Je m'incline devant votre grâce Seigneur car votre bénédiction m'a permis de mener à terme ce travail tous les jours de ma vie, ta bonté et ta générosité me suivent partout.

À ma très chère mère ma source de force et d'inspiration et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucun dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je vous dédie ce travail qui est le fruit de tes longues années de patience, d'efforts et de sacrifice en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accordez santé, longue vie et bonheur. Je t'aime maman.

À mon héros Papa, mon premier modèle et mon premier concurrent pour le sens de courage merci pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour. J'espère être la fille que tu as voulu que je sois. Papa ce travail je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement. J'espère qu'un jour, je pourrai leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, qu'Allah leur prête bonheur et longue vie.

Ainsi, Dieu merci de m'avoir entouré d'une famille unique et formidable qui m'a constamment encouragée et soutenue tout au

*long de ces années. Chacun à sa façon différente.....Merci
beaucoup*

*Particulièrement à la femme géniale au grand cœur **ma tante
Fatíha**, la généreuse et l'admirable, dieu seul sait le grand
amour et la reconnaissance que je vous porte. Que Dieu te
procure santé, bonheur et longue vie.*

*À ma meilleure binôme **Hanine**, ce travail n'a pu être mené à
bien qu'avec votre aide je te remercie pour toutes les heures que
nous avons passé ensemble, pour ton soutien émotionnel et
moral, ton encouragement et patience et surtout pour tes
conseils pleins de sens et de compétences. Je présente mes sincère
gratitudes à toi qui a contribué de près au bon déroulement de
ce travail tu as été toujours là durant non seulement la
réalisation de ce projet mais aussi durant toutes ces années
d'études.*

*Vraiment j'ai la chance d'avoir un super binôme comme toi, je
suis impatiente de travailler à nouveau avec toi et je te souhaite
plus de succès dans ta vie professionnelle plus tard. Je t'aime ma
chérie.*

*À mes amies et mes sœurs :« **Ines, Marwa, Wissem, Sara,
Soumia, Halla, Mina, Rawnak** » Je ne peux pas trouver les mots
justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes
pensées, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble. Vous êtes les
meilleures.*

✧ *Hanine* ✧

Je dédie ce modeste travail à :

À mon amour Mama "Hadjira Bourtal"

Pour la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donnés, Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi Mama. Tu es ma lumière, mon souffle. Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie inshaallah. Je t'aime mon cœur Maman.

À mon très cher Papa "Salah Sabouni"

Je ne te remercierai jamais assez pour tes sacrifices et tes efforts fournis pour mon éducation et mon bien-être, pour cet amour infini dont tu m'as comblé et pourtant soutien durant toutes les étapes de ce long parcours. Que Dieu te procure santé, bonheur et longue vie inshaallah. Je t'aime Papa.

À mes jolies sœurs

À ma généreuse sœur Imene, ma zème maman, ma grande sœur, la femme géniale au grand cœur, l'esprit noble, à celle qui a toujours accouru à mon aide et qui planifie tout ce qu'il faut pour mon bonheur, merci pour tout votre amour et l'aide financier.

À ma chère sœur Houda, je te remercie énormément pour le soutien et de m'avoir supporté durant ce mémoire, je t'exprime par ce travail mes sincères sentiments de fraternité et d'amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur HABIBATI.

À mes chers frères

Mon frère aîné Nabil et Youcef, qui ont toujours été à mes côtés, merci pour votre amour, soutien moral et financier aussi bien que votre disponibilité de tous les jours que j'ai besoin de vous. Tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Au petit nouveau de la famille, mon neveu Jad Adam tu es notre source de bonheur et de douceur. Je t'aime mon ange.

À toute la famille "SABOUNI" et la famille "BOURTAL"

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond.

À mes chères cousines adorées

Ikrām, Kaouthar et Zainab, Vous êtes mes sœurs. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et en souvenirs des précieux moments que nous avons partagés depuis l'enfance.

À mes très chères amies

A Linda et Khaoula, mes amies intimes, mes sœurs, je vous remercie de tolérer chaque jour mes idioties et mes petites folies ! Merci pour votre présence et votre aide quotidien mes chéries d'amour, je suis vraiment chanceuse de vous avoir à mes côtés.

A Halla, Soumia, Amina, Rawnak et Sara, vous êtes les plus belles rencontres au cours de mes années à la faculté, vous m'auraient fait passer de superbes années académiques.

A Titina, ma première rencontre au CEM, je veux que tu saches combien je chéris mon amitié avec toi. Tu sais toujours me faire rire. Merci d'être mon amie.

A Inès, l'amie de mon enfance, toi et moi nous avons vécu tellement d'aventures inoubliables à l'enfance, je suis fière de notre fidélité en amitié ma chérie.

À ma chère binôme "Khadidja"

Je remercie ma partenaire de mémoire, ma binôme, mon amie... sans qui rien n'aurait été pareil, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Tu m'as soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles vécus, nous avons vraiment formé une belle équipe. Je t'aime.

À moi-même "Hanine"

Je vous aime tous et je m'aime !

TABLE DE MATIERE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Partie 01 : Asthme	4
I. L'asthme.....	4
I.1. Définition de l'asthme	4
I.1.1. L'asthme extrinsèque (allergique, atopique)	4
I.1.2. L'asthme intrinsèque (bronchique, non atopique)	5
I.1.3. L'asthme induit par l'effort	5
I.2. Epidémiologie	5
I.2.1. Prévalence	5
I.2.2. Mortalité	5
I.2.3. Morbidité	6
I.3. Étiologie	6
II. Physiopathologie	10
II.1. Physiopathologie de l'asthme	10
II.1.1. Inflammation bronchique	10
II.1.2. Remodelage bronchique	12
II.1.3. Dysfonctionnement du système nerveux autonome	13
II.1.4. Hyperréactivité bronchique	13
II.2. Diagnostic	14
II.2.1. Diagnostic clinique	14
II.2.2. Diagnostic paraclinique	14
II.2.3. Diagnostic biologique	15
Partie 02 : Interleukines	16
I. Les interleukines	16
I.1 L'interleukine 6 (IL-6)	17
I.1.1. Circonstances de découverte du gène de l'Interleukine 6	17
I.1.2. La structure de l'interleukine 6	17
I.1.3. Les récepteurs de l'interleukine 6	18
I.1.4. Le rôle de l'IL-6 dans l'asthme	19
I.1.5. Les polymorphisme de l'IL-6	20
I.1.5.1. IL-6 -174 G/C rs1800795	20
I.1.5.2. IL-6 -597G / A rs1800797	20

I.2. L'interleukine 17 (IL-17)	21
I.2.1. Circonstances de découverte du gène de l'Interleukine 17	21
I.2.2. La structure de L'IL-17	22
I.2.3. Le récepteur de l'Interleukine -17.....	23
I.2.4. Le rôle de l'IL-17 dans l'asthme.....	23
I.2.5. Les polymorphismes de l'IL-17.....	24
I.2.5.1. l'IL-17 A -197G/A rs2275913	24
I.2.5.2. IL-17 F 7488 A/G rs763780	25
I.3. Le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF α)	26
I.3.1. Circonstances de découverte de nécrose tumoral alpha (TNF α)	26
I.3.2. La structure du TNF α	26
I.3.3. Les récepteurs du TNF α	27
I.3.4. Le rôle de TNF α dans l'asthme	28
I.3.5 Les polymorphisme du TNF α	29
I.3.5.1 TNF α -308 G>A rs1800629	29
I.3.5.2 TNF α -238 G>A rs361525	29
Partie 03 : Méta-analyse.	31
I. Définition	31
II. L'apparition de la méta analyse	32
III. Types de méta analyse	32
III.1. Les données résumées	32
III.2. Les données individuelles	32
VI. Etapes d'une méta analyse.	33

CHAPITRE II : METHODES

I. Méthodologie de travail	37
II. La recherche bibliographique	38
II.1. Critères de sélection des articles	38
II.2. Critères de sélection des articles utilisés dans la méta analyse	39
II.3. Critères d'exclusion des articles	39
II.4. Critères d'exclusion des articles utilisés dans la méta analyse (forest plot)	39
III. Le déroulement de l'étude	39
III.1.1. L'extraction des données	39
VI. L'analyse statistique des Données.	41
V. Gestion des références bibliographiques	41

CHAPITRE III : RESULTATS

I.	Le polymorphisme IL-17 F (7488A/G) (rs763780)	42
I.1.	Tableau résumant les résultats des articles analysés	42
I.2.	La répartition des études selon le pays	44
I.3.	Forest plot u polymorphisme IL-17 F (7488A/G) (rs763780)	45
II.	Le polymorphisme IL-17 A (-197G/A) (rs2275913)	46
II.1.	Tableau résumant les résultats des articles analysés	46
II.2.	La répartition des études selon le pays	48
II.3.	Forest plot du polymorphisme IL-17 A (-197G/A) (rs2275913)	48
III.	Le polymorphisme TNF α -308A / G (rs1800629)	49
III.1.	Tableau résumant les résultats des articles analysés	49
III.2.	La répartition des études selon le pays	53
III.3.	Forest plot du polymorphisme TNF α -308A / G (rs1800629)	53
IV.	Le polymorphisme TNF α 238 G>A (rs361525)	54
IV.1.	Tableau résumant les résultats des articles analysés	54
IV.2.	La répartition des études selon le pays	55
IV.3.	Forest plot du polymorphisme TNF α -238 G>A (rs361525)	56
V.	Le polymorphisme IL-6 -174 G/C (rs1800795).....	57
V.1.	Tableau résumant les résultats des articles analysés	57
V.2.	La répartition des études selon le pays	59
V.3.	Forest plot d u polymorphisme IL-6 -174 G/C (rs1800795)	59
VI.	Le polymorphisme IL-6 -597 A/G (rs1800797)	60
VI.1.	Tableau résumant les résultats des articles analysés	60
VI.2.	La répartition des études selon le pays	61
VI.3.	Forest plot du polymorphisme IL-6 -597 A/G (rs1800797)	61

CHAPITRE IV : DISCUSSION

I.	L'interleukine17	62
I.1.	Le polymorphisme IL-17 F (7488A/G) (rs763780)	63
I.2.	Le polymorphisme IL-17 A (-197G/A) (rs2275913)	64
II.	Le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α)	65
II.1.	Le polymorphisme TNF α -308A / G (rs1800629)	65
II.2.	Le polymorphisme TNF α -238 G>A (rs361525)	67
III.	L'interleukine 6	67
III.1.	Le polymorphisme IL-6 -174 G/C (rs1800795).....	68
III.2.	Le polymorphisme IL-6 -597 A/G (rs1800797)	69
CONCLUSION		70

Références bibliographiques	72
------------------------------------------	-----------

ANNEXE

Liste des figures

Figure.1 : Structure du gène de l'interleukine-6 (IL-6).....	17
Figure.2 : La liaison de l'interleukine 6 à son récepteur.....	19
Figure.3 : Structure du gène de l'interleukine-17 (IL-17).....	22
Figure.4 : Les récepteurs de L'Interleukine 17.....	23
Figure.5 : La localisation du gène de nécrose tumoral alpha (TNF α).....	26
Figure.6 : Le récepteur du TNF α	28
Figure.7 : L'organigramme des études incluses et exclues.....	37
Figure.8 : La répartition de nombre des études de l'IL-17F rs763780 (7488A/G) selon les pays.....	44
Figure.9 : Forest plot des études sur la comparaison des génotypes CC vs TT du polymorphisme IL 17F 7488 A/G (rs763780).....	46
Figure.10 : La répartition de nombre des études de l'IL-17 A rs2275913 (-197G/A) selon les pays.....	48
Figure.11 : Forest plot des études sur la comparaison des génotypes (CC vs TT) du polymorphisme IL 17A -197 G/A (rs2275913).....	49
Figure.12 : La répartition de nombre des études du TNF α -308A / G (rs1800629) selon les pays.....	53
Figure.13 : Forest plot des études sur la comparaison des génotypes (AG+AG vs GG) du polymorphisme TNF α -308A / G (rs1800629).....	54
Figure.14 : La répartition de nombre des études du TNF α -238G>A selon les pays	56
Figure.15 : Forest plot des études sur la comparaison de l'allèle A du polymorphisme TNF α -238G>A.....	56
Figure.16 : La répartition de nombre des études de l'IL-6 -174 G/C rs1800795selon les pays.....	59
Figure.17 : Forest plot des études sur la comparaison polymorphisme IL 6 -174 G/C (rs1300795) (l'allèle C)	60
Figure.18 : La répartition de nombre des études de l'IL-6 -597 A/G rs1800797selon les pays.....	61

Liste des tableaux

Tableau.1 : La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme de l'IL-17 F (7488A/G) chez les patients et les témoins.....	43
Tableau.2 : La distribution des génotypes et des allèles de l'IL-17 A rs2275913 (–197G/A) chez les patients et les témoins.....	47
Tableau.3 : La distribution des génotypes et des allèles du TNF α -308A / G (rs1800629) chez les patients et les témoins.....	51
Tableau.4 : La distribution des génotypes et des allèles du TNF α -238 G>A rs361525 chez les patients et les témoins.....	55
Tableau.5 : La distribution des génotypes et des allèles de l'IL-6 -174 G/C rs1800795 chez les patients et les témoins.....	58
Tableau.6 : La distribution des génotypes et des allèles de l'IL-6 -597 A/G rs1800797 chez les patients et les témoins.....	60

Abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADN c	Acide Désoxy ribonucléique complémentaire
AIRMAG	Asthme Insights and Reality in Maghreb
ARN m	Acide Ribonucléique messenger
ARN	Acide Ribonucléique
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CD4	Cluster de différenciation 4
CTLA8	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 8
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) Ligand
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EQTL	Expression Quantitative Trait Loci
FoKI	Flavobacterium Okeanokoites
GATA1	Gata-Binding Protein 1
GINA	Global Initiative for Asthma
gp-130	Glycoprotéine-130
H161R	Histidine 161 Arginine
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleukine
Jak/STAT	Janus Kinase/ Signal Transducers and Activators of Transcription
Kb	Kilobit
kDa	Kilodalton
LTh17	Type 17 t-Helper Lymphocytes
MAP	Mitogen Activated protein
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinases
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
NF-kb	Nuclear Factor-Kappa B
PAF	Platelet Activating Factor
Pb	Pair de Base
PCR	Polymerase Chain Reaction (Réaction en chaîne de polymérisation)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism

SOCS	Suppressors Of Cytokines Signalling
<i>Sol TNF</i>	Soluble Tumor Necrosis Factor
TH 1	Type 1 t-Helper lymphocytes
TH 17	Type 17 t-Helper lymphocytes
TH 2	Type 2 t-Helper lymphocytes
Tm-TNF	Transmembrane Tumor Necrosis Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VEMS1/CVF	Volume Expiratoire Maximal par Seconde 1 /Capacité Vitale Forcée

Résumé :

Objectif : L'asthme est une maladie chronique hétérogène du système respiratoire qui touche toutes tranches d'âges ; caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. L'objectif de cette étude est d'identifier les interleukines et leurs polymorphismes les plus pertinents dans la pathologie de l'asthme.

Méthode : Il s'agit d'une étude analytique qui porte 96 articles scientifiques récents accessibles en ligne qui ont été publiés entre 2008-2020, rédigés en anglais et réalisés sur plusieurs populations de différentes origines ethniques (Chine, Corée, Iran, Pakistan, Serbie, Finlande, Tunisie, Slovaquie, Egypte, Italie, Inde et l'Arabie Saoudite). Nous les avons analysées en utilisant le guide francophone (GFASAS). Après l'exclusion des études qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion, il en est resté 26 articles sur les interleukines, dont nous avons choisis 3: IL-17, TNF α et l'IL-6, et 42 articles qui exploitent 2 polymorphismes pour chaque interleukine: IL-17 A -197G/A (rs2275913) et IL-17 F 7488 A/G (rs763780), IL-6 -174 G/C (rs1800795) et -597 A/G (rs1800797), TNF α -308 G>A (rs1800629) et -238 G>A (rs361525).

Résultats : Nous avons réalisé des Forest plots pour chaque polymorphisme dont les génotypes comparés sont communs. Pour cela, nous avons utilisé le test Cochrane et l'indice I^2 pour mesurer l'hétérogénéité des études sélectionnées. Les résultats ont montré qu'il y a des études qui ont pu constater une association significative entre le SNP de chaque interleukine et le risque de l'asthme, et d'autres qui n'ont pas abouti à aucune signification sur les fréquences génotypiques et alléliques.

Conclusion : L'achèvement de ce travail nous a permis de renforcer une éventuelle association entre les polymorphismes des 3 interleukines et l'asthme, qui peuvent être considérés comme des marqueurs de prédisposition à l'asthme dans diverses populations dans le monde et mettre en évidence leur rôle dans le développement de la pathologie.

Mot clés : Asthme, Interleukines, Polymorphismes, IL-6 -174 G/C (rs1800795), IL-6 597G / A (rs1800797), IL-17 A -197G/A (rs2275913) et IL-17 F 7488 A/G (rs763780), TNF α -308 G>A (rs1800629) et TNF α -238 G>A (rs361525).

المخلص

الهدف: الربو هو مرض مزمن غير متجانس يصيب الجهاز التنفسي ويصيب جميع الفئات العمرية، يتميز بالتهاب مزمن في الشعب الهوائية. الهدف من هذه الدراسة هو التعرف على الانترلوكينات وتعدد أشكالها الأكثر صلة بمرض الربو.

الطريقة: هذه الدراسة التحليلية تتضمن 96 مقالة علمية حديثة متوفرة عبر الأنترنت تم نشرها بين عام 2008-2020، مكتوبة باللغة الإنجليزية و تم إجرائها على عدة مجموعات من أصول عرقية مختلفة (الصين، كوريا، إيران، باكستان، صربيا، فنلندا، تونس، سلوفاكيا، مصر، إيطاليا، الهند و السعودية). قمنا بتحليلها باستخدام دليل الناطقين بالفرنسية (GFASAS). بعد استبعاد الدراسات التي لم تستوف معايير القبول، احتفظنا ب 26 مقال عن الانترلوكينات، اخترنا منها: IL-17 و TNF α و IL-6، و 42 مقال يتضمن تعدد الأشكال لكل انترلوكين : IL-17 A -197 G/A (rs2275913) و IL-6 -174 G/C (rs1800795) و TNF α -308 G>A (rs1800629) و TNF α -238 G>A (rs361525).

النتائج: قمنا بعمل المخططات الغابية لكل تعدد الاشكال حيث كل الانماط الجينية المقارنة هي نفسها. لهذا استخدمنا اختبار كوشران و مؤشر I^2 لقياس عدم تجانس الدراسات المختارة. أظهرت النتائج أن هناك دراسات وجدت ارتباطاً معنوياً بين SNP الخاص لكل انترلوكين وخطر الإصابة بالربو، وأخرى لم ينتج عنها أي أهمية على الترددات الوراثية والأليلية.

الخلاصة: سمح لنا هذا العمل بتأكيد ارتباط محتمل بين تعدد الأشكال للـإنترلوكينات الثلاثة والربو، والتي يمكن اعتبارها علامات على الاستعداد للإصابة بالربو في مجموعات سكانية مختلفة في العالم، وتسليط الضوء على دورها في تطوير علم الأمراض.

الكلمات المفتاحية: الربو، الانترلوكينات، الأشكال المتعددة، IL-17A -197 G/A (rs2275913) و IL-17F (rs763780) و TNF α -308 G>A (rs1800629) و IL-6 -174 G/C (rs1800795) و TNF α -238 G>A (rs361525).

Abstract:

Objective: Asthma is a heterogeneous chronic disease of the respiratory system that affects all age groups; it is characterized by chronic inflammation of the airways. The aim of this study is to identify the interleukins and their polymorphisms that are most relevant to the pathology of asthma.

Method: This analytical study covers 96 recent scientific articles accessible online that was published between 2008-2020, they are written in English language and carried out on several populations of different ethnic origins (China, Korea, Iran, Pakistan, Serbia, Finland, Tunisia, Slovakia, Egypt, Italy, India and Saudia). We analyzed them using the French-speaking guide (GFASAS). After excluding studies that did not meet the inclusion criteria. We kept 26 articles from which we picked three most important interleukins having a major role inflammatory reaction in asthma: IL-17, TNF α and IL-6. After that we selected 42 articles that exploit 2 polymorphisms for each interleukin:IL-17 A -197 G/A (rs2275913) and IL-17 F 7488 A/G (rs763780), IL-6 -174 G/C (rs1800795) and -597 A/G (rs1800797), TNF α -308 G>A (rs1800629) and -238 G>A (rs361525).

Results: We carried out Forest plots for each polymorphism whose compared genotypes are common. For this, we used the Cochrane test and the I2 index to measure the heterogeneity of the selected studies. The results showed that there are studies, which have found a significant association between the SNP of each interleukin and the risk of asthma, and others that did not result in any significance on genotypic and allelic frequencies.

Conclusion: This work allowed us to assert a possible association between the polymorphisms of the three interleukins and asthma, which can be considered as markers of predisposition to asthma in various populations in the world, and to highlight their role in the development of pathology.

Keywords: Asthma, Interleukins, Polymorphisms, IL-6 -174 G/C (rs1800795) and IL-6 597G / A (rs1800797), IL-17 A -197G/A (rs2275913) and IL-17 F 7488 A/G (rs763780), TNF α -308 G>A (rs1800629) and TNF α -238 G>A (rs361525).

Introduction

Introduction

Introduction :

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus répandues, affectant 315 millions d'adultes à travers le monde (To et al., 2012). L'asthme est défini comme un trouble chronique des voies respiratoires qui se caractérise par l'obstruction, l'inflammation et l'hyperréactivité des voies respiratoires, en réponse à une variété de stimuli (pollens, poils, poussières, fumée de cigarette, polluants dans l'air) (Gina, 2017).

C'est une maladie multifactorielle complexe qui présente une forte hétérogénéité clinique et étiologique fait intervenir de multiples facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux. Ces différents facteurs peuvent avoir un rôle dans l'apparition de la maladie et/ou dans son évolution et son expression au cours du temps et notamment sur le contrôle (Bouzigon et al., 2015).

L'influence des facteurs climatiques est directement lié à la quantité d'allergènes présents dans l'environnement, ainsi un climat chaud et humide est plus favorable au développement des allergènes tels que les acariens et les moisissures (Com-Ruelle, 2015). Tous ces allergènes, en se liant aux IgE sur les mastocytes, peuvent déclencher la cascade allergique (Ho, 2010) à l'aide des interleukines qui ont un rôle crucial dans la balance des réponses immunitaires de type 1 et 2 associées avec l'asthme et un taux élevé d'IgE (Imboden et al., 2006), tel que les cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13.) (Renauld, 2001), (Wild et al., 2000).

Les gènes des cytokines ont été montrés pour être très polymorphes (Keen, 2002). Plusieurs études ont rapporté des polymorphismes dans les gènes des cytokines qui semblent être associées à des niveaux altérés d'expression de cytokines ce qui augmente la susceptibilité de plusieurs maladies dont l'asthme (Ross et al., 2003).

Notre étude repose sur une recherche bibliographique, dont nous avons commencé par la recherche des interleukines récentes intervenant dans la réaction inflammatoire de l'asthme. Pour cela nous avons utilisé les mots clés suivants "interleukin", "asthma". L'analyse des articles les plus récents sur les interleukines nous permet de sélectionner 3 interleukines reconnues comme étant récentes intervenant dans la réaction inflammatoire chez les sujets asthmatiques. Parmi nous avons :

Introduction

l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 17 (IL-17) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). : IL6, TNF α et l'IL17. Ensuite, nous avons entamé la deuxième partie de notre recherche bibliographique portant sur la sélection de deux polymorphismes pour chaque type d'interleukine.

l'IL6 est une glycoprotéine impliquée dans l'asthme en modulant l'équilibre Th1 et Th2 et en augmentant la production de mucus (T. K. Lajunen et al., 2016). Elle est produite par plusieurs types cellulaires, comme les lymphocytes T et B, les macrophages, les mastocytes (Assier et al., 2010). Le gène codant pour l'IL-6 est donc situé sur le bras court du chromosome 7 (7p21) (Yasukawa et al., 1987). Parmi les polymorphismes qui touchent cette Interleukines nous avons : IL-6 -174 G/C (rs1800795) et IL-6 -597 A/G (rs1800797).

Nous avons également exploité l'IL17 qui est sécrétée par les lymphocytes T CD4 (Moseley et al., 2003). Elle est impliquée dans la pathogenèse de l'asthme allergique humain, l'inhalation d'allergène entraîne une réaction inflammatoire dans laquelle les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle central (Hellings et al., 2003). Le gène codant pour l'IL17 est situé sur le chromosome 6p12. On note que IL-17 F (7488A/G) (rs763780) et l'IL-17 A (-197G/A) (rs2275913) ont fait l'objet de plusieurs recherches.

Et enfin, le TNF α qui est présent dans les différentes cellules des voies aériennes, en particulier dans les mastocytes. Il provoque la contraction des voies aériennes, ce qui explique son rôle dans l'hyperréactivité bronchique chez les sujets asthmatiques (Thu et al., 2014). Le TNF- α est localisé sur le chromosome 6(6p21.3) (Cereda et al., 2012). Plusieurs polymorphismes ont été identifiés, y compris -308A / G (rs1800629), -238A / G (rs361525).

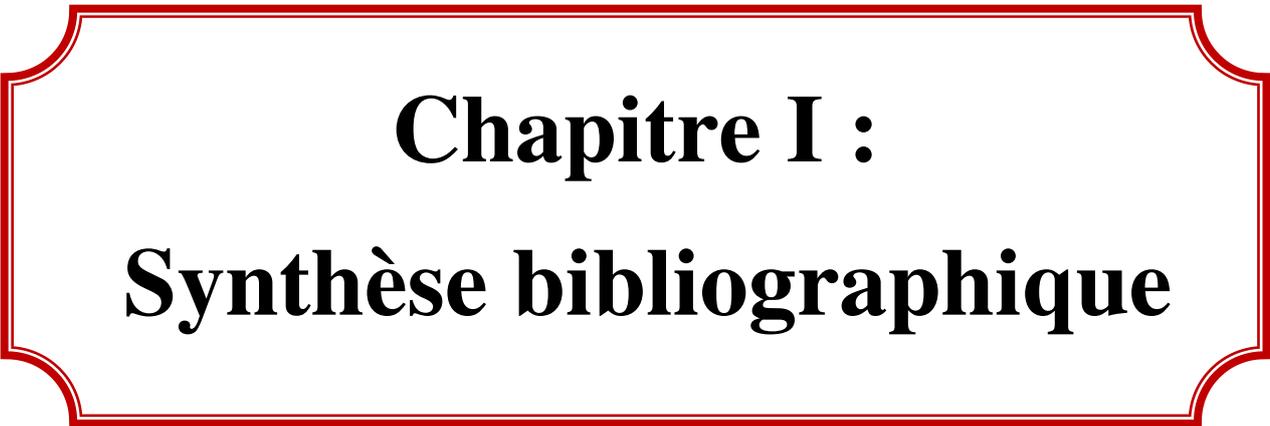
Les buts principaux de notre étude est de :

- Faire un recherche bibliographique approfondis afin d'identifier les interleukines récent intervenant la réaction inflammatoire chez les sujets asthmatiques et l'exploitation de polymorphisme les plus étudié ;
- Se familiariser avec les bases de données ;

Introduction

- L'analyse des articles scientifique selon les recommandations de la communauté scientifique en utilisant la méthode PQN adopté par le Guide francophone pour une analyse systématique des articles scientifiques (GFASAS) (ANNEXE A), ainsi que la grille synthèse qui l'accompagne.

- La méta-analyse permet la synthèse précise d'études portant sur l'association de l'asthme aux différents génotypes. La combinaison des résultats d'études multiples, c'est-à-dire la probabilité de détecter les relations ou les différences significatives entre variables en postulant qu'elles existent.

A red double-line decorative border with rounded corners and inward-pointing curves at the top and bottom, framing the text.

Chapitre I :

Synthèse bibliographique

Partie 01 : l'asthme

I. L'asthme :

I.1. Définition de l'asthme :

En 1975, des experts de l'OMS ont donné la définition suivante «L'asthme, est une affection chronique caractérisée par un bronchospasme récidivant résultant de la tendance à répondre par la diminution de calibre des voies aériennes à des stimuli d'intensité ou de niveau n'entraînant pas une telle diminution chez des sujets normaux» (Hargreave et al., 1982).

Par la suite, en 1990, un groupe d'experts de la société de pneumologie de langue française, définit l'asthme comme «une dyspnée paroxystique, survenant souvent la nuit, réversible soit spontanément ou sous l'effet des traitements et causée par une obstruction bronchique secondaire à des mécanismes immunologiques ou autres. Une caractéristique du syndrome est l'hyperréactivité bronchique (HBR) à une variété d'agonistes» (Bignon et al., 1990).

Actuellement, selon la description physiopathologique et clinique du GINA 2017 : L'asthme est une maladie hétérogène, caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes (Gina, 2017). Cette maladie affecte de 1 à 18% de la population de différents pays (Pendersen et al., 2018). Il est défini par une histoire de symptômes respiratoires tels que la respiration sifflante, la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux avec une variation en intensité au cours du temps. Il s'y associe une limitation variable des débits expiratoires (Gina, 2017). Les symptômes de l'asthme sont expliqués principalement par trois mécanismes clés soit l'inflammation, le remodelage des voies respiratoires et des tissus et l'hyperactivité bronchique. (Lajoie et al., 2010)

Il existe plusieurs formes de l'asthme :

I.1.1. L'asthme extrinsèque (allergique, atopique) :

80 % des malades ont un asthme allergique (M. Baroudi, 2013). Cette sensibilisation aux allergènes est souvent liée à des pathologies allergiques comme l'eczéma ou les allergies alimentaires.

I.1.2. L'asthme intrinsèque (bronchique, non atopique):

Communément appelé asthme intrinsèque ou non atopique, il est défini, entre autre, par l'absence de tests cutanés positifs d'IgE sériques spécifiques pour des allergènes (M. Baroudi, 2013).

I.1.3. L'asthme induit par l'effort :

Aussi appelé asthme post-exercice (APE) ou asthme induit par l'exercice (AIE) se caractérise par une obstruction bronchique aiguë se manifestant après un effort physique d'intensité variable (Duteau& Didier, 2005) 1. L'AIE est objectivement défini comme une chute de plus de 10 % du VEMS mesurée jusqu'à 30 minutes après l'exercice (Ali et al., 2012).

I.2. Epidémiologie :

L'asthme est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes et sa fréquence varie considérablement selon les pays. Le GINA (Global Initiative for Asthma) et l'OMS estiment que l'asthme atteint environ 300 millions de personnes dans le monde ans (Bourdin et al., 2006) (Pearce et al., 2007). Deux études épidémiologiques consacrées à l'asthme ont été fondées sur une méthodologie rigoureuse, standardisée, permettant des comparaisons dans les différents pays du monde : l'étude ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) chez les enfants et L'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) chez les adultes (Janson et al., 2001).

I.2.1. Prévalence :

Selon le dernier rapport D'ISAAC publié en 2014, le nombre de personnes atteint d'asthme serait passé de 235 millions en 2011 à 334 millions en 2014 (Global Asthma Network, 2014). La prévalence de l'asthme en Algérie en 2008, a été évaluée au cours de l'étude AIRMAG, il est de 3,4% chez les adultes et 4,1% chez les enfants et le niveau de contrôle de la maladie est de 24% chez les patients adultes et de 31,6% chez les enfants (Nafti et al., 2009).

I.2.2. Mortalité :

L'asthme dans les cas les plus sévères, peut être fatal pour l'individu. Dans le monde, on estime à 250 000 par an le nombre de décès dus à l'asthme. Les données internationales

sur la mortalité associée à l'asthme, sont limitées en raison du peu de pays participants et sont rarement disponibles pour différentes populations à l'intérieur d'un même pays (O'Byrne, 2010).

En Algérie, l'asthme représente 3.3% des causes de décès parmi les maladies respiratoires, il entraîne 1 000 décès par an, vient en troisième position après l'hypertension artérielle et le diabète (TAHINA, 2007).

I.2.3. Morbidité :

L'enquête TAHINA réalisée en 2007, quant à elle, a révélé que les maladies respiratoires occupent la deuxième place (11.65 %) des causes de morbidité, et la première place (25.33 %) des motifs de consultation. Quant à l'asthme, il occupe le troisième rang des maladies chroniques (Alliane, 2014).

I.3. Étiologie :

L'asthme est un syndrome multifactoriel, (Godard et al., 2000) permet en général d'incriminer un ou plusieurs allergènes(6, 7).dont la cause principale reste indéfinie et non précise (Godard et al., 2000), mais il pourrait découler d'une interaction complexe entre divers facteurs individuels ou génétiques (predisposition ou antécédents familiaux) et environnementaux (Leclerc & Lajoie, 2014).

I.3.1. Facteurs impliqués dans le développement et l'expression de l'asthme :

I.3.1.1. Facteurs de risque :

L'asthme est une maladie particulièrement complexe qui résulte d'interrelations entre des facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux (Wright & Subramanian, 2007) (Beasley et al., 2015). Ces différents facteurs peuvent avoir un rôle dans l'apparition de la maladie et/ou dans son évolution et son expression au cours du temps et notamment sur le contrôle.

Le développement et la sévérité de l'asthme peuvent aussi être affectés par une interaction entre des expositions environnementales et les prédispositions des individus à développer cette maladie (Kauffmann & Demenais, 2012) (Bouzigon et al., 2015).

I.3.1.2. Facteurs génétiques :

Le caractère héréditaire de l'asthme a été démontré dès les premières études familiales et de jumeaux (Bousquet et al., 1999). Son implication dans la transmission de l'asthme est cliniquement acceptée.

Pour un enfant, le risque est de 10% en l'absence d'antécédents parentaux d'asthme. Il augmente à 25% lorsque l'un des deux parents est atteint et dépasse largement 50% si les deux parents sont asthmatiques (Didier et al., 2006).

L'asthme n'est pas une maladie mono-génique et les gènes impliqués sont nombreux et loin d'être identifiés. Cependant la génétique de l'asthme reste un domaine de recherche en progression constante (Godard et al., 2000).

I.3.1.3. Sexe et âge :

Il est maintenant connu que l'âge et le sexe sont des facteurs étroitement liés à l'histoire naturelle de l'asthme puisqu'il s'agit d'une maladie dont les manifestations peuvent changer grandement au fil du temps (Holgate, 2015) (Butland & Strachan, 2007). Il est documenté que l'asthme est la maladie chronique la plus courante chez les enfants mais qu'avec l'âge, une diminution des symptômes et même une rémission peut être observée (Butland & Strachan, 2007).

L'asthme de l'enfance (<12 ans) touche plus souvent les garçons que les filles. Les garçons ont un risque accru car leurs voies aériennes seraient moins développées par rapport aux jeunes filles, ce qui les rend plus sensibles notamment aux dommages provoqués par le tabagisme passif, comme l'a révélée l'étude ECRHS. À l'âge adulte, ce sont les femmes qui ont un risque accru de souffrir d'asthme (Just, 2012). Il est également probable que la production d'œstrogène chez la femme puisse induire une réaction inflammatoire dans l'organisme pouvant intervenir dans le développement et la persistance de l'asthme (Tantisira et al., 2008).

I.3.1.4. L'atopie :

L'atopie est une prédisposition héréditaire du système immunitaire à élaborer des réponses inopportunes envers des stimuli non spécifiques (agressions virales, exposition à des irritants non spécifiques tels que la pollution extérieure ou le tabac) ou spécifiques d'origine allergéniques (Vos et al., 2012).

Autrement, c'est l'aptitude à produire une quantité anormale d'anticorps IgE en réponse à une exposition à des allergènes de l'environnement (Si youcef & Zeggane, 2016).

L'atopie semble un important facteur de risque qui prédispose les individus à développer l'asthme. Les preuves fournies par quelques études, semblent indiquer que 50% des cas d'asthme dans la population générale, sont attribuables à l'atopie (Pearce et al., 1999).

I.3.1.5. Facteurs environnementaux :

A. Facteurs irritants :

- **Tabagisme :**

Il existe une réelle aggravation de la maladie asthmatique par le tabagisme actif et passif, une exposition précoce favoriserait la survenue de la maladie chez les patients à risque. Le tabac est responsable d'une augmentation du taux d'IgE et d'une réduction du contrôle de l'inflammation bronchique par les corticoïdes inhalés et systématiques. (Planquette, 2014). De plus, le tabac actif et passif, en plus de leurs effets irritants, ils contribuent à la réduction de la réponse aux CSI (corticostéroïdes inhalés) (Lougheed et al., 2010).

- **Infection :**

Le facteur infectieux englobe, en fait, toutes les infections des voies aériennes dont les bronchites et les pneumonies mais aussi les rhinites et les sinusites, qui aggravent l'inflammation bronchique et favorisent les exacerbations (Si youcef & Zeggane, 2016). Quant à l'adulte, le virus de la grippe est plus souvent en cause de l'asthme. Des aggravations ont été déjà rapportées après l'administration des vaccins antigrippales (Godard et al., 2000).

- **Obésité :**

Le risque de développer l'asthme est accru avec une augmentation de l'indice de masse corporelle l'IMC (Beuther & Sutherland, 2007). L'obésité entrainera plusieurs changements au niveau de la fonction pulmonaire, plus particulièrement au niveau des volumes respiratoires comme la capacité résiduelle fonctionnelle, le volume de réserve expiratoire ou le ratio VEMS1/CVF, ce qui peut contribuer au développement de l'asthme (Brasier Allan R, 2014) (Boulet, 2013) (K. G. Tantisira et al., 2003).

Les tissus adipeux produisent des marqueurs du système immunitaire nommés cytokines et chémokines ainsi que des hormones régulatrices (adiponectine, leptine) qui en retour affectent les voies respiratoires. La leptine, une hormone pro-inflammatoire responsable de la satiété, est augmentée dans les tissus adipeux chez la personne obèse et semble aussi augmentée en présence d'asthme (Sood et al., 2006) ce qui mène à l'inflammation bronchique. L'adiponectine, une hormone anti-inflammatoire, est diminuée, menant aussi à la réactivité bronchique retrouvée chez la personne asthmatique (Shore & Johnston, 2006).

B. Facteurs déclencheurs (triggers) :

- **L'activité physique :**

Elle favorise la respiration par la bouche, augmente la ventilation et facilite donc l'inhalation des polluants et des allergènes, ce qui peut contribuer le déclenchement d'une crise d'asthme (Belgique, 2008).

- **Les facteurs psychologiques :**

Les grandes émotions (peur, colère, rires et pleurs), pourraient favoriser le déclenchement de symptômes chez les asthmatiques par hyperventilation et hypocapnie (Bateman et al., 2008). Aussi le stress, la dépression seraient également associés à l'asthme et à son expression.

I.3.1.6. Autres facteurs d'exacerbation :

Les exacerbations sont des périodes d'aggravation des symptômes qui constituent un signal d'alarme quant au contrôle de la maladie (Lamouroux, 2012).

- Les infections virales sont fréquemment les causes d'une exacerbation de l'asthme, notamment les rhinovirus dans 40 à 80 % des cas (Deschildre et al., 2012).
- Il y a d'autres mécanismes responsables d'une exacerbation comme les allergènes, la pollution et le tabac ainsi que les moisissures et levures : *Aspergillus* surtout, sont associés à une augmentation de l'ordre de 50 % des symptômes (Montani et al., 2010).

I.3.1.7. Facteurs protecteurs :

En dehors des facteurs de risque délétères, les recherches ont également porté sur l'exposition à des facteurs protecteurs, notamment au tout début de la vie lors de la maturation du système immunitaire et pulmonaire, dans le cadre de l'hypothèse hygiéniste.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Un effet protecteur de l'environnement de la ferme dans l'enfance ou durant la grossesse a ainsi été montré pour l'apparition de l'asthme (Varraso et al., 2012) (Fuchs et al., 2012). Les mécanismes en cause seraient liés aux endotoxines ou aux agents infectieux. Ces associations ont été liées à la diversité du microbiote intestinal et du microbiote pulmonaire, et les recherches se portent aujourd'hui sur le microbiome, l'ensemble des gènes de ces micro-organismes (Marsland, 2013) (Wlasiuk & Vercelli, 2012).

➤ L'allaitement maternel :

Plusieurs études montrent que l'allaitement maternel a un effet protecteur contre le développement de l'asthme. Néanmoins ces résultats demeurent controversés. Les études de cohorte prospectives et rétrospectives ont été analysées. Malgré les problèmes méthodologiques des études en question et leur faible nombre, les résultats montrent que l'allaitement maternel avait un effet protecteur significatif chez les enfants à haut risque de 3 et 5 ans. Ceci ne s'est pas vérifié pour les enfants sans antécédents familiaux (oddy et al., 1999) (Gdalevich et al., 2001).

II. Physiopathologie :

II.1. Physiopathologie de l'asthme :

Ces mécanismes sont la conséquence directe de l'action du système immunitaire qui cherche à défendre l'organisme contre un stimulus. Ces stimuli peuvent être d'origine virale ou bactérienne, mais dans le cas présent, le stimulus d'intérêt sera un allergène puisque l'asthme, ainsi que l'allergie, est considéré comme une réaction d'hypersensibilité immédiate (Abbas, 2020).

L'asthme est principalement caractérisé par plusieurs anomalies :

- Une inflammation bronchique ;
- Un remodelage des voies respiratoires ;
- Dysfonctionnement du système nerveux ;
- Une hyperréactivité bronchique.

II.1.1. Inflammation bronchique :

La réaction inflammatoire de l'asthme débute par une agression de la muqueuse provenant d'un élément extrinsèque (Custovic et al., 2013). Elle entraîne un œdème de la

Chapitre I : Synthèse bibliographique

muqueuse, une hypersécrétion de mucus et de médiateurs de l'inflammation cytokines, leucotriènes, histamine...) et une infiltration de cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires éosinophiles, mastocytes...). On observe également une desquamation de l'épithélium bronchique, une déposition de collagène au niveau de la membrane basale et une hyperplasie des fibroblastes se différenciant en myofibroblastes (Boulet, 1997).

Il existe un ensemble de cellules et médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire de l'asthme (Godard et al., 2000) donc elle est régulée par :

- Les cellules inflammatoires (les lymphocytes, éosinophiles, macrophages, mastocytes) et les cellules de structure (Bousquet et al., 1999);
- Les mastocytes et les basophiles libèrent des cytokines telles que IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 et le facteur de nécrose tumorale (TNF α). Ces différentes cytokines jouent un rôle important dans le recrutement et l'accumulation de cellules pro-inflammatoires, stimulent la réponse TH2 et augmentent la production d'IgE (Savenije et al., 2014);
- Les cellules de type TH17 sont augmentées dans la circulation sanguine chez les individus asthmatiques (Naji et al., 2014). Elles contribueront au processus inflammatoire par la libération d'IL-17, d'IL-21 et d'IL-22 (Holgate, 2012) (Kratzer & Pickl, 2016). Ces cytokines pro-inflammatoires auraient une influence sur le recrutement des éosinophiles, enclenché par les cellules TH2, en le stimulant, en plus de provoquer la prolifération et la contraction des cellules musculaires lisses bronchiques (Tan & Rosenthal, 2013). Plus spécifiquement, la libération d'IL-17 stimulerait le recrutement des neutrophiles sur le site de l'inflammation, à savoir le tissu bronchique (Kolls & Lindén, 2004). Aussi, L'IL-17 va promouvoir la sécrétion des cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6, le TNF ou l'IL-8, par les cellules présentes sur le site inflammatoire, notamment les monocytes et les CSM (Miossec & Kolls, 2012);
- Au cours de l'inflammation, certains médiateurs chimiques tels que l'histamine, la thrombine, le facteur d'activation plaquettaire (ou PAF : Platelet Activating Factor), les cytokines (IL-1 [Interleukine 1], et TNF α peuvent entraîner l'augmentation de ces molécules d'adhésion ainsi que leur affinité pour les leucocytes (Pober & Sessa, 2007);

- Les éosinophiles sont présents en nombre important dans les parois des voies respiratoires, libérant des médiateurs lipidiques bioactifs et des radicaux oxygène. Pour ce qui est des macrophages, elles sont augmentées et activées selon divers mécanismes (Haslett et al., 2005);
- Les cellules épithéliales répondent à l'inflammation bronchique, par une production importante de facteurs fibrogéniques et de croissance, qui vont mettre en place des phénomènes de réparation tissulaire, autrement dit le remodelage bronchique (Aubier et al., 2009).

On peut distinguer chronologiquement trois étapes :

- **Une réaction initiale** : qui survient immédiatement après l'inhalation de l'antigène, caractérisée surtout par une broncho constriction ;
- **Une phase dite tardive** : qui survient 6 à 12 heures après la réaction initiale et où la réaction cellulaire et inflammatoire est importante ;
- **Un passage à la chronicité lorsque les crises se succèdent** : l'inflammation s'installée on assiste à la mise en place d'une hyperréactivité bronchique, caractéristique de la maladie asthmatique. Cette phase est marquée par la détérioration des fonctions respiratoires en dehors des épisodes critiques ; elle est dominée par l'inflammation chronique et l'installation d'un processus de fibrose bronchique (Gomarin, 2016).

II.1.2. Remodelage bronchique :

Le terme remodelage est utilisé pour désigner l'ensemble des changements structuraux observés au niveau des voies respiratoires des asthmatiques, que ce soit au niveau de l'épithélium bronchique ou au niveau des tissus sous-jacents (Elias et al., 1999) (Fehrenbach et al., 2017). De nombreuses modifications structurales vont caractériser le remodelage des voies aériennes :

- **L'augmentation de la masse musculaire lisse serait** due à une hyperplasie et une hypertrophie des cellules musculaires ;
- **La matrice extracellulaire des voies respiratoires des individus atteints d'asthme a une composition excessive de** laminine, fibronectine, tenascine, protéoglycanes et collagène I, III et V et réduite en collagène IV et fibres élastiques. L'augmentation de l'épaisseur de la matrice est associée aux cellules inflammatoires TH2 et ses

médiateurs, spécialement le transforming growth factor β (TGF- β). Cette cytokine est sécrétée par les cellules épithéliales en réponse à des facteurs environnementaux ou intrinsèques et est présente en grande quantité dans la circulation sanguine des patients asthmatiques (Loxham et al., 2014) (Akdis et al., 2016);

- **La formation de nouveaux vaisseaux**, augmentation du flux sanguin et augmentation de la perméabilité des vaisseaux. Le vascular endothelial growth factor (VEGF) sécrété par les lymphocytes TH2, les éosinophiles, les macrophages et les cellules musculaires induit la formation de nouveaux vaisseaux à partir de ceux existant. L'augmentation du flux sanguin est causée par l'augmentation du nombre de vaisseaux, mais aussi par une vasodilatation permettant un plus grand volume de sang. La plus grande perméabilité des vaisseaux sanguins est due à l'action de médiateurs, soit l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes et le VEGF (Berair & Brightling, 2014).

Toutes ces particularités du remodelage aboutissent à la formation d'œdème, au rétrécissement des voies respiratoires et à l'augmentation de sécrétion de mucus qui sont caractéristiques de l'asthme et mènent à ses symptômes. Le remodelage des voies aériennes peut, par la suite, mener à l'hyperactivité bronchique, le troisième mécanisme clé de la pathogénèse de l'asthme (Janeway et al., 2009).

II.1.3. Dysfonctionnement du système nerveux autonome :

Il faut signaler le rôle du système nerveux par activation des nerfs afférents entraîne le réflexe de broncho constriction.

- **Les systèmes (cholinergique et adrénargique)** : médiés par respectivement L'acétylcholine et adrénaline noradrénaline sont broncho-constricteurs (Godard et al., 2000);
- **Le système non adrénargique non cholinergique (NANC)** : médié par les purines (adénosine et adénosine triphosphate) est à la fois broncho constricteur et broncho-dilatateur (Janeway et al., 2009).

II.1.4. Hyperréactivité bronchique :

Elle est causée par une réponse exagérée des muscles lisses bronchiques résultant en un bronchospasme, une diminution de la lumière bronchique, un sentiment d'oppression, une

respiration sifflante et une toux.(Kudo et al., 2013) (Brannan & Lougheed, 2012). Les cytokines IL-13, IL-17 et TNF- α , présentes en grande quantité dans les voies respiratoires de patients asthmatiques, permettraient de réguler l'hyperactivité bronchique en augmentant la sensibilité au calcium des cellules musculaires bronchiques. Cette sensibilité accrue augmenterait la contraction par un mécanisme de phosphorylation de la myosine (Kudo et al., 2013).

Une des méthodes les plus couramment utilisée pour évaluer l'hyperactivité bronchique est le test de provocation à la méthacholine (Boulet, 2013). La méthacholine agit sur les récepteurs des cellules musculaires lisses pour augmenter la contraction (Brannan & Lougheed, 2012).

II.2.Diagnostic :

II.2.1. Diagnostic clinique :

Selon les rapports de GINA, Le diagnostic clinique d'asthme est basé sur la présence d'un de ces symptômes tels que : une sensation d'oppression thoracique, d'essoufflements, une toux à prédominance nocturne. Ceci est d'autant plus vrai si cela survient après une exposition à un allergène, si les symptômes varient avec les saisons ou s'il existe une histoire familiale d'atopie (Bateman et al., 2008) (O'Byrne, 2010). Le diagnostic d'asthme peut être évoqué devant une symptomatologie typique, il est néanmoins nécessaire de conforter le diagnostic clinique par des examens complémentaires (Bateman et al., 2008).

II.2.2. Diagnostic paraclinique :

II.2.2.1. Examens complémentaires :

a. Radiographie pulmonaire :

Réalisée de face et de profil, elle met simplement en évidence des signes de distension lors d'une crise. Elle aide surtout à éliminer les diagnostics différentiels (BPCO, malformations, tumeurs...) (Alliane, 2014).

b. Tests cutanés :

Les tests cutanés consistent à mettre en contact les mastocytes de la peau avec un ou plusieurs allergènes, à leur contact des mastocytes porteurs d'IgE spécifiques qui libèrent des médiateurs responsables de la réaction positive, cette réaction se

traduit par : des œdèmes, rougeur et démangeaisons. Il s'agit de prick tests et le test épi cutané (Wallaert & Birnbaum, 2014).

II.2.2.2. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :

L'EFR est l'un des examens le plus pratiqué dans le processus diagnostique de l'asthme. Elle permet de mettre en évidence la limitation du flux respiratoire et d'évaluer le degré d'obstruction bronchique (Gina, 2017). Cette opération est réalisée au moyen d'un spiromètre, et guide cependant les médecins dans la prescription du traitement. Toutefois, les patients sont invités à prendre une inspiration maximale puis expulser de force l'air rapidement et plus longtemps que possible. Les résultats obtenus sont aussi tôt comparés aux normes théoriques (Ranu et al., 2011).

Le GINA propose la valeur normale inférieure du VEMS/CVF à 0,70-0,80 pour définir l'obstruction bronchique chez le patient asthmatique. L'EFR affirme clairement le diagnostic si elle montre un trouble ventilatoire obstructif réversible de 12 à 15% par rapport aux valeurs théoriques, d'au moins 180 ml en valeur absolue après un traitement par bêta-2 mimétiques de courte durée d'action. L'EFR n'est pas seulement utilisé pour le diagnostic mais est également recommandée pour le suivi médical des patients asthmatiques (Bateman et al., 2008).

II.2.3. Diagnostic biologique :

Les examens biologiques sont la dernière étape dans le diagnostic de l'asthme allergique. Parmi ces examens, le dosage de l'éosinophilie sanguine est effectué ainsi que les dosages des IgE sériques totales (Pharmacie, 2019).

II.2.3.1. Recherche d'hyper éosinophilie :

Les polynucléaires éosinophiles sont une source importante de médiateurs inflammatoires. Une hyper éosinophilie est très souvent considérée comme un indicateur d'allergie mais n'est pas spécifique d'une allergie donnée. Cela signifie que le taux de polynucléaires éosinophiles est $>0,5$ g/L soit 500/mm³. Chez les patients ayant des allergies multiples, l'éosinophilie sanguine peut être très élevée ($> 1000-2000$ éléments/mm³). (Garcia, 2006).

Partie 02 : les interleukines

I. Les interleukines :

Les interleukines (IL) constituent l'un des groupes majeur des cytokines. Les interleukines ont été découvertes en 1972 par Gery et Waksman en tant que facteur activant les lymphocytes, et produites par les macrophages.

La séquence nucléotidique de l'IL-1 humaine a été déterminée en 1984 par l'équipe de Dinarello (Auron *et al.*, 1984) après clonage et séquençage d'ADN complémentaire (ADN c) transcrit à partir d'ARN messager (ARN m) issus de monocytes humains. L'équipe de Dinarello rapporte que l'IL-1 est synthétisée par les monocytes et macrophages humains après stimulation par des endotoxines. Les premières interleukines ont été nommées ainsi par leur expressions par les leucocytes (-leukin) et par leur fonction de communication intercellulaire (inter-).

Les interleukines sont aujourd'hui numérotées de l'IL-1 à l'IL-36. Parmi elles, la superfamille de l'IL-2, composée de l'IL-2, l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15 et l'IL-21, est caractérisée par le partage d'une sous-unité de récepteur, la chaîne γ_c qui joue un rôle majeur dans la prolifération et l'homéostasie des lymphocytes T (Hiscott *et al.*, 2011).

Les patients souffrant d'asthme sont génétiquement prédisposés à générer des anti-IgE lors d'exposition aux allergènes environnementaux (Chatila, 2004). Plusieurs types cellulaires sont impliqués dans l'inflammation des poumons. Une fois ces cellules activées, elles sécrètent de nombreuses cytokines et médiateurs inflammatoires. (LaPorte *et al.*, 2008).

Chaque cytokine agit au niveau cellulaire par fixation à un ou plusieurs récepteurs cellulaires. Ceux-ci peuvent être spécifiques ou partagés entre différentes cytokines. La fixation de la cytokine à son récepteur induit différentes voies de signalisation. La plupart des cytokines utilisent la voie de signalisation Jak/STAT (Janus Kinase/ Signal Transducers and Activators of Transcription). Ces voies de signalisation permettent l'activation ou l'inhibition de l'expression de gènes spécifiques. L'action des cytokines est régulée par les protéines SOCS (suppressors of cytokine signalling) qui inhibent les janus kinases, certains récepteurs de

cytokines, et les molécules de signal, permettant de réguler l'action de différentes cytokines (Tamiya et al., 2011).

Dans la présente étude on va s'intéresser particulièrement à IL-6, IL17 et TNF α :

I.1 L'interleukine 6 (IL-6) :

I.1.1. Circonstances de découverte du gène de l'Interleukine 6 :

En 1980, le groupe de Weissenbach a identifié une protéine inducible d'environ 23 à 26 kDa, qu'ils ont nommée interféron-2 (IFN-2) (Weissenbach et al., 1980). Elle a été clonée pour la première fois en 1986 par Hirano (Hirano et al., 1986), elle a été connue sous plusieurs noms: BSF-2 (B cells stimulatory factor-2), TRF (T cell-replacing factor), BCDF (B cell-differentiation factor), HPGF (hybridomalplasmacytomagrowth factor), protéine 26 kDa, HSF (hepatocyte-stimulating factor), MGI-2 (monocyte/granulocyte inducer type-2) (Hirano et al., 1987). Ce n'est qu'en 1989 que cette cytokine fut désignée sous le nom d'interleukine-6 (Kamimura et al., 2003).

Le gène codant pour l'IL-6 est situé sur le bras court du chromosome 7 (7p21). L'organisation de ce gène comporte 5 exons et 4 introns pour une longueur d'environ 5Kb (figure) (Yasukawa et al., 1987).

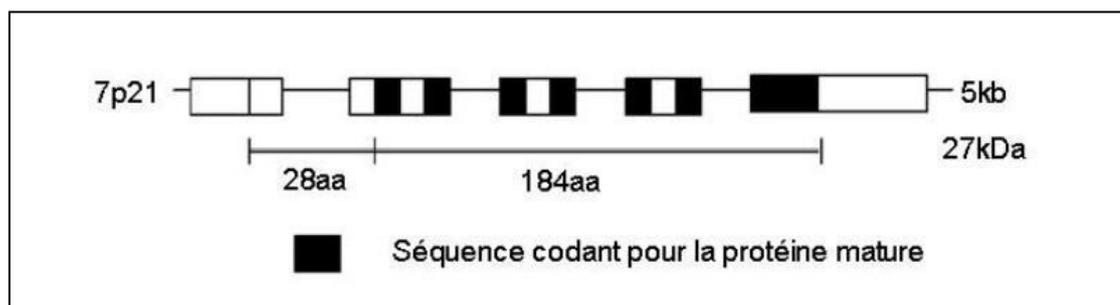


Figure.1 : Structure du gène de l'interleukine-6 (IL-6) (Yasukawa et al., 1987).

I.1.2. La structure de l'interleukine 6 :

L'IL-6 est une glycoprotéine sécrétée qui comporte 212 acides aminés constituant quatre chaînes alpha. La production d'IL-6 est assurée par des types cellulaires très variés, comme les lymphocytes T et B, les macrophages, les monocytes activés, les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles,

les cellules gliales, les fibroblastes, les chondrocytes, les adipocytes et les cellules endothéliales (Assier et al., 2010).

L'IL-6 est une protéine monomérique, arrangée en quatre longues chaînes hélicoïdales. Elle a un rôle essentiel dans la réponse antigène spécifique et la réaction inflammatoire. L'IL-6 a été initialement identifiée comme une cytokine stimulant la maturation des lymphocytes B et des plasmocytes.

Cependant, depuis sa découverte il y a 31ans, la liste des effets de l'IL-6 ne cesse de s'allonger. Il s'agit d'une cytokine clé de l'inflammation, induisant la synthèse de la C-réactive protéine (CRP) et du fibrinogène par les hépatocytes. Elle stimule la prolifération des lymphocytes T et leur différenciation en T cytotoxiques ou en Th17, la prolifération macrophagique et mégacaryocytaire. Elle induit la production de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales et la synthèse du monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), favorisant ainsi la migration des cellules sur le site d'inflammation. Elle influence également la différenciation et l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes (Le Goff et al., 2010).

I.1.3. Les récepteurs de l'interleukine 6 :

Le récepteur de l'IL-6 est constitué de deux chaînes polypeptidiques, une chaîne de 80 kDa, spécifique de l'IL-6 (IL-6R), qui est associée à la gp-130, protéine permettant la transduction intracellulaire du signal (Le Goff et al., 2010).

L'IL-6R a une courte portion intra cytoplasmique qui, après stimulation par l'IL-6, s'associe avec le gp-130, entraînant une dimérisation de cette molécule et ainsi la signalisation intracellulaire. L'IL-6R existe sous deux formes, une forme transmembranaire et une forme soluble. L'IL-6 transmet ainsi son signal de deux manières, par une voie dite conventionnelle lorsqu'elle s'associe à son récepteur membranaire ou par une voie dite de trans-signalisation lors de la liaison à son récepteur soluble. Celui-ci est présent dans de nombreux liquides biologiques et notamment dans le sérum ou le liquide synovial (Le Goff et al., 2010).

En revanche, la voie conventionnelle est limitée à certains types cellulaires car le récepteur transmembranaire de l'IL-6 n'est exprimé que par certaines cellules (hépatocytes, monocytes, macrophages et certains lymphocytes). La voie de trans-

signalisation est donc importante pour expliquer les effets de l'IL-6 au niveau articulaire (le récepteur membranaire n'étant normalement pas exprimé par les synoviocytes), mais également sur les cellules endothéliales, chez qui elle stimule l'expression de molécules d'adhésion et de chimiokines, attirant ainsi les cellules de l'inflammation au niveau de la synoviale (Le Goff et al., 2010).

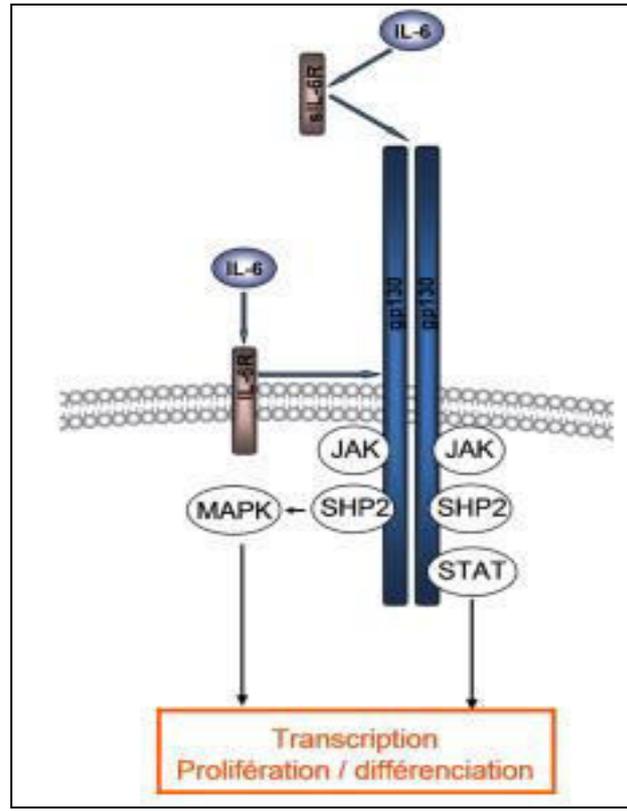


Figure.2 : La liaison de l'interleukine (IL)-6 à son récepteur (Le Goff et al., 2010).

La liaison de cette interleukine à son récepteur induit la dimérisation de gp-130 et ainsi l'activation des Janus protéine-tyrosine kinases (JAKs) permettant l'activation des voies de signalisation intracellulaires JAK/STAT et des mitogen activate protein (MAP) kinases, induisant l'expression de gènes cibles entrant en jeu dans de nombreux processus physiologiques (prolifération, différenciation (Le Goff et al., 2010).

I.1.4. Le rôle de l'IL-6 dans l'asthme :

L'interleukine 6 (IL-6), comme d'autres cytokines inflammatoires, est impliquée dans l'asthme allergique (Y. Wang et al., 2016). L'IL6 peut être impliquée dans la

pathogénèse de l'asthme de nombreuses manières, par exemple en modulant l'équilibre Th1 et Th2, en augmentant la production de mucus, en favorisant la différenciation Th17 et en inhibant les lymphocytes T régulateurs (T.K. Lajunen et al., 2016). Des études ont démontré que le taux sérique d'IL-6 est positivement corrélé avec le niveau d'éosinophiles dans la pathogénèse de l'asthme. IL-6 peut déclencher l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B, et induisent la prolifération des IgE anticorps et régulation de la synthèse et de la libération de médiateurs inflammatoires au cours de la période d'asthme aigu. Une association existe entre le taux sérique d'IL-6 et asthme bronchique. Le rôle biologique de l'IL-6 se réalise principalement par liaison au récepteur IL-6 (IL-6R) (Yu et al., 2018).

I.1.5. Les polymorphisme de l'IL-6 :

I.1.5.1. IL-6 -174 G/C (rs1800795) :

Un polymorphisme nucléotidique unique (SNP), nommé (rs1800795) (consistant en une transversion G → C en position -174 à partir du site de début de la transcription) situé dans la région promotrice du gène IL-6 (NM_000600) réduit la production d'IL-6 au niveau de la transcription (Fishman et al., 1998). Cette transversion du (rs1800795) affecte l'expression du gène IL-6 en modulant la liaison de facteurs de transcription tels que GATA1 (Terry et al., 2000). Il ont été démontré aussi que l'allèle GG est associé à une plus grande induction de l'IL-6 par rapport aux allèles GC ou CC (Fishman et al., 1998). Les porteurs de l'allèle C ont montré des niveaux d'IL-6 inférieurs à ceux des porteurs de l'allèle G. Dans ce contexte, l'allèle G était associé à un risque accru de maladies inflammatoires et métaboliques (Fishman et al., 1998) (Fernández-Real et al., 2000).

I.1.5.2. IL-6 -597G / A (rs1800797) :

les polymorphismes du gène IL-6 situé en 7p21-24, ayant une région promotrice de 303 pb (Dieppe & Lohmander, 2005). Ils peuvent influencer le niveau d'expression génique avec une réduction conséquente des niveaux de cette interleukine (Duarte & Rego, 2007). Le fragment d'IL-6 -597G / A (rs1800797) après l'amplification par PCR était de 321 pb. Après la digestion par FokI, le génotype homozygote sauvage (GG) a montré une bande de 321 pb, le génotype hétérozygote (GA) a montré trois bandes

de 321, 193 et 128 pb, et le génotype homozygote mutant (AA) a montré deux bandes de 193 et 128 pb (Chou et al., 2016).

Le SNP (rs1800797) se présente dans la région promotrice de l'IL6. Des variations dans cette région peuvent conduire à une altération fonctionnelle de l'IL6 et finalement influencer l'apparition de maladies humaines (Fishman et al., 1998). L'analyse eQTL a montré que le polymorphisme rs1800797 a un effet régulateur sur l'expression d'IL6 dans le cortex frontal et les individus avec l'allèle A de (rs1800797) ont des niveaux plus élevés d'expression d'IL6 que ceux sans l'allèle A (C. Zhang et al., 2016). Il consiste en une substitution de G à A sur le site - 597 provoquant des maladies (C. Zhang et al., 2016).

Les études ont constaté que le polymorphisme IL6 -597G>A peut être associé à la sensibilité et à la gravité de la pneumonie communautaire (PAC) (Chou et al., 2016). Il peut aussi prédisposer au développement de l'asthme et de l'atopie via la régulation de l'expression du gène IL6 en réponse à différents stimuli directement (T. K. Lajunen et al., 2016) et aussi le génotype AA dans (rs1800797) de IL6 était associé à un risque accru de développer une rhinite allergique (Nasiri et al., 2014).

I.2. L'interleukine 17 (IL-17) :

I.2.1. Circonstances de découverte du gène de l'Interleukine 17 :

La découverte de l'IL-17 date de la mise en évidence en 1993 du CTLA8 et renommé IL-17 en 1995. La première activité biologique de l'IL-17 humaine a été mise en évidence en 1996 en montrant la production de d'IL-6 et IL-8 par des synoviocytes de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde en réponse à l'IL-17. Ceci indiquait le lien entre l'IL-17 et l'inflammation, par l'IL-6, et l'activation des polynucléaires neutrophiles par l'IL-8. Les six membres de la famille de l'IL-17, de l'IL-17A, la première décrite, à l'IL-17F ont été mis ensuite identifiés. Les plus proches en terme de structure sont l'IL-17A et l'IL-17F avec une homologie de 50 %. Ils sont sécrétés sous la forme d'homodimères IL-17 A et IL-17F, et d'hétérodimères IL-17A/F. Leurs activités sont très proches, l'IL-17 A étant la plus puissante. Il faut mettre à part l'IL-17E, aussi nommée IL-25, qui a la plus faible homologie et un rôle régulateur de la fonction IL-17, par compétition au niveau du récepteur (Miossec, 2016).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

L'IL-17 est une famille de cytokines pro inflammatoires sécrétée majoritairement par les lymphocytes T CD4. Son gène (ainsi que celui de l'IL-17F) est situé sur le chromosome 6p12. Cette cytokine appartient à la famille de l'IL-17, caractérisée par une séquence de 4 cystéines comprenant 6 membres : l'IL-17A, l'IL-17B, l'IL-17C, l'IL-17D, l'IL-17E, l'IL-25 qui est une cytokine non produite par les TH17 mais par les TH2) et l'IL-17F. (Moseley et al., 2003) (Hot & Miossec, 2011).

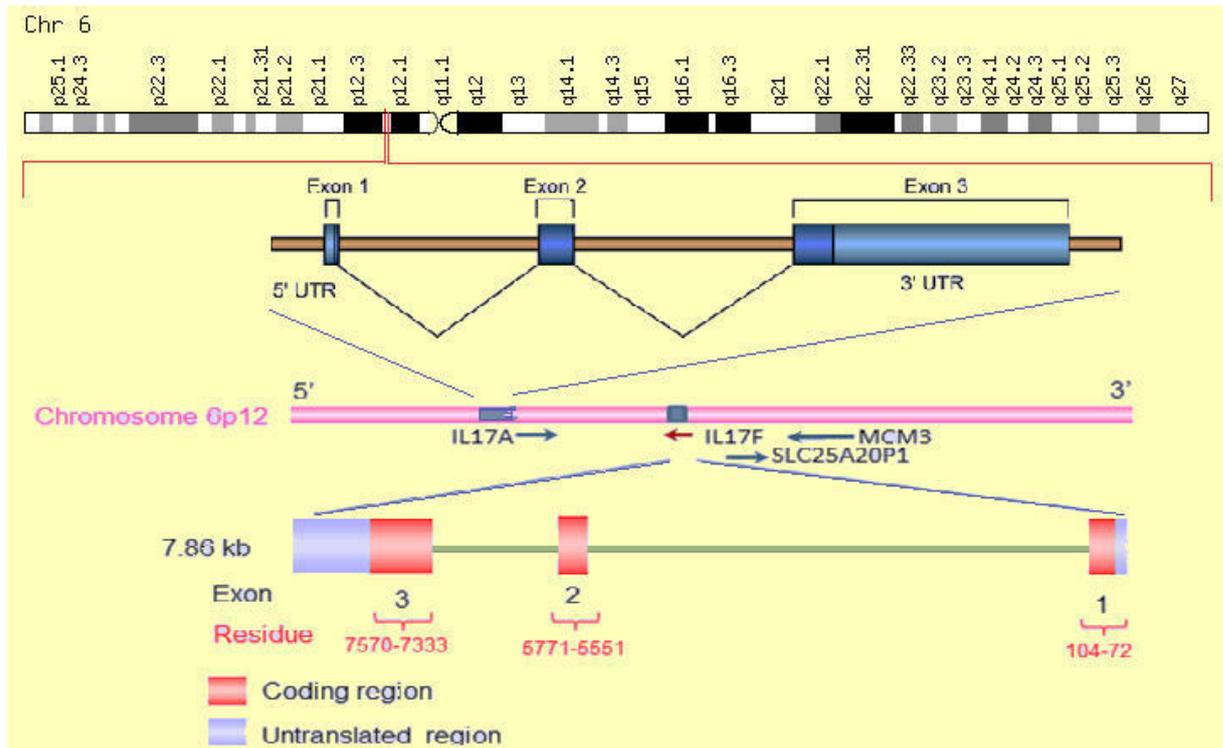


Figure.3 : Structure du gène de l'interleukine-17 (IL-17).

I.2.2. La structure de L'IL-17 :

L'IL-17A et l'IL-17F partagent une séquence d'homologie proche et peuvent toutes deux se lier à un récepteur dimérique composé des chaînes IL-17RC et IL-17RA.

Ce récepteur est très largement exprimé, aussi bien par des cellules hématopoïétiques que des cellules non-hématopoïétiques (Korn et al., 2009).

L'IL-17 agit comme un médiateur de l'inflammation en induisant la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires par différents types cellulaires (Miossec et al., 2009)(Fossiez et al., 1996). L'IL-17 joue donc un rôle primordial dans

Chapitre I : Synthèse bibliographique

la chronicité de l'inflammation (Benedetti & Miossec, 2014) donnant ainsi aux LTh17 une contribution majeure dans les maladies inflammatoires chroniques.

I.2.3. Le récepteur de l'Interleukine -17 :

Famille des récepteurs de l'IL-17 L'IL-17R a été identifiée en 1995 comme un nouveau type de récepteur de cytokines. L'IL-17A, IL-17F et IL-17A/F se lient au même récepteur formé de deux sous-unités IL-17RA et IL-17RC. L'IL-17RA est aussi une sous-unité du récepteur de l'IL-25, composé de l'IL-17RA et de l'IL-17RB. Ceci est important pour le ciblage de l'IL-17RA, qui va donc bloquer les voies pro-inflammatoires médiées par les IL-17A, F et A / F, mais aussi la réponse anti-inflammatoire médiée par l'IL-25 (Yao et al., 1995).

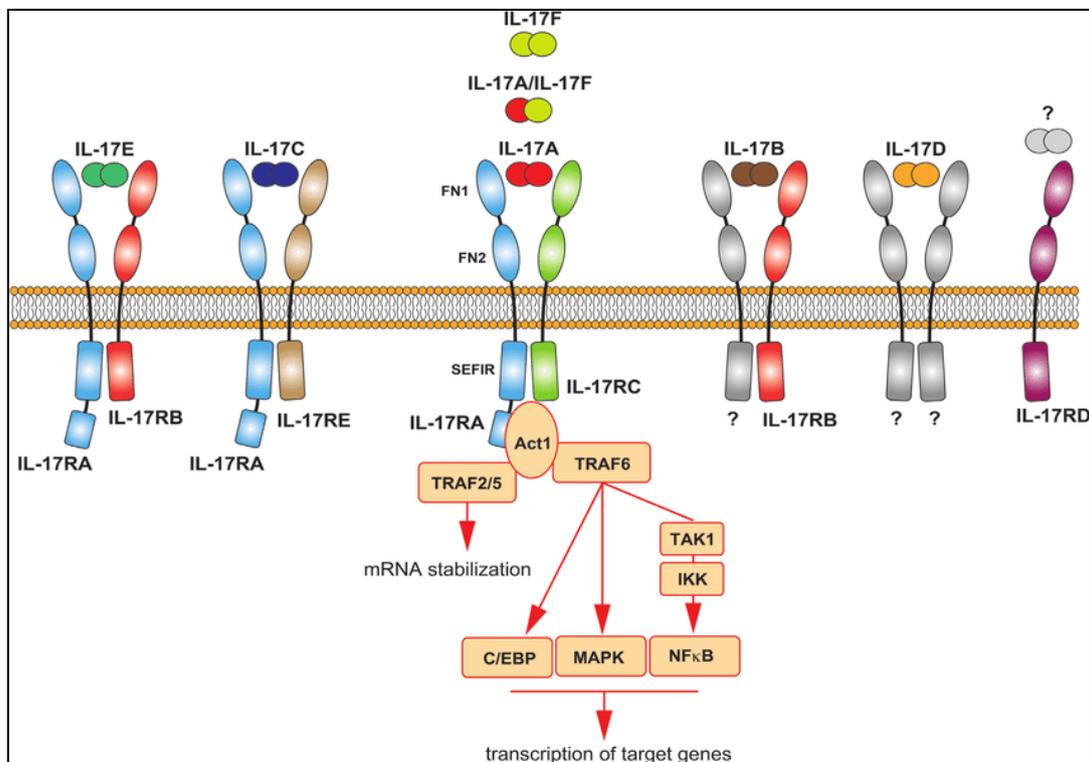


Figure.4 : Les récepteurs de l'Interleukine 17 (Brembilla et al., 2018).

I.2.4. Le rôle de l'IL-17 dans l'asthme :

L'IL-17 est impliquée dans la pathogenèse de pathologies respiratoires. Dans l'asthme allergique humain, l'inhalation d'allergène entraîne une réaction inflammatoire dans laquelle les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle central (Martin,

2001) (Hellings et al., 2003). Ces CD4⁺ activés sécrètent des cytokines de type Th2 contribuant aux phénomènes typiques se produisant lors d'asthme allergique, comme, par exemple, une production d'IgE spécifiques aux allergènes, hypersensibilité bronchique et infiltration d'éosinophiles. Bien que les éosinophiles soient majoritaires, l'importance du rôle des neutrophiles dans la pathogenèse de l'asthme allergique est de plus en plus étudiée. En effet ceux-ci participent à l'hypersécrétion bronchique, à l'hypersensibilité bronchique et au remodelage tissulaire. L'IL17 semble être un des médiateurs produits par les CD4⁺ responsables du recrutement des neutrophiles, de leur activation et de l'hypersécrétion de mucus. (Lindén et al., 2000) (Hellings et al., 2003).

L'IL-17A et l'IL-17F sont impliquées dans l'inflammation médiée par les neutrophiles grâce à la libération des chémokines comme CXCL1, CXCL6 et CXCL8. Ces dernières sont exprimées dans l'épithélium bronchique et dans les cellules musculaires lisses des voies aériennes et jouent un rôle dans l'inflammation liée aux neutrophiles chez les patients asthmatiques sévères.

Bullens et al ont montré qu'il y a une augmentation de l'expression des ARN m codant l'IL-17A dans les cellules isolées de crachats des patients asthmatiques modérés et sévères. De plus, chez ces patients, l'expression protéique de l'IL-17 sur les biopsies bronchiques était plus élevée que celle chez les patients asthmatiques légers et les sujets sains. (Thu et al., 2014).

I.2.5. Les polymorphismes de l'IL-17 :

I.2.5.1. l'IL-17 A -197G/A (rs2275913) :

Le SNP (rs2275913) a été largement étudié. Ce SNP est situé dans un motif de liaison pour les cellules T activées par le facteur nucléaire, qui est un régulateur pivot du promoteur IL17 (Liu et al., 2004). IL-17A, (rs2275913) localisé dans le promoteur ou intron 1, et provoquent la substitution de G vers A (Yan et al., 2012). Il a été rapporté que le SNP (rs2275913), situé à la position 152 pb en amont du site de départ de l'ARN m de l'IL-17 (Cui Zhai et al, 2016). L'allèle a de (rs2275913) améliore l'activité du promoteur de l'IL-17A et favorise sa transcription, conduisant à une inflammation accrue des voies respiratoires (Espinoza et al., 2011). De plus, l'étude d'Espinoza a révélé que les cellules T stimulées in vitro d'individus sains avec l'allèle

(rs2275913) A avaient une sécrétion d'IL-17 plus élevée que celles sans l'allèle A (rs2275913) (Espinoza et al., 2011).

Il a été démontré que le (rs2275913) est non seulement impliqué dans le développement de certaines maladies, mais également lié à la production d'IL-17. Il a été rapporté que le (rs2275913) était associé à une maladie inflammatoire telle que la polyarthrite rhumatoïde (Nordang et al., 2009)(Bogunia-Kubik et al., 2015), l'asthme (Du et al., 2016) et l'artérite à cellules géantes (Màrquez et al., 2014). Des études ont constaté que les patients atteints de génotype GG présentent un asthme et faibles niveaux d'IL-17 (Maalmi et al., 2014).

I.2.5.2. IL-17 F 7488 A/G (rs763780) :

Le (rs763780), connu sous le nom A7488G dans le gène IL-17F qui peut antagoniser le type sauvage IL-17F .il provoque une substitution de l'histidine (CAT) à l'arginine (CGT) au niveau d'acide aminé 161, en raison d'une substitution de l'adénine à la guanine. Ce SNP a été sélectionné car il a été identifié comme étant le variant génique unique qui a un effet sur la vulnérabilité aux maladies humaines. Il a été défini que l'IL-17F / (rs763780) est le plus fréquent des variants d'IL-17F (Kawaguchi et al., 2006).La substitution de l'His-à-Arg (H161R), est situé dans le troisième exon du gène IL17F, et il a été démontré qu'il provoque une perte de la capacité de l'IL17F (Kawaguchi et al., 2006).

Des expériences fonctionnelles in vitro ont démontré que le H161R variante d'IL17F n'a pas la capacité d'activer la voie de la protéine kinase, production de cytokine et chimiokine sécrétion dans les cellules épithéliales bronchiques (Kawaguchi et al., 2006).

Plusieurs rapports ont montré l'association du SNP IL17F (rs763780) avec différentes maladies inflammatoires, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie inflammatoire de l'intestin, l'asthme, la maladie de Graves, la colite ulcéreuse, le cancer, entre autres (Bogunia-Kubik et al., 2015)(Wu et al., 2010).

I.3. Le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF α) :

I.3.1. Circonstances de découverte de nécrose tumorale alpha (TNF α) :

Le gène du TNF α humain a été cloné en 1985 (Shirai et al., 1985), a une taille d'environ 3 kb et se trouve sur le chromosome 6(6p21.3) (figure 5). Il possède 4 exons et 3 introns ; le dernier exon codant pour 80% de la protéine sécrétée (Cereda et al., 2012).

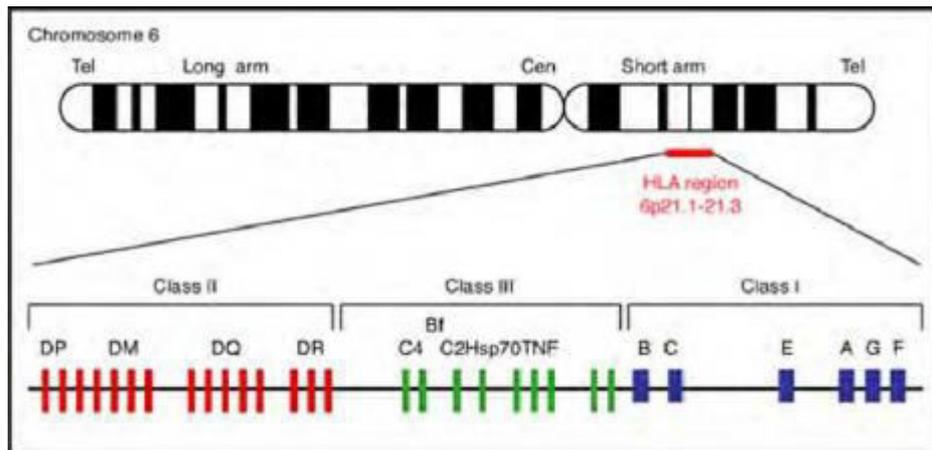


Figure.5 : la localisation du gène de nécrose tumoral alpha (TNF α)(6p21.3) (Cereda et al., 2012).

I.3.2. La structure du TNF α :

Le TNF- α est une cytokine participant à la réponse immunitaire, capable d'effets apoptotiques, nécrotiques, pro-inflammatoires, prolifératifs, et hématopoiétiques.

Il est synthétisé sous la forme d'un précurseur inactif, une protéine transmembranaire (tmTNF) de 26 kDa, insérée dans les membranes sous forme d'homotrimer. Il peut alors être clivé par la métalloprotéase TACE (matricmétalloprotéase TNF alpha converting enzyme) pour donner un trimère circulant (solTNF) du peptide actif de 17 kDa. Son expression est constitutive dans le SNC (Perry et al., 2002). Les deux formes sont biologiquement actives et peuvent être synthétisées dans le SNC par la microglie, les astrocytes et les neurones (*McCoy & Tansey, 2008*). L'expression de la protéine et de l'ARN m du TNF- α a ainsi été mise

en évidence dans des neurones du cortex, striatum, thalamus, hypothalamus, hippocampe, cervelet et du tronc cérébral (Vitkovic et al., 2000).

Le TNF- α entraîne des effets pro-inflammatoires tels que le recrutement des leucocytes via l'induction d'une augmentation des molécules d'adhésion, ou l'induction de la synthèse de cytokines et chemokines (Hirata et al., 1998). Il intervient également dans le remodelage des voies aériennes, observé chez les patients asthmatiques, en stimulant les cellules mésenchymateuses comme les fibroblastes et les cellules musculaires lisses (Amrani et al., 1996). Indépendamment de ces effets, le TNF- α agit aussi sur l'HRB. De plus, les patients avec un asthme réfractaire montrent une régulation positive de cette cytokine (Howarth et al., 2005) (Berry et al., 2006).

I.3.3. Les récepteurs du TNF α :

Il existe deux récepteurs membranaires au TNF- α : le récepteur de type 1 (TNFR1 ou p55), qui promeut notamment l'apoptose, et le récepteur de type 2 (TNFR2 ou p75) (Vitkovic, et al., 2000). Les récepteurs du TNF- α jouent un rôle primordial dans la défense de l'hôte contre les pathogènes et l'apoptose (Dempsey et al., 2003).

Dans le SNC, les deux types de récepteurs sont retrouvés dans les mêmes régions. Le TNFR1 est exprimé dans la majorité des types cellulaires et lie les deux formes du TNF- α (sol-TNF et tm-TNF). Le récepteur TNFR2 a une expression prédominante dans les cellules microgliales, ainsi que dans les cellules endothéliales. Il lie préférentiellement la forme tm-TNF du TNF- α (Perry et al., 2002) (McCoy&Tansey, 2008).

Il existe également une forme soluble de récepteur du TNF- α , qui agit comme un inhibiteur de l'action de cette cytokine puisqu'il l'empêche de se fixer sur des récepteurs fonctionnels membranaires. La fixation du TNF- α sur son récepteur (TNFR), est comme pour l'IL-1 β , à l'origine de l'activation des voies NF κ B et MAPK. La fixation à son récepteur peut également conduire au recrutement des caspases impliquées dans l'apoptose (Dempsey et al., 2003).

Les voies de signalisation activées participent alors à des réponses inflammatoires, de prolifération, de migration cellulaire, d'apoptose et de nécrose (McCoy&Tansey, 2008).

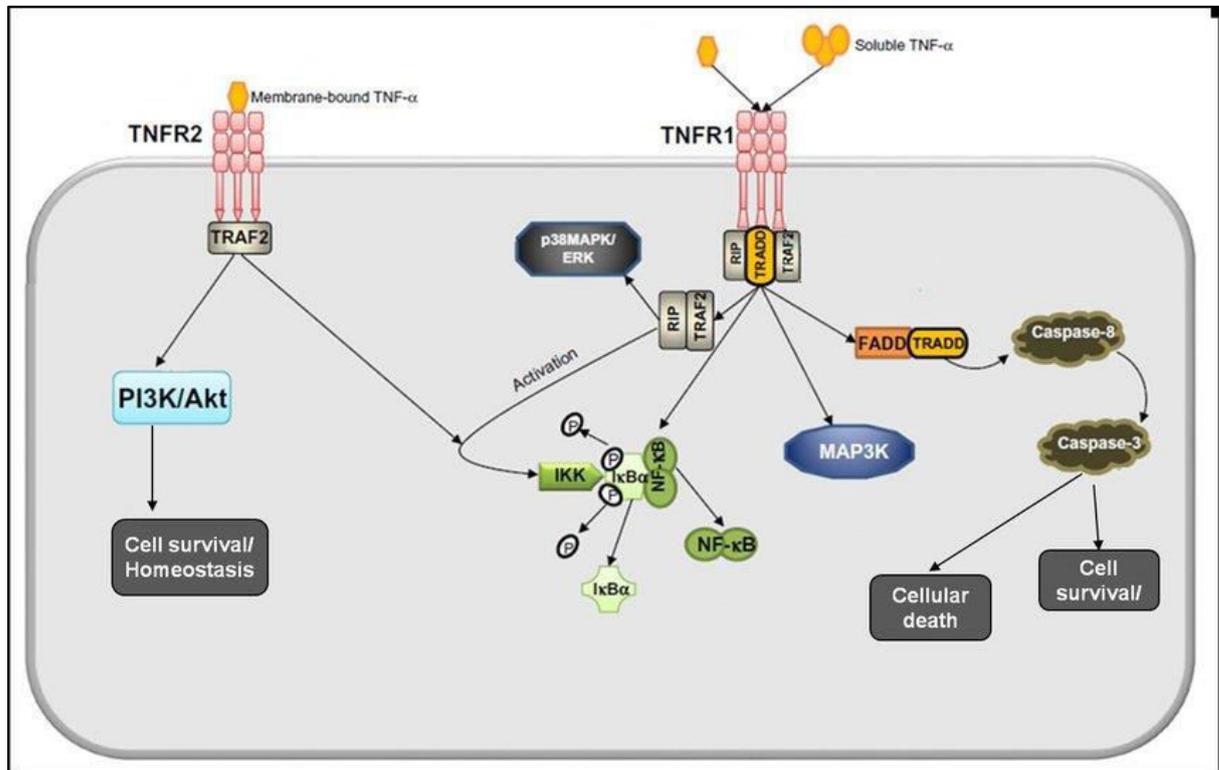


Figure.6 :Le récepteur TNF α (Urschel & Cicha, 2015).

I.3.4. Le rôle de TNF α dans l'asthme :

Chez les sujets sains, l'inhalation du TNF α déclenche l'hyperréactivité bronchique et l'inflammation des voies aériennes induite par l'augmentation des neutrophiles.

Le TNF α réagit directement sur les cellules musculaires lisses et provoque la contraction des voies aériennes, ce qui explique son rôle dans l'hyperréactivité bronchique chez les sujets asthmatiques. Le TNF α est présent dans les différentes cellules des voies aériennes, en particulier dans les mastocytes et a un rôle primordial dans l'amplification de la cascade inflammatoire par l'activation de la NF- κ B (Thu et al., 2014).

La suppression du TNF α diminuait l'hyperréactivité bronchique et améliorait la fonction respiratoire dans quelques études sur de petits groupes de patients

asthmatiques réfractaires aux traitements. De plus, la suppression du TNF α par l'Infliximab peut diminuer la crise d'asthme chez les patients ayant un asthme léger (Thu et al., 2014).

I.3.5 Les polymorphisme du TNF α :

I.3.5.1 TNF α -308 G>A (rs1800629) :

TNF- α (rs1800629) est le polymorphisme le plus étudié et il s'agit d'une transition G vers A dans le promoteur en position -308 (F. Zhu et al., 2014), ce qui entraîne une liaison différentielle des facteurs nucléaires, conduisant à une augmentation de six à sept fois du taux inductible de la transcription du gène TNF- α (Paskulin et al., 2011). L'allèle A de ce polymorphisme est appelé 308,2 ou TNF2, l'allèle G le plus courant étant 308,1 ou TNF1 (Chen et al., 2018). L'allèle A a une activité transcriptionnelle plus élevée et souvent liée à des maladies auto-immunes. La localisation du gène dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et le rôle putatif du polymorphisme -308 G> A sur l'activité promotrice du gène TNF- α a soulevé la possibilité que ce polymorphisme puisse influencer l'homéostasie immunologique (Khan et al., 2016). Ce polymorphisme peut être lié à des risques de cancers, y compris le cancer gastrique (F. Zhu et al., 2014). Plusieurs études ont montré qu'il ya une association du TNF- α -308 G / A avec l'asthme, par contre d'autres études rejettent cette association. (Saba et al., 2015).

I.3.5.2 TNF α -238 G>A (rs361525) :

C'est un polymorphisme fonctionnel mono-nucléotidique (SNP) situés en position - 238 dans sa région promotrice (rs361525). Le (rs361525G>A) a une influence de l'activité transcriptionnelle du TNF- α (Huizinga et al., 1997) (Prsschel et al., 1991). Il est associé au taux de production des protéines, situé dans la région promotrice 5 'du gène TNF. Il a un rôle dans la régulation des processus inflammatoires (Baune et al., 2012). Ce polymorphisme a été étudié pour la détection d'une prédisposition aux maladies infectieuses, auto-immunes et oncologiques (Malivanova et al., 2013).

La substitution mono nucléotidique de G pour A pour le TNF α (rs361525) a diminué la transcription du TNF dans des expériences in vitro (Hugette et al., 2005),

Chapitre I : Synthèse bibliographique

et aussi cette substitution a été observée avec une plus grande fréquence chez les sujets présentant un phénotype de bronchite chronique (Wood et al., 2008). Aussi, l'allèle A situé dans la région du promoteur du TNF, était associé à une augmentation modeste du risque de cancer du sein (Gaudet et al., 2007). Il y a des études qui ont constaté que ce SNP était fortement associé à l'obésité et que les porteurs d'allèles G augmentaient le risque d'obésité (G. I. Yu et al., 2011).

Partie 03 : Méta-analyse :

L'information scientifique et médicale est, de nos jours, abondante et facilement accessible, en raison des progrès des systèmes d'information et de l'évolution du nombre de travaux de recherche. Cette multiplicité impose un travail de synthèse si l'on souhaite aboutir à une réponse précise à une question posée (Maison, 2013).

Les médecins sont constamment confrontés à une quantité grandissante d'information médicale. Malheureusement, il est souvent difficile de synthétiser cette quantité d'information parfois contradictoire. Les méta-analyses ont, depuis quelques années, envahi la littérature médicale afin de répondre au nombre important d'études. Elles consistent à combiner les résultats de plusieurs études selon une méthodologie claire et précise afin de minimiser les biais de sélection et d'interprétation. Ce type d'étude a été créé pour pallier à certains problèmes liés à la puissance limitée (nombre réduit de patients/étude) des études randomisées contrôlées.

L'objectif principal des méta-analyses est de répondre à une question à laquelle plusieurs études n'ont pas réussi à répondre (nombre limité ou résultats contradictoires d'une étude à l'autre).

I. Définition :

La méta-analyse est une méthode permettant de réaliser un tel travail en combinant les résultats de plusieurs études pour faire une synthèse objective selon un protocole précis et ainsi reproductible (Maison, 2013). Elle permet aussi de quantifier le résultat global pour l'ensemble des études considérées. Elle répond à une méthode précisant pour la recherche, la sélection, la présentation et l'analyse des études disponibles pour une question donnée.

Ainsi contrairement aux avis d'expert, sa conclusion et ses résultats sont supposés reproductibles quel que soit l'auteur. Cette méthode est largement utilisée dans tous les domaines de la recherche biomédicale pour l'interprétation globale d'études multiples et diverses, parfois contradictoires. Elle permet aussi une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et une généralisation plus acceptable par la prise en compte de résultats émanant de sources différentes (Maison, 2013).

Dans le domaine de la recherche, les mêmes causes produisant les mêmes effets, en 2009 plusieurs méta-analyses ont été publiées dans des revues internationales spécialisées en biomédical (source Medline). Dans les dites revues, de nombreux articles récents promeuvent cette méthode afin de réaliser l'analyse et la synthèse des connaissances, dans un contexte de formation ou de recherche (Holopainen et al, 2008) (Cronin et al, 2008) (Lipp et al, 2007).

II. L'apparition de la méta-analyse :

Si le principe de la méta-analyse date du début du siècle dernier, les premières méta-analyses dans le domaine biomédical sont apparues dans les années 1970 (Gene Glass, 1976) (Morton Hunt, 1997), depuis l'intérêt et la publication de travaux utilisant cette méthode ne cessent de croître. La méta-analyse présente aussi un intérêt majeur pour les institutions ou les sociétés savantes souhaitant diffuser des recommandations basées sur une revue systématique de la littérature avec un niveau de preuve élevé (Maison, 2013).

III. Type de méta-analyse :

Il existe plusieurs types de méta-analyses mais on distingue principalement les méta-analyses sur données résumées et celles sur données individuelles.

III.1. Les données résumées :

Correspondent aux informations globales, par exemple sous forme de moyenne ou de fréquence pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude. Elles sont obtenues le plus souvent par la lecture de l'article exposant les résultats de chaque étude.

III.2. Les données individuelles :

Sont les données de chaque sujet (patient) ayant participé à la dite étude, elles sont obtenues à partir des questionnaires ayant été utilisés pour la collecte des données pour chaque sujet de chaque étude ou bien à partir des bases de données compilant ces mêmes informations. Si dans l'absolu les méta-analyses sur données individuelles permettent une plus grande souplesse voir robustesse de l'analyse statistique finale, il est souvent difficile d'obtenir toutes les bases de données de toutes les études qu'il serait souhaitable d'inclure dans la méta-analyse. Cette limite peut être lourde de conséquence dans le cadre d'un travail de synthèse qui se doit,

comme nous le verrons, d'être le plus exhaustif possible dans la recherche et la sélection des études afin de ne pas aboutir à un résultat global biaisé. Ainsi, les méta-analyses sur données résumées sont les plus courantes et, seuls les principes et la méthode les concernant seront présentés ici (Maison, 2013).

IV. Les étapes d'une méta-analyse :

IV.1. La recherche d'étude :

La recherche d'étude doit être la plus exhaustive possible, afin de minimiser tout biais de publication. En effet, le résultat obtenu pour une étude est déterminant pour sa publication et les études avec un résultat significatif ont plus de chance d'être publiées d'une part et dans des revues à impact élevé et à large diffusion internationale d'autre part. Pour cela, toutes les sources d'informations permettant d'avoir connaissance de l'existence d'une étude doivent être sollicitées. La présentation des résultats peut être sous différentes formes : des articles scientifiques publiés dans des revues biomédicales, des résumés de communications orales ou écrites lors de congrès, une déclaration auprès d'organisme d'enregistrement ou de registre d'étude ou tout rapport d'étude pouvant être détenu par un promoteur.

La principale source et la première consultée sont les bases de données bibliographiques informatisées. La principale dans le domaine biomédicale est MEDLINE, disponible en accès libre sur Internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Trois autres bases de données généralistes existent : EMBASE, BIOSIS et PASCAL. Ensuite, la recherche doit s'enrichir afin de tendre vers l'exhaustivité par tous les moyens disponibles et en étant persévérant et méthodique (Maison, 2013).

IV.2. Sélection et inclusion :

Les études destinées à être incluses dans la méta-analyse doivent faire l'objet d'une sélection rigoureuse, à la fin de la phase de recherche bibliographique. Une première présélection a pour but d'éliminer les études sans rapport avec la problématique de la méta-analyse, mais qui ont été retenues par la recherche bibliographique qui doit ratisser très large (très sensible et peu spécifique) pour être la plus exhaustive possible. Après cette présélection fastidieuse débute la sélection proprement dite. Le but de cette phase est de ne retenir que des travaux répondant aux

critères de sélection préalablement définis dans le protocole pouvant concerner : la population, la pathologie, l'intervention, le critère de jugement et la méthodologie.

Les critères de sélection des études doivent être définis a priori afin d'éviter au maximum que le choix des études se fasse en fonction de leurs résultats ou d'autres facteurs subjectifs (renommée des auteurs, ancienneté, etc.).

Il convient ici de ne pas oublier qu'un des avantages de la méta-analyse par rapport à une seule étude est l'obtention d'une estimation de l'effet global à partir d'une population plus large. La sélection ne devra donc pas être trop sélective sous peine de perdre cet intérêt. Toujours dans ce but d'exhaustivité, autant que possible, la langue de rédaction des résultats des études ne doit pas être un critère de sélection. Il arrive parfois qu'une même étude soit publiée à plusieurs reprises. Il est important de repérer ces publications multiples afin de ne pas surreprésenter certaines données et de conserver une indépendance entre les différentes unités statistiques de la méta-analyse. Leur identification peut se faire par : le nom des auteurs, l'acronyme de l'étude, l'intervention (traitement), le nombre de patients, le pays d'origine, les années de diffusion...

IV.3. Extraction :

La phase suivante d'extraction des données est réalisée de façon simultanée à la sélection, lors de la lecture des études. Une même fiche d'extraction préétablie à partir du protocole doit être utilisée par les deux méta-analystes réalisant le travail de sélection et d'extraction des données.

Les éléments recueillis dans ce type de fiche dépendent fortement du domaine de la méta-analyse mais ils doivent comporter des informations concernant :

1. les caractéristiques des études (la méthodologie, les effectifs, les caractéristiques de la population, de la pathologie et de l'intervention...)
2. les données nécessaires à l'estimation de l'effet global (prévalence, incidence, moyenne de l'effet, ou fréquence de succès).

L'extraction des données peut nécessiter un contact direct avec les auteurs des études lorsqu'il existe des discordances entre plusieurs parties de la publication, que des données ne figurent pas dans la publication ou encore si

les données brutes figurent sous forme de graphique et sont donc plus difficiles à extraire. Parfois l'extraction complète ne peut être réalisée faute d'accès à l'ensemble des informations d'intérêt, l'étude ne peut alors être incluse dans la méta-analyse.

IV.4. Biais de publication :

Les études ont d'autant plus de chance d'être publiées que leurs résultats s'avèrent statistiquement significatifs. De ce fait la littérature peut ne pas refléter la réalité, mais en donner un aperçu plutôt optimiste. Cette situation est susceptible de biaiser le résultat d'une méta-analyse (biais de publication) et justifie la recherche d'exhaustivité.

La publication sélective a plusieurs causes : les auteurs peuvent considérer d'emblée que leur résultat sont sans intérêt, les comités de lecture des revues rejettent plus facilement un résultat non significatif, et les commanditaires (promoteurs et/ou financeurs des travaux) jugent éventuellement délétère la publication de résultats peu favorables.

La méthode la plus utilisée pour rechercher un biais de publication est graphique (Matthias Egge et al, 1997). Il s'agit de représenter la distribution des effets standardisés d'études en fonction de leur effectif ou au mieux de leur déviation standard (Jonathan et al, 2001). Si la répartition sur cette figure dite « funnel plot » est en entonnoir symétrique (« funnel »), on peut considérer que les effets d'un éventuel biais de publication sont limités.

IV.5. Analyse :

IV.5.1. Hétérogénéité :

La méta-analyse a pour but de quantifier un effet commun à toutes les études incluses. Cela suppose une homogénéité c'est-à-dire qu'elles étudient bien toutes le même effet. Afin de tester cette hypothèse, on doit réaliser un test d'homogénéité afin de vérifier si au moins l'une de ces études ne se différencie pas de l'ensemble. En cas de significativité du test et donc d'hétérogénéité, se posera la question du bien-fondé d'une analyse conjointe de toutes ces études. Il convient alors de retrouver là où les études responsables de cette hétérogénéité.

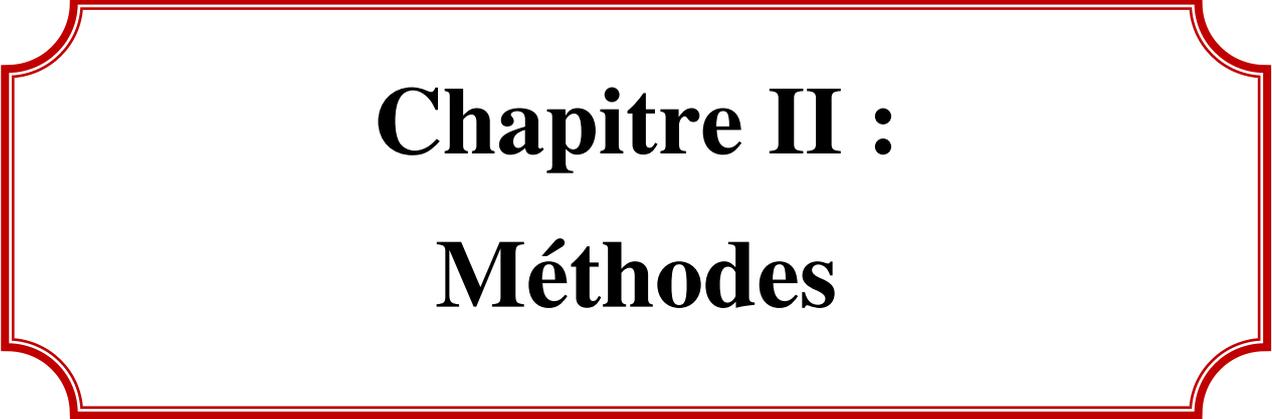
Pour cela, le test d'hétérogénéité est répété en retirant la ou les études qui semblent responsables jusqu'à l'obtention d'un test non significatif.

Une fois identifiée(s) la ou les études, il s'agira de trouver quelles sont leurs caractéristiques qui diffèrent : population, intervention, méthode de mesure...et qui pourraient expliquer l'hétérogénéité.

Le test statistique utilisé pour évaluer cette hétérogénéité est principalement le test Q de Cochrane dont le principe est celui d'un test de Chi² à k-1 degré de liberté où k est le nombre d'études.

IV.6. Présentation des résultats :

La présentation des résultats d'une méta-analyse est elle aussi relativement standardisée. Deux étapes importantes doivent être respectées : la présentation descriptive des études incluses dans la méta-analyse et la représentation le plus souvent graphique des effets standardisés de chaque étude et l'effet global. Des logiciels spécifiques comme le logiciel RevMan de la Collaboration Cochrane peuvent être utilisés (<http://ims.cochrane.org/revman>) afin de réaliser la présentation finale mais aussi la plupart des étapes précédentes.

A decorative red border with a double-line effect and rounded corners, enclosing the chapter title.

Chapitre II :

Méthodes

I. Méthodologie de travail :

Nous avons réalisé une étude analytique qui porte sur 96 articles scientifiques qui a pour objectif principal d'identifier les interleukines majeurs intervenant dans la pathologie de l'asthme, ainsi que la recherche de leurs polymorphismes.

Notre étude s'est étendue de 28 Juin 2020 à 5 Novembre 2020.

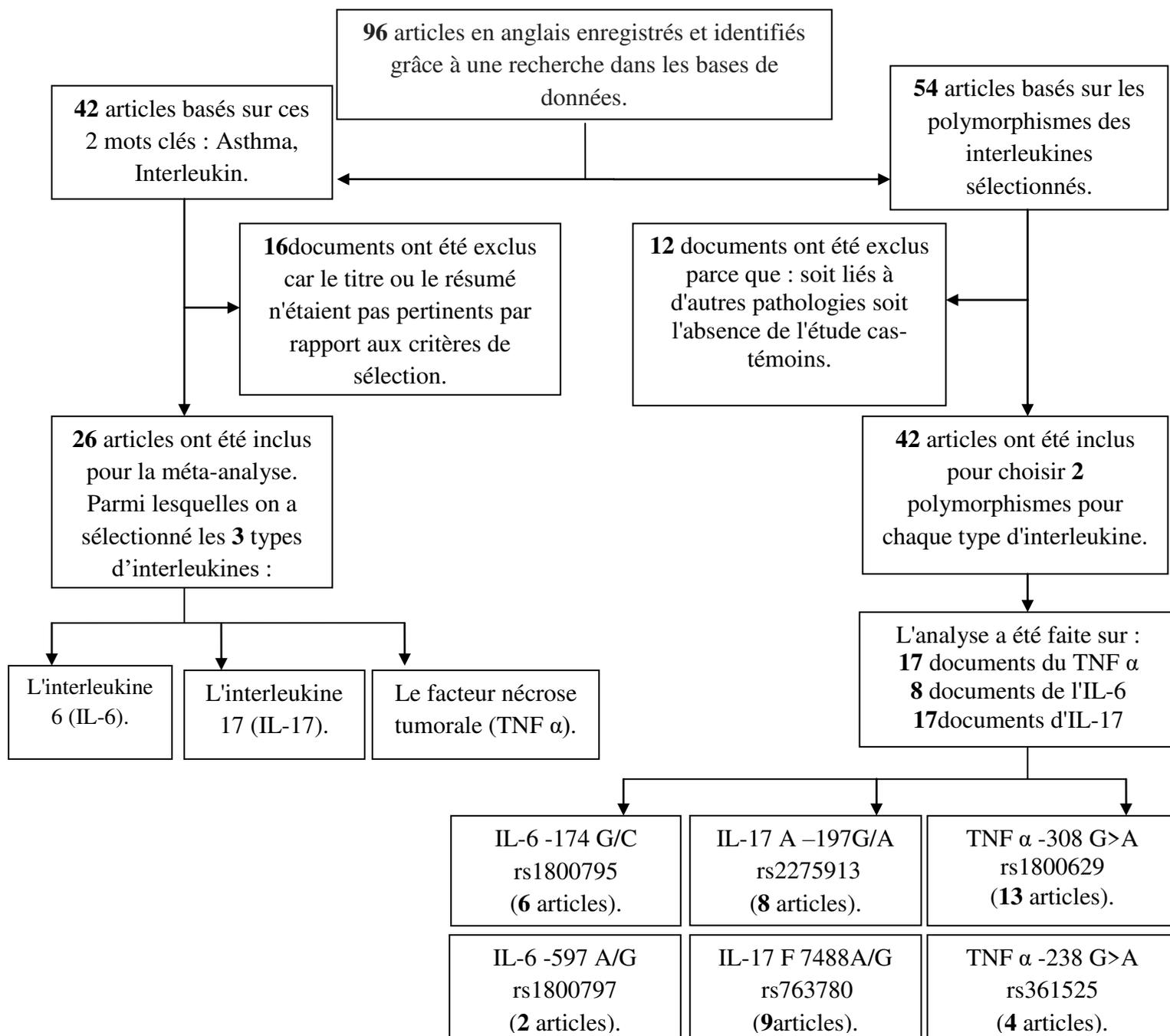


Figure.7 : L'organigramme des études incluses et exclues.

II. La recherche bibliographique :

La recherche bibliographique a été effectuée exclusivement à l'aide de bases de données électroniques les plus réputés. Rappelons qu'une base de données électronique est un ensemble d'informations organisées par thème ou par activité enregistré sur des mémoires à accès direct dans un centre informatique et accessible à tout moment par intermédiaire de terminaux de consultation et de réseaux de transmission. Nous avons utilisé les moteurs de recherche des bases de données suivantes :

- PubMed
- EMBASE
- BIOSIS
- PASCAL.
- NCBI
- Nature
- Medline
- Springer link
- Science direct Elsevier.
- Reasearchgate

II.1.1. Critères de sélection des articles :

Nous avons sélectionné les articles :

- Publiés entre 2008-2020.
- Rédigés en anglais.
- Appartenant aux revues de classe A et de classe B.
- Réalisés sur des adultes et des enfants.
- Pertinents par rapport au sujet de notre recherche.
- Présentant une clarté de la présentation des résultats et de la discussion.
- Accessibles en ligne.
- Contenant une cohérence interne de la méthodologie.
- Réalisés en temps qu'études de cas-témoins.

II.1.2. Critères de sélection des articles utilisés dans la méta-analyse :

- La population.
- La pathologie.
- L'intervention.
- le critère de jugement et de la méthodologie.
- Les articles comparant le même génotype.

II.1.3. Critères d'exclusion des articles :

Nous avons exclus les articles :

- Très anciens et dépassés par le progrès de la science.
- Qui étudie l'asthme liés à d'autres pathologies tels que : le diabète, cancer.
- Les résultats non détaillés.

II.1.4. Critères d'exclusion des articles utilisés dans la méta-analyse (forest plot) :

Nous avons exclus les études dont les génotypes comparés ne sont communs. Ceci explique l'absence de certaines études figurant dans le tableau de la sélection initial dans les graphiques en forêt (forest plot).

III. Le déroulement de l'étude

III.1. L'extraction des données :

Nous avons commencé par la recherche des interleukines récentes intervenant dans la réaction inflammatoire de l'asthme. Pour cela nous avons utilisé les mots clés suivants "**interleukin**" et "**asthma**".

Nous avons principalement travaillé sur des articles en langue anglaise vu que les revues scientifiques les plus renommées sont exploitées dans cette langue. Nous avons sélectionné seulement les travaux publiés entre 2008 et 2020.

Dans un premier temps nous avons analysé 26 articles scientifiques, qui nous ont permis de sélectionner les 3 interleukines reconnues comme étant récentes intervenant dans la réaction inflammatoire chez les sujets asthmatiques parmi nous avons : **l'interleukine 6 (IL-6)**, **l'interleukine 17 (IL-17)** et **le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α)**.

Chapitre II: Méthodes

Ensuite, nous sommes passés à la deuxième partie de notre recherche bibliographique portant sur les polymorphismes de chaque type d'interleukine cité précédemment en utilisant les 3 mots clés :

- **IL-17, polymorphism, asthma;**
- **IL-6, polymorphism, asthma ;**
- **TNF α , polymorphism, asthma.**

À la fin nous avons finis par sélectionner 42 documents dont : 17 articles qui portent sur les SNP de l'IL-17, 8 articles sur IL-6 et 17 articles sur le TNF α .

Après la collecte de ces articles, nous les avons analysées en utilisant le Guide francophone pour une analyse systématique des articles scientifiques (GFASAS), (ANNEXE A), ainsi que la grille synthèse qui l'accompagne, s'adressent aux lecteurs francophones. Ces outils ont été développés en collaboration avec des professeurs d'Instituts francophones de formation en ergothérapie (Belgique, Canada, France) et à partir de la consultation de multiples ouvrages de recherche (Tétreault et al., 2013). Ils ont pour comme buts :

- de faciliter l'appropriation du contenu d'un article scientifique ou d'opinion (provenant de revues avec un comité de lecture) ;
- de fournir une méthode pratique, structurée et systématique pour analyser un texte ;
- de guider l'évaluation de la qualité et l'utilité des informations fournies par l'auteur de l'article.

Ce guide innove en proposant la méthode PQN, qui nous a permis d'analyser différents éléments provenant de chacune des parties d'un article (Tétreault et al., 2013) :

P : se rapporte aux précisions données par l'auteur ;

Q : suggère des questions pour approfondir davantage sa compréhension du texte ;

N : fournit des indicateurs afin de valider le niveau d'intérêt du lecteur pour cet article.

Et à fin nous avons sélectionné les polymorphismes dont :

- La recherche ou la démarche est bien justifiée ;
- L'interprétation des données est faite d'une façon cohérente ;
- La précision des résultats obtenus ;
- Précision sur les composantes éthiques (certificat) et le mode de consentement ;
- La rigueur de la démarche : crédibilité, transférabilité, imputabilité procédurale et transparence
- La cohérence des résultats avec d'autres études ;
- La présence des appuis théoriques.

IV.L'analyse statistique des Données :

Les graphes Forest plot ont été réalisés en utilisant logiciel R qui est un langage de programmation dédié aux statistiques et aux bases de données disponible sur tous les systèmes d'exploitation. Il a la capacité de traiter les données et les représenter graphiquement.

Pour les diagrammes de la répartition des études selon les pays nous avons utilisé l'Excel.

V. Gestion des références bibliographiques :

Mendeley Desktop est un logiciel de gestion de références bibliographiques, avec son interface reconnaissable,

Chapitre III :

Résultats

Résultats :

Les tableaux ci-dessous représentent les études que nous avons collectées sur les polymorphismes de l'IL-17, TNF α et l'IL-6, dans lesquelles nous avons citées chaque étude avec ses : auteurs, date de publication, le pays dans lequel a été réalisée, l'ethnicité de la population étudiée, le nombre de patients et de témoins. La relation entre les polymorphismes et le risque d'asthme était indiqué par rapport aux génotypes et aux allèles chacun avec son OR, l'intervalle de confiance (CI 95%) et le P-value.

I. Le polymorphisme IL-17 F (7488A/G) (rs763780) :

I.1.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.1 représente 9 études basées sur le polymorphisme (rs763780) de l'IL-17 F (7488A/G) : (Du et al., 2016), (Y. Jin et al., 2015) et (Liang et al., 2018) qui porte sur l'analyse de l'association entre le polymorphisme l'IL-17F (7488A/G) et l'asthme. Ils ont respectivement pu constater une association positive entre les génotypes, les allèles de ce SNP et la prédisposition à l'asthme :

- G (OR= 0.48, CI=0.23-0.71, P=0.04) (Du et al., 2016).
- TT vs CC (OR=3.41, CI=1.38-8.35, P=0.007), TC vs CC (OR=3.71, CI=1.46-9.38, P=0.006), TT/TC vs CC (OR=3.49, CI=1.42-8.57, P=0.006) et TT vs TC/CC (OR=0.29, CI=0.12-0.70, P=0.006) (Y. Jin et al., 2015).
- CT+CC (OR=1.57, CI=1.03-2.44, P=0.035) et sur l'allèle C (OR=1.47, CI=0.99-2.17, P=0.05) (Liang et al., 2018).

En revanche (Du et al., 2016), (Ke et al., 2015), (Wang et al., 2015), (Liang et al., 2018), (Maalmi et al., 2014), (E. H. Jin et al., 2011), (Bazzi et al., 2011) et (Qian et al., 2012) n'ont trouvé aucune association significative les différents génotypes, allèles du polymorphisme de l'IL-17 F (7488A/G) et l'asthme. Les résultats sont présentés comme cité ci-dessus :

- AG (OR=1.77, CI=0.80-3.89, P=0.15) et le GG (OR=5.13, CI=0.24-1.08, P=0.154) (Du et al., 2016).

Chapitre III: Résultats

- G vs A (OR=1.08, CI=0.81-1.44, P=0.62), GA vs AA (OR=1.11, CI=0.84-1.47, P=0.47) et GG+GA vs AA (OR=1.07, CI=0.79-1.44, P=0.65) (Ke et al., 2015).
- CC vs CT+TT (OR=0.11, CI=0.03-0.45, P=0.81) (Wang et al., 2015).
- CT (OR=1.59, CI=1.03-2.44, P=0.107) (Liang et al., 2018).
- AA (P=0.09), CC vs TT (OR=7.48, CI=0.38-146.08, P>0.05) et sur l'allèle A (P=0.06) (Maalmi et al., 2014).
- AA (OR=1.00, P=0.088), CC vs TT (OR=6.74, CI=0.80-51.96, P>0.05) et sur l'allèle A (OR=1.00, P=0.103) (E. H. Jin et al., 2011).
- CC vs TT (OR=3.00, CI=0.12-74.59, P>0.05) (Bazzi et al., 2011).
- CC vs TT (OR=0.12, CI=0.01-2.30, P>0.05). (Qian et al, 2012).

Chapitre III: Résultats

Tableau.1 : La distribution des génotypes et des allèles du polymorphisme de l'IL-17 F (7488A/G) chez les patients et les témoins.

Auteurs	année	ethnicité	patients	témoins	Génotypes	OR	CI	P-value	Association
Du et al	2016	Asiatique	125	132	AG	1.77	0.80-3.89	0.15	Négative
					GG	5.13	0.24-1.08	0.154	
					G	0.48	0.23-0.71	0.04	Positive
Y. Jin et al	2015	Asiatique et Caucasienn e	3650	3370	TT vs CC	3.41	1.38-8.35	0.007	Positive
					TC vs CC	3.71	1.46-9.38	0.006	
					TT/TC vs CC	3.49	1.42-8.57	0.006	
					TT vs TC/CC	0.29	0.12-0.70	0.006	
Ke et al	2015	Asiatique et Caucasienn e	2016	2184	G vs A	1.08	0.81-1.44	0.62	Négative
					GA vs AA	1.11	0.84-1.47	0.47	
					GG+GA vs AA	1.07	0.79-1.44	0.65	
Wang et al	2015	Asiatique et Arabe	1445	1608	CC vs CT+TT	0.11	0.03-0.45	0.81	Négative
Liang et al	2018	Chinoise	221	223	CT	1.59	1.03-2.44	0.107	Négative
					CT+CC	1.57	1.03-2.44	0.035	Positive
					C	1.47	0.99-2.17	0.05	
Maalmi et al	2014	Tunisienne	171	171	AA	/	/	0.09	Négative
					A	/	/	0.06	
					CC vs TT	7.48	0.38-1.40	>0.05	
E. H. Jin et al	2011	Coréenne	424	548	AA	1.00	/	0.088	Négative
					A	1.00	/	0.103	
					CC vs TT	6.47	0.80-51.9	>0.05	

Chapitre III: Résultats

Bazzi et al	2011	Saoudienne	93	94	CC vs TT	3.00	0.12-74.5	>0.05	Négative
Qian et al	2012	Chinoise	247	295	CC vs TT	0.12	0.01-2.30	>0.05	Négative
NB : Dans certaines étude le A est renommé T et le G est renommé C									

I.2. La répartition des études selon le pays :

La figure ci-dessous montre la répartition des études de l'IL-17F (7488A/G) selon les pays, dont 6 études menées sur une population Chinoise, une sur la population Tunisienne, une sur une population coréenne et une sur la population saoudienne.

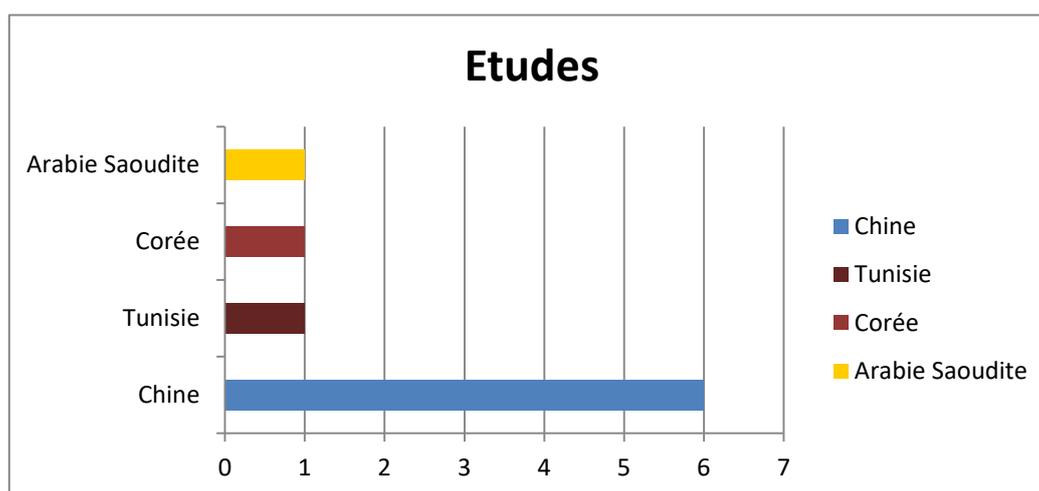


Figure.8 : La répartition de nombre des études de l'IL-17F (rs763780) (7488A/G) selon les pays.

I.3. Forest plot du polymorphisme IL 17F 7488 A/G (rs763780) (génotypes CC vs T) :

La figure.9 montre le Forest plot résumant les résultats individuels et le sommaire des études sélectionnées pour le polymorphisme IL 17F 7488 A/G (rs763780) (génotypes CC vs TT). Chaque ligne représente une étude. Les extrémités indiquent l'intervalle de confiance et le carré central (box) est la statistique sommaire. Plus le carré est large plus l'étude est importante (poids plus élevé) dans la méta-analyse finale. Le diamant représente le résultat final sommaire. Le centre du diamant est le OR final et les extrémités nous donnent les limites de l'intervalle de confiance à

Chapitre III: Résultats

95% pour les résultats. Dans un premier lieu nous avons testé l'hétérogénéité de l'étude qui consiste à distinguer la variation des résultats observés parmi toutes les études sélectionnées.

Pour cela, nous avons utilisé le test Cochran sous hypothèse H_0 : "Homogénéité" ; qui suit une loi du Chi-deux à $k-1$ ddl (degré de liberté) effet mesuré. Nous avons utilisé un autre test alternatif qui est l'indice I^2 qui mesure à son tour la proportion d'hétérogénéité dans les études qui ne peut pas être expliquée par le hasard seul mais en tenant compte du nombre d'études analysées. Pour le Forest plot de ce polymorphisme l'indice I^2 de 45% ce qui indique une hétérogénéité basse. Ainsi, nous observons l'absence d'une association significative de ce polymorphisme ($p=0.14$).

Toutes les études présentées par (Bazzi et al., 2011), (Jin et al., 2011), (Qian et al., 2012) et (Maalmi et al., 2014) ne montrent aucune association significative entre ce polymorphisme et l'asthme.

Les poids sont résumés à l'aide de l'analyse à effets aléatoires, qui est la méthode préférée par rapport à l'analyse à effets fixes en présence d'hétérogénéité de l'étude.

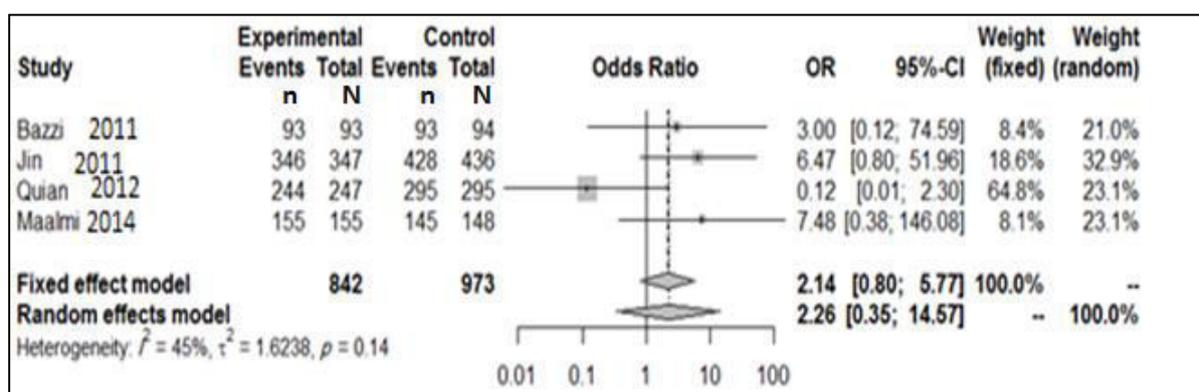


Figure.9 : Forest plot des études sur la comparaison des génotypes CC vs TT du polymorphisme IL 17F 7488 A/G (rs763780).

II. Le polymorphisme IL-17 A (-197G/A) (rs2275913) :

II.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.2 représente 8 articles basés sur l'étude du polymorphisme l'IL-17 A (-197 G/A). Une association significative a été observée entre les allèles, les génotypes du polymorphisme l'IL-17 A (-197 G/A) et l'asthme pour les études de : (Du et al., 2016), (Maalmi et al., 2014) et (Holster et al., 2020). Les résultats sont successivement :

- GA (OR=3.83, CI=2.13-6.89, $P>0.001$), et A (OR=0.61, CI=0.39-0.95, $P=0.028$) (Du et al., 2016).
- GG (OR=1.88, CI=1.14-3.10, $P=0.008$) et l'allèle G (OR=1.89, CI=1.21-2.97, $P=0.003$) (Maalmi et al., 2014).
- GG (OR=0.27, CI=0.09-0.83, $P=0.02$) et GA/AA (OR=0.32, CI=0.10-1.04, $P=0.02$) (Holster et al., 2020).

Alors que (Y. Jin et al., 2015), (Zhu et al., 2016), (Zhai et al., 2018), (Maalmi et al., 2014), (Wang et al., 2009) et (Wang et al., 2011) n'ont trouvé aucune association significative avec l'asthme pour les différents génotypes et les allèles de cet SNP :

- G vs A (OR=1.20, CI=0.89-1.61, $P=0.22$) (Y. Jin et al., 2015).
- T vs C (OR= 0.99, CI=0.80-1.22, $P=0.903$), CT+TT vs CC (OR=0.97, CI=0.76-1.24, $P=0.817$), TT vs CC + CT (OR=1.09, CI=0.74-1.60, $P=0.675$), TT vs CC (OR= 1.10, CI=0.77-1.58, $P=0.606$) et TC vs CC (OR=0.96, CI=0.75-1.23, $P=0.737$) (Zhu et al., 2016).
- G vs A (OR=1.37, CI=0.75-2.49, $P=0.29$) et GG+GA vs AA (OR=3.06, CI=0.46-20.41, $P=0.24$) (Zhai et al., 2018).
- CC vs TT (OR=15.59, CI=0.87-279.78, $P>0.05$) (Maalmi et al., 2014).
- CC vs TT (OR=1.01, CI=0.71-1.44, $P>0.05$) (Wang et al., 2009).
- CC vs TT (OR=1.20, CI=1.72-2.01, $P>0.05$) (Wang et al., 2011).

Chapitre III: Résultats

Tableau.2 : La distribution des génotypes et des allèles de l'IL-17 A (rs2275913) (-197G/A) chez les patients et les témoins.

Auteurs	année	ethnicité	patients	témoins	Génotypes	OR	CI	P-value	Association
Du et al	2016	Asiatique	125	132	GA	3.83	2.13-6.89	>0.001	Positive
					A	0.61	0.39-0.95	0.028	
Y. Jin et al	2015	Asiatique	3650	3370	G vs A	1.20	0.89-1.61	0.22	Négative
Zhu et al	2016	Asiatique	2882	2093	T vs C	0.99	0.80-1.22	0.903	Négative
					CT+TT vs. CC	0.97	0.76-1.24	0.817	
					TT vs. CC+CT	1.09	0.74-1.60	0.675	
					TT vs. CC	1.10	0.77-1.58	0.606	
					TC vs. CC	0.96	0.75-1.23	0.737	
Zhai et al	2018	Africaine	2510	2506	G vs A	1.37	0.75–2.49	0.29	Négative
					GG+GA vs AA	3.06	0.46–20.41	0.246	
Maalmi et al	2014	Tunisienn e	171	171	GG	1.88	1.14-3.10	0.008	Positive
					G	1.89	1.21-2.97	0.003	
					CC vs TT	15.59	0.87-279.78	>0.05	Négative
Holster et al	2020	Finlandais e	166	187	GG	0.27	0.09-0.83	0.02	Positive
					GA/AA	0.32	0.10-1.04		
Wang et al	2009	Taiwanais e	239	236	CC vs TT	1.01	0.71-1.44	>0.05	Négative
Wang et al	2011	Taiwanais e	130	106	CC vs TT	1.20	0.72-2.01	>0.05	Négative

Il est à noter que dans certaines études le A est renommé T et le G est renommé C.

II.2. La répartition des études selon le pays :

Le graphe ci-dessous représente les études figurants sur le tableau.2 dont 4 de la Chine, une de la Tunisie, une de la Finlande et une de Taiwan comme le montre cet histogramme.

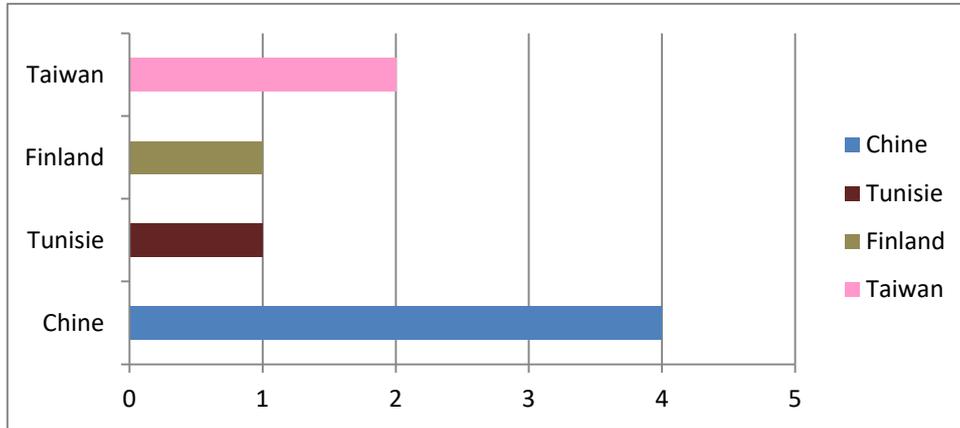


Figure.10 : La répartition de nombre des études de l'IL-17 A (rs2275913) (-197G/A) selon les pays.

II.3. Forest plot du polymorphisme IL 17A -197 G/A (rs2275913) (CC vs TT) :

Ce graphique en forêt montre 3 études sélectionnées pour le génotype CC vs TT pour le polymorphisme IL 17A -197 G/A (rs2275913). Selon le résultat non significatif du Q de test Cochran ($p=0.16$) et l'indice I^2 qui est égale à 45% nous pouvons dire l'hétérogénéité de ce polymorphisme est basse.

La figure ci-dessous montre que les 3 études de (Maalmi et al., 2014), (Wang et al., 2009) et (Wang et al., 2011) ne représentent aucune association significative entre le polymorphisme IL 17A -197 G/A (rs2275913) et le risque d'asthme avec un $P > 0.05$.

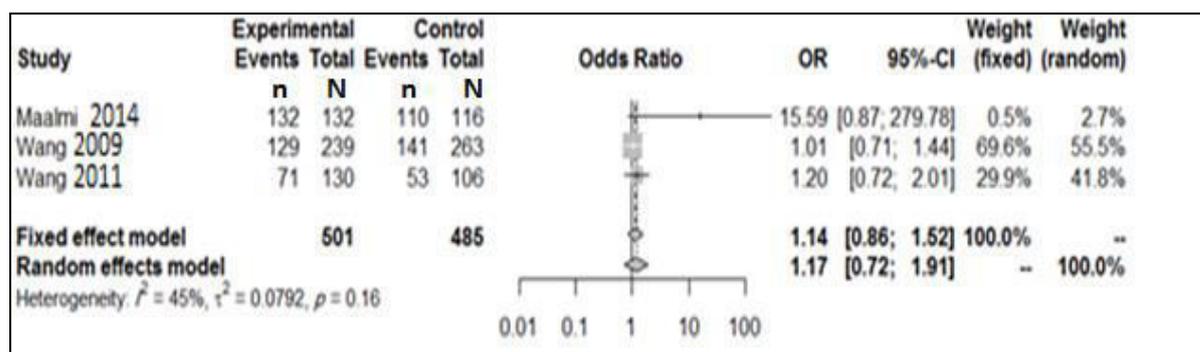


Figure.11 : Forest plot des études sur la comparaison des génotypes (CC vs TT) du polymorphisme IL 17A -197 G/A (rs2275913).

I. Le polymorphisme TNF α -308A / G (rs1800629) :

I.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.3 comporte 13 articles basées sur le l'étude du polymorphisme - 308A /G du TNF α (rs1800629) :

Les résultats des études suivantes montrent une association significative entre cet SNP et le risque d'apparition de asthme : (H Huang et al, 2014), (Sang Wook Kang et al, 2019), (Guangdie Yang, 2014), (Yonggang Zhang et al, 2011), (Saeed Daneshman et al, 2011), (Sayed Alireza Mahdaviani et al, 2008), (EL.M Picciardolo et al, 2013) et (Kumar et al., 2008) les seuils de signification sont comme suit :

- AA vs GG (OR = 1.56, CI 1.27-1.71, P <0.01), AG vs GG (OR = 1.35, CI=1.19-1.53, P<0.01) et AA+AG vs GG (OR = 1.39, CI= 1.23-1.58, P<0.01) (Huang et al., 2014).
- A vs G (OR =1.34, CI=1.20-1.49, P<0.0001), AA+AG vs GG (OR =1.40, CI=1.24-1.59, P<0.0001) et AA vs AG+GG (OR =1.42, CI=1.15-1.74, P=0.0008) (Kang et al., 2019).
- G vs A (OR =0.72, CI 0.61-0.84, P<0.0001), GG vs AA (OR =0.60, CI= 0.45-0.82,P=0.001), GG vs GA (OR =0.70, CI 0.58-0.84, P=0.0002) et GA+AA vs GG (OR =1.46, CI=1.21-1.76, P<0.0001)(G. Yang et al., 2014).
- AA+AG vs GG (OR=1.38, CI=1.13-1.68, P=0.002), A vs G (OR=1.32, CI=1.11-1.56, P=0.002) et AG vs GG (OR=1.36, CI=1.12-1.65, P=0.002) (Y. Zhang et al., 2011).
- GG vs GA/AA (OR=0.381, CI=0.141-1.28, P=0.050) et GA vs GG/AA (OR=3.352, CI=1.101-10.202, P=0.025) (Daneshmandi et al., 2012).

- A (OR=0.63, CI=0.18-0.74, P=0.0039), G (OR=2.77, CI=1.35-5.66, P=0.0039), AG (OR=0.23, CI=0.09-0.60, P=0.001), GG (OR=4.27, CI=1.67-11.10, P=0.001), AA+AG vs GG (OR=4.27, CI=1.80-10.14, P=0.0009) (Mahdavian et al., 2009).
- A (OR=4.36, CI=2.35-8.08, P<0.001) (Ricciardolo et al., 2013).
- AA+AG vs GG (OR=1.81, CI=1.08-3.05, P=0.03) (Kumar et al., 2008).

En contrepartie, (Milena Despotovic et al, 2015), (Nusrat Saba et al, 2015), (Yong-Hui Yang et al, 2015), (Yonggang Zhang et al, 2011), (Saeed Daneshman et al, 2011), (Wang et al., 2009) et (Kim et al., 2008)n'ont trouvé aucune association significative avec l'asthme sur les génotypes et allèles suivants :

- G et A (OR =0.98, CI=0.53-1.80, P=0.94) (Despotovic et al., 2015).
- GG (OR =1.49, CI= 0.68-1.63, P =0.82), GA (OR =0.98, CI=0.64-1.53, P =1) et sur l'allèle G (OR =1.03, CI=0.78-1.37, P =0.80) et A (OR =0.96, 95% CI=0.73-1.28, P =0.80) (Saba et al., 2015).
- GG (OR =0.90 CI=0.61-1.33, P=0.61), GA (OR =0.82, 95% CI=0.68-1.48, P =0.075), AA (OR =4.56, 95% CI=0.55-37.4, P =0.122) et sur l'allèle G (OR =0.84, 95% CI=0.59-1.18, P =0.318)(Y. H. Yang et al., 2015).
- AA vs AG+GG (OR=1.29, CI=0.94-1.76, P=0.12) et AA vs GG (OR=1.39, CI=0.90-2.16, P=0.14) (Y.Zhang et al., 2011).
- AA vs GA/GG (OR=0.763, CI=0.068-8.549, P=0.656) et G vs A (OR=0.471, CI=0.194-1.144, P=0.090) (Daneshmandi et al., 2012).
- AA+AG vs GG (OR=1.21, CI=0.89-1.65, P=0.22) (Wang et al., 2009).
- AA+AG vs GG (OR=1.72, CI=1.05-2.81, P>0.05) (Kim et al., 2008).

Tableau 3 : La distribution des génotypes et des allèles du TNF α -308A / G (rs1800629) chez les patients et les témoins.

Auteurs	Année	ethnicité	patients	témoins	génotype	OR	CI	P value	Association
H Huang et al	2014	Asiatique Les blancs	9634	17 616	AA vs GG	1.56	1.27-1.71	<0.01	Positive
					AG vs GG	1.35	1.19-1.53	<0.01	
					AA+AG vs GG	1.39	1.23-1.58	<0.01	
Milena Despotovic et al	2015	Serbe	79	95	G	0.98	0.53-1.80	0.94	Négative
					A				
Nusrat Saba et al	2015	Pakistanaise	329	151	GG	1.49	0.68-1.63	0.82	Négative
					GA	0.98	0.64-1.53	1	
					G	1.03	0.78-1.37	0.80	
					A	0.96	0.73-1.28	0.80	
Sang Wook Kang et al	2019	Asiatique Caucasienne	9961	17937	A vs G	1.34	1.20-1.49	<0.0001	Positive
					AA+AG vs GG	1.40	1.24-1.59	<0.0001	
					AA vs AG+GG	1.42	1.15-1.74	0.0008	
Yong-Hui Yang et al	2015	Asiatique	248	226	GG	0.90	0.61-1.33	0.61	Négative
					GA	0.82	0.68-1.48	0.075	
					AA	4.56	0.55-37.4	0.122	
					G	0.84	0.59-1.18	0.318	
Guangdie Yang	2014	Asiatique	5477	5962	G vs A	0.72	0.61-0.84	<0.0001	Positive
					GG vs AA	0.60	0.45-0.82	0.001	
					GG vs GA	0.70	0.58-0.84	0.0002	

Chapitre III: Résultats

					GA+AA vs GG	1.46	1.21-1.76	<0.0001	
Yonggang Zhang et al	2011	Asiatiques Caucasienne	4717	5012	AA+AG vs GG	1.38	1.13-1.68	0.002	Positive
					A vs G	1.32	1.11-1.56	0.002	
					AG vs GG	1.36	1.12-1.65	0.002	
					AA vs AG+GG	1.29	0.94-1.76	0.12	Négative
					AA vs GG	1.39	0.90-2.16	0.14	
Saeed Daneshmandi et al	2011	Iranienne	81	124	GG vs GA/AA	0.381	0.14-1.28	0.050	Positive
					GA vs GG/AA	3.352	1.101-10.202	0.025	
					AA vs GA/GG	0.763	0.068-8.549	0.656	Négative
					G vs A	0.471	0.194-1.144	0.090	
Seyed Alireza Mahdaviani et al	2009	Iranienne	60	140	A	0.36	0.18-0.74	0.0039	Positive
					G	2.77	1.35-5.66	0.0039	
					AG	0.23	0.09-0.60	0.001	
					GG	4.27	1.67-11.10	0.001	
					AA+AG vs GG	4.27	1.80-10.14	0.0009	Positive
EL.M. RICCIARDOLO	2013	Italienne	57	124	A	4.36	2.35-8.08	<0.001	Positive
Wang et al	2009	Taiwan	448	510	AA+AG vs GG	1.21	0.89-1.65	0.22	Négative
Kim et al	2008	Coréenne	715	240	AA+AG vs GG	1.72	1.05-2.81	>0.05	Négative
Kumar et al	2008	Indienne	155	211	AA+AG vs GG	1.81	1.08-3.05	0.03	Positive

I.2. La répartition des études selon le pays :

Le graphe ci-dessous montre la répartition de 13 études selon les pays dont 4 études de la Chine, une de la Serbie, une du Pakistan, 2 de la Corée, 2 de Iran, une de l'Italie, une de l'Inde et une de Taiwan.

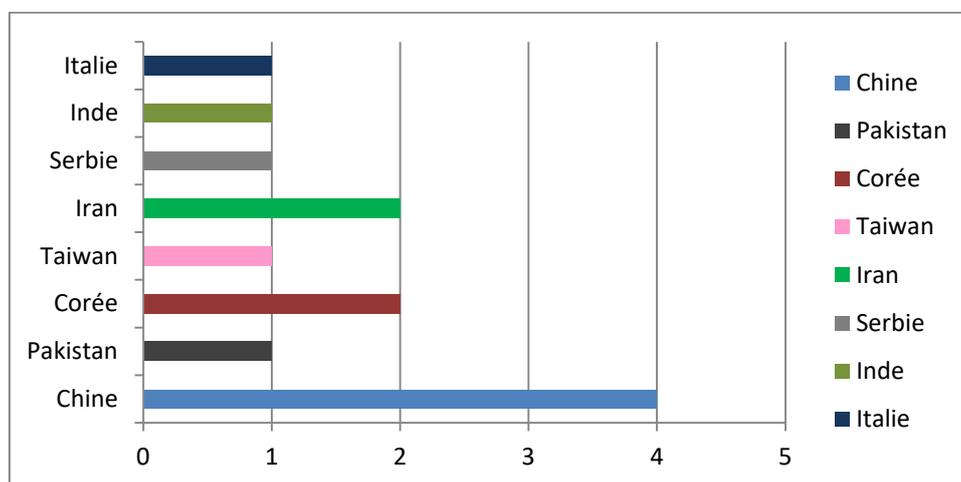


Figure.12 : La répartition de nombre des études du TNF α -308A / G (rs1800629) selon les pays.

III.3. Forest plot du polymorphisme TNF α -308 A/G (rs1800629) (AA+AG vs. GG) :

Pour le polymorphisme TNF α -308 A/G (rs1800629) le résultat présenté dans la figure.13 est statistiquement significatif ($p=0.04$) et le $I^2 = 64\%$ ceci signifie que l'écart entre les études est plus important que l'effet. (figure.13) l'hétérogénéité est donc modérée.

Le graphique en forêt montre que l'étude de (Wang et al 2009) et celle de (Kim et al, 2008) ne représentent aucune association significative entre le polymorphisme cité ci-dessus et l'asthme. Alors que, l'étude de (Kumar et al, 2009) montre une différence à la limite de la signification. Et enfin l'étude de (Mahdavian et al, 2009) qui montre une différence très hautement significative avec un P- value=0.0009.

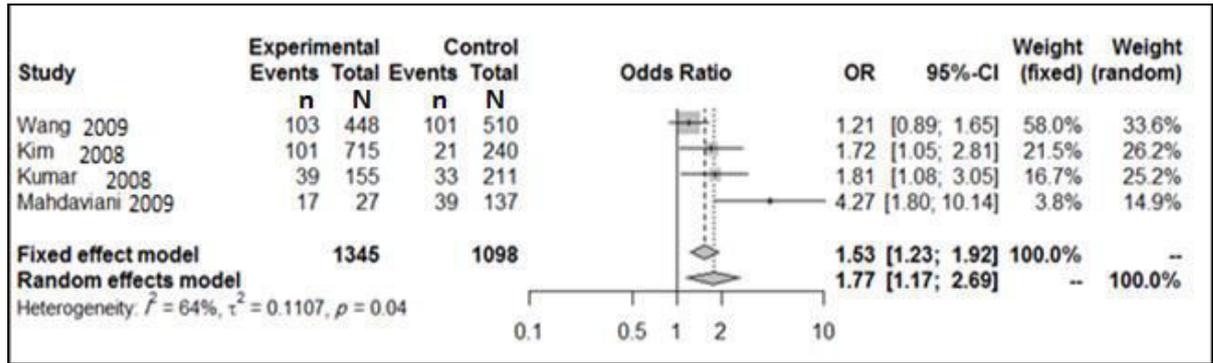


Figure.13 : Forest plot des études sur la comparaison des génotypes AA+AG vs GG du polymorphisme TNF α -308 A/G (rs1800629).

II. Le polymorphisme TNF α -238 G>A (rs361525) :

II.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.4 représente 4 études basée sur TNF α -238 G>A. Une association significative a été trouvée sur les génotypes et les allèles des études de : (Seyed Alireza Mahdavian et al, 2008), (LIU XIAOMIN et al, 2008) et (EL.M. RICCIARDOLO et al, 2013). Leurs résultats sont comme suit :

- A (OR= 0.51, CI= 0.26-0.99, P= 0.047), G (OR= 1.98, CI= 1.01-3.87, P= 0.047) et AA (OR= 0.06, CI= 0.00-0.68, P= 0.01) (Mahdavian et al., 2009).
- GA (P<0.01) (Xiaomin et al., 2008).
- A (OR= 3.69, CI= 1.75-7.78, P= 0.0002) (Ricciardolo et al., 2013).

Or, (Huang et al., 2014) et (Mahdavian et al., 2009) n'ont trouvé aucune association significative entre ce polymorphisme et l'asthme sur les génotypes et les allèles suivants :

- AA vs GG (OR=1.30, CI=0.49-3.44, P=.60), AG vs GG (OR= 1.43, CI= 0.83-2.47, P= .20) et AA vs AG (OR=0.91, CI=0.34-2.38, P=.84) (Huang et al., 2014).
- GA (OR=0.77, CI=0.31-1.90, P=0.67), GG (OR=1.98, CI=0.80-4.98, P=0.16) et l'allèle A (OR=0.64, CI=0.34-1.21, P>0.05) (Mahdavian et al., 2009).

Chapitre III: Résultats

Tableau 4 : La distribution des génotypes et des allèles du TNF α -238 G>A (rs361525) chez les patients et les témoins.

Auteurs	Année	Ethnicité	Patients	Témoins	Génotypes	OR	CI	P-value	Association
Huang et al	2014	Asiatiques et Les blancs	1968	2208	AA vs GG	1.30	0.49- 3.44	.60	Négative
					AG vs GG	1.43	0.83- 2.47	.20	
					AA vs AG	0.91	0.34- 2.38	.84	
Mahdavianiet al	2009	Iranienne	60	140	A	0.64	0.34- 1.21	>0.05	Négative
					G	1.98	1.01- 3.87	0.047	Positive
					AA	0.06	0.00- 0.68	0.01	
					GA	0.77	0.31- 1.90	0.67	Négative
					GG	1.98	0.80- 4.98	0.16	
Xiaomin et al	2008	Chinoise	108	88	GA	/	/	<0.01	Positive
Ricciardolo et al	2013	Italienne	57	124	A	3.69	1.75- 7.78	0.0002	Positive

II.2.La répartition des études selon le pays :

L'histogramme montre la répartition de 4 études menés sur le polymorphisme du TNF α -238 G>A (rs361525) selon les pays dont 2 études de la Chine, une d'Iran et une d'Italie.

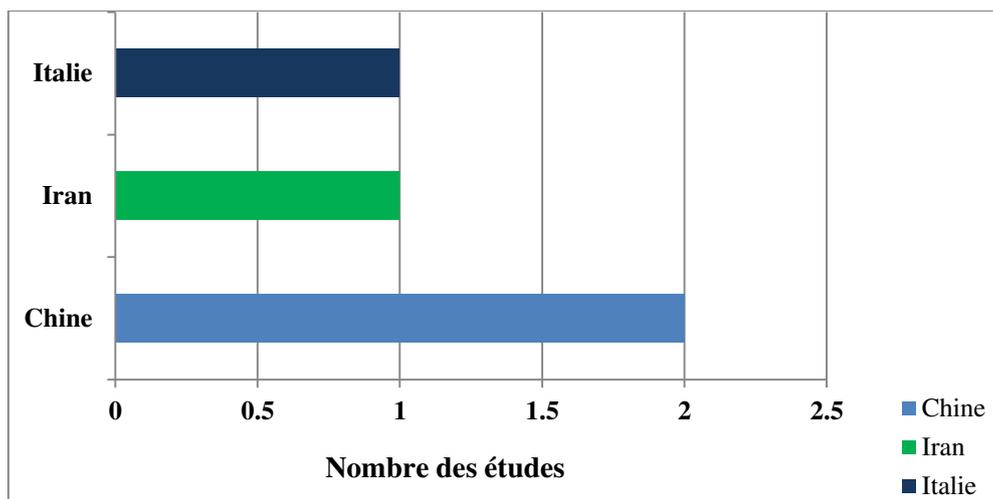


Figure.14 : La répartition de nombre des études du TNF α -238 G>A (rs361525) selon les pays.

II.3.Forest plot du polymorphisme TNF α -238 G>A (l'allèle A) :

Par manque d'études sur ce polymorphisme, le Forest plot présenté ci-dessous ne contient qu'une seule étude qui porte sur l'allèle A, ce qui explique l'absence de l'indice I^2 conçu pour le calcul d'hétérogénéité entre les études.

L'étude de (Mahdaviani et al., 2009) ne représente aucune association significative avec l'asthme.

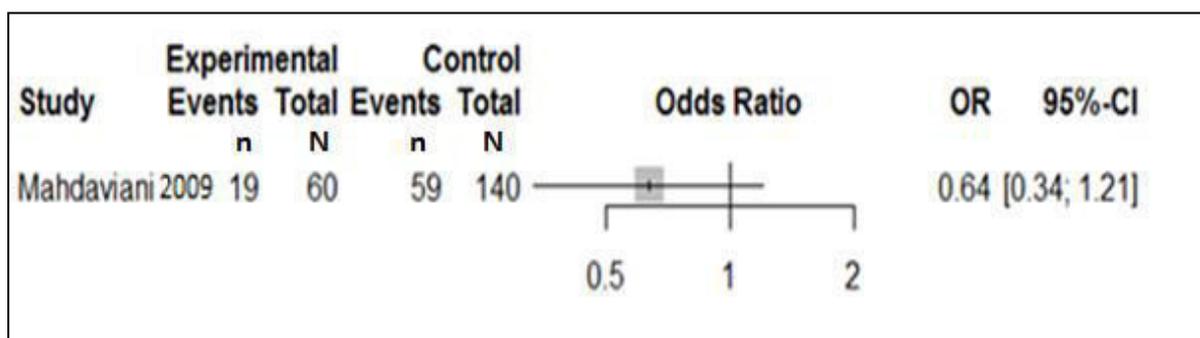


Figure.15 : Forest plot des études sur la comparaison de l'allèle A du polymorphisme TNF α -238 G>A (rs361525).

III. Le polymorphisme IL-6 -174 G/C (rs1800795) :

III.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.5 représente 6 études sur le polymorphisme IL-6 -174 G/C (rs1800795) :

(Fangwei Li, 2015), (Seyed Alireza Mahdavian et al, 2008), (Eva Babusikova et al, 2016), (Ahmad Settin et al, 2008) et (LIU XIAOMIN et al, 2008) ont déterminé après une analyse génétique l'existence d'une association significative entre l'asthme, les génotypes et les allèles suivants :

- CC vs GG (OR =0.51, CI= 0.27-0.96, $P=0.03$) (Li et al., 2015).
- CG (OR = 0.24, CI= 0.08-0.68, $P=0.002$), GG (OR= 4.50, CI= 1.58-13.8, $P=0.002$) et l'allèle C (OR=2.92, CI=1.22-6.98, $P=0.03$) (Mahdavian et al., 2009).
- GG (OR=3.40, CI=2.04-5.63, $P<0.01$), G (OR= 1.87, CI= 1.45-2.39, $P<0.01$) et GG+GC (OR= 2.12, CI= 1.38-3.24, $P=0.005$) (Babusikova et al., 2017).
- GG (OR=3.2, CI=1.09-10, $P<0.05$) et GC (OR=0.037, CI=0.05-0.2, $P<0.01$) (Settin et al., 2008).
- GC ($P=0.03$) (Xiaomin et al., 2008).

Tandis que, les études réalisés par (Li et al., 2015), (Daneshmandi et al., 2012) et (Mahdavian et al., 2009) ont constaté qu'il n'y a pas d'association significative entre d'asthme et les différents génotypes et allèles de cet SNP:

- CC vs GC+GG (OR =0.72, CI=0.40-1.29, $P=0.27$), C vs G (OR =0.86, CI =0.54-1.35, $P=0.50$) et CC+GC vs GG (OR =0.81, CI =0.38-1.74, $P=0.58$) (Li et al., 2015).
- CC vs GG/GC (OR=1.022, CI=0.35-2.99, $P=0.96$), GC vs GG/CC (OR=0.653, CI=0.32-1.30, $P=0.22$), GG vs CC/GC (OR=1.411, CI=0.57-2.62, $P=0.22$) et C (OR=0.74, CI=0.41-1.33, $P=0.37$) (Daneshmandi et al., 2012).
- G (OR=1.52, CI=0.96-2.43, $P=0.07$) et CC (OR=1.66, CI=0.17-39.8, $P=1.00$) (Mahdavian et al., 2009).

Chapitre III: Résultats

Tableau. 5 : La distribution des génotypes et des allèles de l'IL-6 -174 G/C (rs1800795) chez les patients et les témoins.

Auteurs	Année	Ethnicité	Patients	Témoins	Génotypes	OR	CI	P-value	Association
Li et al	2015	Asiatique	479	894	CC vs GG	0.51	0.27-0.96	0.03	Positive
					CC vs GC+GG	0.72	0.40-1.29	0.27	Négative
					C vs G	0.86	0.54-1.35	0.50	
					CC+GC vs GG	0.81	0.38-1.74	0.58	
Daneshmandi et al	2012	Iranienne	81	124	CC vs GG/GC	1.022	0.35-2.99	0.96	Négative
					GC vs GG/CC	0.653	0.32-1.30	0.22	
					GG vs CC/GC	1.411	0.57-2.62	0.22	
					C	0.74	0.41-1.33	0.37	Négative
Mahdavian et al	2009	Iranienne	60	140	C	2.92	1.22-6.98	0.03	Positive
					G	1.52	0.96-2.43	0.07	Négative
					CC	1.66	0.17-39.8	1.00	
					CG	0.24	0.08-0.68	0.002	Positive
					GG	4.50	1.58-13.8	0.002	
Babusikova et al	2017	Slovène	264	250	GG	3.40	2.04-5.63	<0.01	Positive
					G	1.87	1.45-2.39	<0.01	
					GG+GC	2.12	1.38-3.24	0.005	
Settin et al	2008	Égyptienne	69	68	GG	3.2	1.09-10	<0.05	Positive
					GC	0.037	0.05-0.2	<0.01	
Xiaomin et al	2008	Chinoise	108	88	GC	/	/	0.03	Positive

III.2. La répartition des études selon le pays :

L'histogramme montre la répartition de 6 études d'IL-6 -174 G/C selon les pays dont 2 études de la Chine, 2 études d'Iran, une étude de Slovaquie et une d'Égypte.

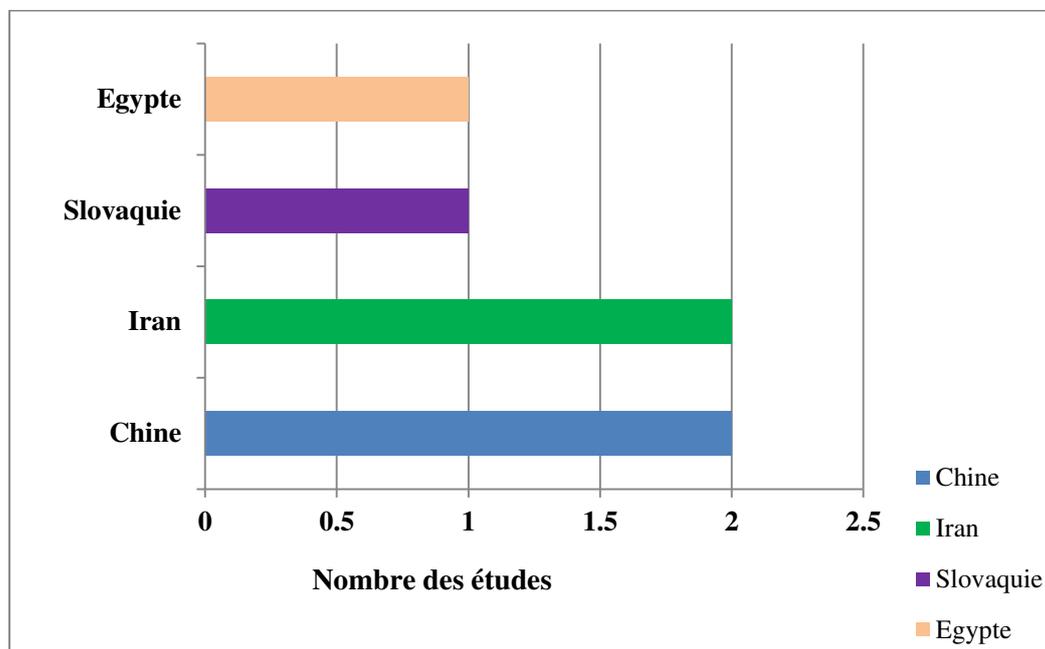


Figure.16 : La répartition de nombre des études de l'IL-6 -174 G/C (rs1800795) selon les pays.

III.3. Forest plot du polymorphisme IL 6 -174 G/C (rs1300795) (l'allèle C) :

Une association significative est illustrée dans le forest plot ci-dessous avec un $P < 0.01$, ce qui exprime que une forte hétérogénéité avec un $I^2 = 85\%$.

L'étude menée par (Mahdavian et al., 2009) est apparue significative avec l'asthme. En revanche, celle de (Daneshmandi et al., 2012) n'est pas significative avec l'asthme.

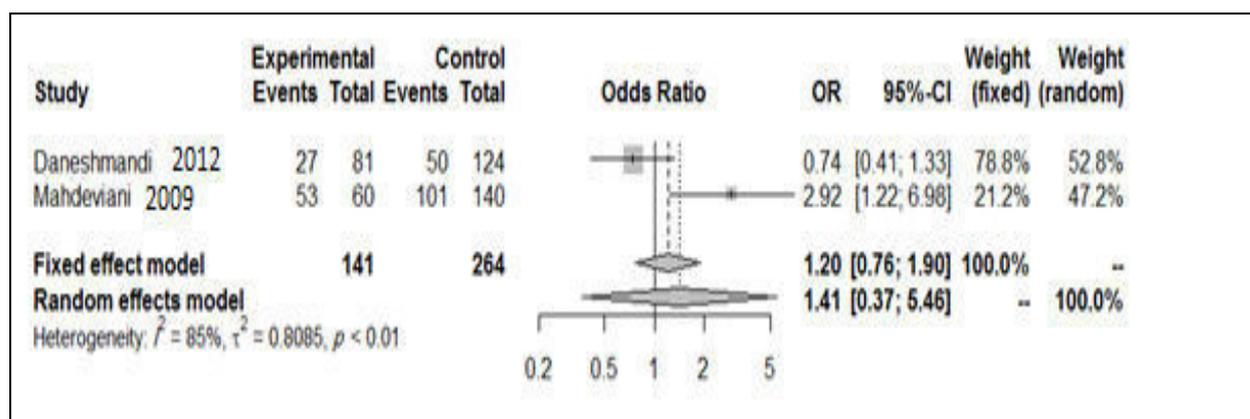


Figure.17 : Forest plot des études sur la comparaison polymorphisme IL 6 -174 G/C (rs1300795) (l'allèle C)

IV. Le polymorphisme IL-6 -597 A/G (rs1800797) :

IV.1. Tableau résumant les résultats des articles analysés :

Le tableau.6 présente 2 études sur le polymorphisme IL-6 -597 A/G. Une association significative a été trouvée en entre l’asthme et les génotypes du IL-6 -597 A/G pour les études suivante (T.K. Lajunen et al., 2016) et (Taina. K. Lajunen et al., 2017) :

- GA (OR =1.31, CI=1.09-1.57, P=0.003) (T.K. Lajunen., 2016).
- GG (OR =1.55, CI=1.16-2.07, P=0.003) (Taina. K. Lajunen et al., 2017).

Tableau. 6 : La distribution des génotypes et des allèles de l'IL-6 -597 A/G (rs1800797) chez les patients et les témoins.

Auteurs	Année	Ethnicité	Patients	Témoins	Génotype	OR	CI	P-value	Association
T. K. Lajunen	2016	Finlandaise	467	613	GA	1.31	1.09-1.57	0.003	Positive
Taina. K. Lajunen et al	2017	Finlandaise	465	610	GG	1.55	1.16-2.07	0.003	Positive

IV.2. La répartition des études selon le pays :

La figure ci-dessous montre la répartition des études du polymorphisme d’IL-6 -597 A/G selon les pays. Nous précisons que nous n'avons trouvé que 2 études, dont toutes les deux réalisées en Finlande.

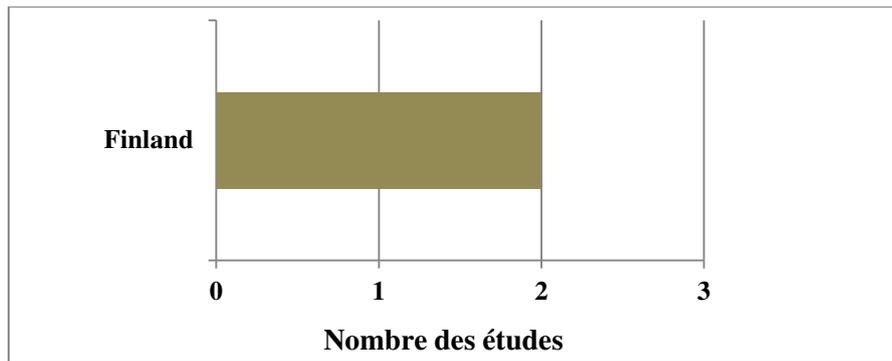


Figure.18 : La répartition de nombre des études de l'IL-6 -597 A/G rs1800797 selon les pays.

V. Le forest plot du polymorphisme IL-6 -597 A/G (rs1800797) :

Par faute d'article et de génotypes comparer nous nous sommes retrouvés dans l'incapacité de réaliser un graphique en forêt pour ce polymorphisme.

A red double-line decorative border with rounded corners and inward-pointing curves at the top and bottom, framing the text.

Chapitre IV :

Discussion

Discussion :

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes respiratoires dont la physiopathologie est complexe. Un des progrès de ces dernières décennies est la découverte des cytokines qui jouent un rôle majeur dans le maintien et l'amplification de la réponse inflammatoire dans l'asthme. Il existe plusieurs cytokines qui sont impliquées dans la physiopathologie de l'asthme, parmi lesquelles les interleukines qui sont produites par toutes les cellules de l'organisme (Thu et al., 2014).

Actuellement, 37 interleukines aux rôles divers ont été découvertes chez l'homme et numérotées de l'IL-1 à l'IL-37. Dans notre étude, nous avons sélectionné 3 types d'interleukines les plus citées et les plus importantes dans la pathologie d'asthme : l'interleukine 17, TNF α l'interleukine 6.

Jusqu'à présent, de nombreuses études d'épidémiologie génétique ont évalué l'association entre les polymorphismes des interleukines et le risque d'asthme dans différentes populations.

Nous avons commencé par effectuer une méta-analyse sur 96 articles. Après l'exclusion de plusieurs entre eux comme cité dans la partie des méthodes, il nous reste 26 articles sur les interleukines, dont nous avons choisis 3 qui sont : IL17, TNF α et l'IL6. Par la suite nous avons sélectionné 35 articles qui exploitent 2 polymorphismes pour chaque interleukine.

I. L'interleukine17 :

Comme nous avons déjà vu, l'interleukine-17 est une cytokine décrite relativement récemment qui relie les systèmes immunitaires adaptatifs (Kaabachi et al., 2014), produit par le T help- er 17 (Th17) sous-ensembles de cellules T CD4 et joue un rôle important dans le développement et la progression de l'inflammation et les maladies auto-immunes (Iwakura et al., 2011).

Parmi les cytokines produites par Th17 nous avons IL-17A et l'IL-17F qui sont deux membres de la famille des gènes IL-17. Ils jouent un rôle crucial dans la régulation de l'asthme et sont des gènes candidats pour l'asthme.

Les 2 polymorphismes : IL-17 F (7488A/G) (rs763780) et l'IL-17 A (-197G/A) (rs2275913) sont les plus étudiés dans l'asthme.

I.1. Le polymorphisme IL-17 F (7488A/G) (rs763780) :

Le (rs763780) qui est situé dans le gène IL-17F provoque une substitution de l'histidine (CAT) à l'arginine (CGT) (A7488G), en raison d'une substitution de l'adénine à la guanine. (kawaguchi et al., 2006).

Les études menées par (Y.Jin et al., 2015) et (Liang et al., 2018) ont pu montrer une association significative entre l'asthme et les fréquences génotypiques de ce polymorphisme: TT vs CC (OR=3.41, CI=1.38-8.35, P=0.007), TC vs CC (OR=3.71, CI=1.46-9.38, P=0.006), TT/TC vs CC (OR=3.49, CI=1.42-8.57, P=0.006) et TT vs TC/CC (OR=0.29, CI=0.12-0.70, P=0.006) chez les Asiatiques (Région de Ningbo, Chine) et Caucasiens (Yan Jin et al, 2015) et sur CT+CC (OR=1.57, CI=1.03-2.44, P=0.035) chez les Chinois (Liang et al., 2018).

En revanche, (Maalmi et al., 2014) n'ont pas trouvé une association significative entre les différents génotypes du polymorphisme IL-17 F (7488A/G) et l'asthme chez les Tunisiens pour le génotype AA (P=0.09) et CC vs TT (OR=7.48, CI=0.38-146.08, P>0.05). Aussi, (E. H. Jin et al., 2011) n'ont pas trouvé d'associations significatives pour les mêmes génotypes AA (OR=1.00, P=0.088) et CC vs TT (OR=6.47, CI=0.80-51.96, P>0.05) chez les Coréens. De même pour (Bazzi et al., 2011) chez les Saoudiens (OR=3.00, CI=0.12-74.59, P>0.05) et pour (Qian et al., 2012) chez les Chinois (OR=0.12, CI=0.01-2.30, P>0.05).

D'autres études aussi n'ont pu trouver aucune association significative pour les génotypes suivants: AG (OR=1.77, CI=0.80-3.89, P=0.15) et le GG (OR=5.13, CI=0.24-1.08, P=0.154), (Du et al., 2016) dans la population Asiatique (Région de Kaifeng), GA vs AA (OR=1.11, CI=0.84-1.47, P=0.47) et GG+GA vs AA (OR=1.07, CI=0.79-1.44, P=0.65) (Ke et al., 2015) chez les Asiatiques (Xi'an, Chine) et les Caucasiens. CC vs CT+TT (OR=0.11, CI=0.03-0.45, P=0.81), (Wang et al., 2015) chez les Asiatiques (Région de Chengdu, Chine) et les Arabes, CT (OR=1.59, CI=1.03-2.44, P=0.107) (Liang et al., 2018), chez les Chinois.

Pour les fréquences alléliques, les résultats ont montré que les sujets qui ont l'allèle G (OR=0.48, CI=0.23-0.71, P=0.04), (Du et al., 2016) et les sujets portant

Chapitre VI: Discussion

l'allèle C (OR=1.47, CI=0.99-2.17, P=0.05), (Liang et al., 2018) chez la population Asiatique (Région de Kaifeng) et Chinoise respectivement sont susceptibles à développer l'asthme.

Cependant, (Ke et al., 2015), (Maalmi et al., 2014) et (E. H. Jin et al., 2011) ont montré que les allèles G vs A (OR=1.08, CI=0.81-1.44, P=0.62) chez les Asiatiques (Région de Xi'an) et les Caucasiens, A (P=0.06) chez les Tunisiens et A (OR=1.00, P=0.103) chez les Coréens ne sont pas associés à l'asthme.

I.2. Le polymorphisme IL-17 A (-197G/A) (rs2275913) :

IL-17A (rs2275913) est une substitution de A par G ou G par A (Ni yan et al, 2012). Des études ont constaté que l'allèle A de (rs2275913) améliore l'activité du promoteur de l'IL-17A et favorise sa transcription, en conduisant à une inflammation accrue des voies respiratoires (Espinoza et al., 2011).

Pour les fréquences génotypiques, l'analyse génétique montre qu'il existe une association significative entre ce polymorphisme et l'asthme. Les seuils significatifs des génotypes sont comme suit: GA (OR=3.83, CI=2.13-6.89, P>0.001) (Du et al., 2016) chez les Asiatiques (Région de Kaifeng, Chine), GG (OR=1.88, CI=1.14-3.10, P=0.008) (Maalmi et al., 2014) chez les Tunisiens, GG (OR=0.27, CI=0.09-0.83, P=0.02) et GA/AA (OR=0.32, CI=0.10-1.04, P=0.02) (Holster et al., 2020) chez les Finlandais.

En revanche, pour les populations Asiatiques (Région de Sichuan, Chine) aucune association n'a été trouvée par (Zhu et al., 2016) pour les 3 fréquences génotypiques de cet SNP : CT+TT vs CC (OR=0.97, CI=0.76-1.24, P=0.817), TT vs CC+CT (OR=1.09, CI=0.74-1.60, P=0.675), TT vs CC (OR=1.10, CI=0.77-1.58, P=0.606) et TC vs CC (OR=0.96, CI=0.75-1.23, P=0.737). Pour la population Africaine, aucune association n'a été trouvée par (Zhai et al., 2018) sur le génotype GG+GA vs AA (OR=3.06, CI=0.46-20.41, P=0.24). Pour le génotype CC vs TT aucune association significative n'a été retrouvée par (Maalmi et al., 2014) (OR=15.59, CI=0.87-279.78, P>0.05) chez les Tunisiens, (Wang et al., 2009) (OR=1.01, CI=0.71-1.44, P>0.05) et (Wang et al., 2011) (OR=1.20, CI=0.72-2.01, P>0.05) chez les Taiwanais.

Pour les fréquences alléliques, (Zhai et al., 2018) n'ont pu montrer aucune association entre l'allèle G vs A (OR=1.37, CI=0.75-2.49, P=0.29) et l'asthme chez les Africains. Aussi, aucune association n'a été trouvée par (Y. Jin et al., 2015) sur le même allèle G vs A (OR=1.20, CI=0.89-1.61, P=0.22) dans la population Asiatique (Région de Ningbo).

D'autres résultats ont montré que l'allèle A (OR=0.61, CI=0.39-0.95, P=0.028) dans la population Asiatique (Région de Kaifeng) (Du et al., 2016) et l'allèle G (OR=1.89, CI=1.21-2.97, P=0.003) chez les Tunisiens (Maalmi et al., 2014) sont associées à l'asthme. Pour l'allèle T vs C n'était pas significatif avec l'asthme chez les A (OR= 0.99, CI=0.80-1.22, P=0.903) chez les Asiatiques (Région de Sichuan, Chine) (Zhu et al., 2016).

II. Le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) :

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'inflammation des voies respiratoires asthmatiques, et de nombreuses études ont suggéré que le TNF- α peut jouer un rôle important dans la pathogenèse de l'asthme (Huang et al., 2014). Plusieurs polymorphismes ont été identifiés, y compris -308A / G (rs1800629), -238A / G (rs361525).

II.1. Le polymorphisme TNF α -308A / G (rs1800629) :

Il s'agit de la substitution d'une guanine (G) par une adénine (A) en position -308 dans le promoteur du gène TNF- α . Il est associée à une augmentation des niveaux d'expression du TNF- α . Il a été suggéré d'avoir un effet fonctionnel significatif (Y. H. Yang et al., 2015). La plupart des études sont concentrées sur ce polymorphisme, ils ont tenté de déterminer si le polymorphisme du TNF- α (rs1800629) influence l'expression du TNF- α et la susceptibilité à l'asthme. Cependant, les résultats de ces études étaient souvent incompatibles et peu concluants.

Les études menées par (Mahdavian et al., 2009) sur le polymorphisme TNF α -308A / G (rs1800629) ont montré que les asthmatiques Iraniens portant le génotype GG sont plus susceptibles à développer l'asthme (OR=4.27, CI=1.67-11.10, P=0.001). De même, les génotypes AG vs GG, AA+AG vs GG de ce polymorphisme sont significativement associés avec le risque d'asthme chez les Asiatiques (Région de

Chapitre VI: Discussion

Shanghai, Chine) et les blancs. Les résultats sont comme suit : (OR = 1.35, CI= 1.19-1.53, P<0.01), (OR = 1.39, CI=1.23-1.58, P<0.01) (Huang et al., 2014). Cette association a été retrouvée aussi par (Kang et al., 2019) et (Y. Zhang et al., 2011) chez les Asiatiques et les Caucasiens. De même pour le génotype AA+AG vs GG une association significative avec le risque d'asthme par a été constaté par (Mahdavian et al., 2009) (OR=4.27, CI=1.80-10.14, P=0.0009) chez les Iraniens et chez les Indiens par (Kumar et al., 2008) (OR=1.81, CI=1.08-3.05, P=0.03).

D'autres génotypes ont été exploités comme étant des facteurs associés à l'asthme : GG vs AA (OR=0.60, CI=0.45-0.82, P=0.001) GG vs GA (OR=0.70, CI=0.58-0.84, P= 0.0002) et GA+AA vs GG (OR= 1.46, CI= 1.21-1.76, P<0.0001) par (G. Yang et al., 2014) chez les Asiatiques (Région de Zhejiang, Chine), GG vs GA/AA (OR= 0.381, CI= 0.141-1.28, P= 0.050) et GA vs GG/AA (OR= 3.352, CI= 1.101-10.202, P= 0.025) par (Daneshmandi et al., 2012) chez les Iraniens.

D'autres études n'ont pas trouvé aucune association significative avec l'asthme chez les Taiwanais (OR=1.21, CI=0.89-1.65, P=0.22) on cite l'étude menée par (Wang et al., 2009) et chez les Coréens (OR=1.72, CI=1.05-2.81, P>0.05) (Kim et al., 2008).

Pour les fréquences alléliques, A vs G, les études qui ont été réalisées par (Kang et al., 2019) et (Y. Zhang et al., 2011) ont pu constater une association positive entre asthme et les différents génotypes du polymorphisme chez les Asiatiques et les Caucasiens avec les seuils de significations suivants : (OR=1.34, CI=1.20-1.49, P<0.0001) et (OR=1.32, CI=1.11-1.56, P= 0.002) respectivement.

Aussi, l'allèle G vs A a été trouvé associé à l'asthme chez les Asiatiques (Région de Zhejiang, Chine) (OR=0.72, CI=0.61-0.84, P<0.0001) (G. Yang et al., 2014). Par contre, (Daneshmandi et al., 2012) n'ont pu trouver aucune association de l'asthme avec les mêmes allèles chez la population Iranienne (OR=0.471, CI=0.194-1.144, P=0.90).

D'autres études réalisées par (Mahdavian et al., 2009) et (Ricciardolo et al., 2013) montrent que l'allèle A était associé avec le risque d'asthme : (OR=0.36, CI=0.18-0.74, P=0.0039) dans la population Iranienne et (OR=4.36, CI=2.35-8.08, P<0.001) dans la population Italienne. Ainsi que l'allèle G était significatif chez (OR=2.77, CI= 1.35-5.66, P=0.039) chez les Iraniens (Mahdavian et al., 2009).

Ces suggestions ne sont pas cohérentes avec celles de la méta-analyse menée par (Saba et al., 2015) qui n'ont pu montrer une association significative entre ce SNP et l'asthme sur les mêmes allèles précédents : G (OR=1.03, CI= 0.78-1.37, P=0.80) et A (OR=0.96, CI=0.73-1.28, P=0.80) chez les Pakistanais.

II.2.Le polymorphisme TNF α -238 G>A (rs361525) :

Il a un rôle dans la régulation des processus inflammatoires (Baune et al., 2012). Ce polymorphisme a été étudié pour la détection de la relation entre le risque d'asthme et ce SNP.

Les résultats de (Xiaomin et al., 2008) ont montré que le génotype GA du polymorphisme TNF α -238 G>A (rs361525) est associé significativement avec le risque d'asthme chez la population Chinoise (P<0.01). En outre, (Mahdavian et al., 2009) ont trouvé également une association significative entre l'asthme et le génotype AA, et l'allèle G chez les Iraniens : (OR= 0.06, CI=0.00-0.68, P= 0.01), (OR= 1.98, CI= 1.01-3.87, P= 0.047). Semblablement aux résultats retrouvés chez la population Italienne pour l'allèle A (OR= 3.69, CI= 1.75-7.78, P= 0.0002) par (Ricciardolo et al., 2013).

En revanche, aucune association positive n'a été observée chez les Iraniens pour le génotype GA (OR=0.77, CI=0.31-1.90, P=0.67) et GG (OR=1.98, CI=0.80-4.98, P=0.16) (Mahdavian et al., 2009) ainsi que les Asiatiques pour les génotypes suivants : AA vs GG (OR=1.30, CI=0.49-3.44, P=.60), AG vs GG (OR= 1.43, CI= 0.83-2.47, P= .20), AA vs AG (OR=0.91, CI=0.34-2.38, P=.84) (Huang et al., 2014).

Aussi, l'allèle A était non significatif avec l'asthme chez les Iraniens (OR=0.64, CI=0.34-1.21, P>0.05).

III.L'interleukine 6

L'IL-6 peut déclencher l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B, et induire la prolifération d'anticorps IgE et la régulation de la synthèse et libération de médiateurs inflammatoires pour l'asthme aigu (Yu et al., 2018).

III.1. Le polymorphisme IL-6 -174 G/C (rs1800795) :

Le (rs1800795) issu de la substitution d'une base G par une C en position -174 (Fishman et al., 1998). Les porteurs de l'allèle C ont un taux d'IL-6 inférieurs à ceux des porteurs de l'allèle G ; C'est pourquoi l'allèle G est souvent associé aux maladies inflammatoires et métaboliques (Fishman et al., 1998) (Fernández-Real et al., 2000).

Pour le génotype GG, (Mahdavian et al., 2009) ont révélé qu'il existe une association positive avec l'asthme chez la population Iranienne (OR= 4.50, CI= 1.58-13.8, P= 0.002). Pareillement, (Babusikova et al., 2017) et (Settin et al., 2008) ont trouvé le même résultat (OR=3.40, CI=2.04-5.63, P<0.01) chez les Slovènes, (OR=3.2, CI=1.09-10, P<0.05) chez les Égyptiens. Aussi, chez les Chinois GC (P=0.03) (Xiaomin et al., 2008). D'autres génotypes ont été aussi exploités par (Li et al., 2015), (Mahdavian et al., 2009) et (Babusikova et al., 2017) leurs résultats révèlent que les génotypes GG et CG sont associés à l'asthme les résultats sont comme suit : CC vs GG (OR =0.51, CI= 0.27-0.96, P=0.03) chez les Asiatiques (Région de Xi'an, Chine), CG (OR = 0.24, CI= 0.08-0.68, P=0.002) , GG+GC (OR= 2.12, CI= 1.38-3.24, P= 0.005) chez les Slovènes.

Or, (Li et al., 2015), (Daneshmandi et al., 2012) et (Mahdavian et al., 2009) n'ont trouvé aucune association significative avec les fréquences génotypiques suivante: CC vs GC+GG (OR=0.72, CI=0.40-1.29, P=0.27), CC+GC vs GG (OR=0.81, CI =0.38-1.74, P=0.58) chez les Asiatique et les Caucasiens, CC vs GG/GC (OR=1.022, CI=0.35-2.99, P=0.96) , GC vs GG/CC (OR=0.653, CI=0.32-1.30, P=0.22), GG vs CC/GC (OR=1.411, CI=0.57-2.62, P=0.22) et CC (OR=1.66, CI=0.17-39.8, P=1.00) chez les Iraniens.

Pour les fréquences alléliques, commençant par l'allèle G les résultats de (Babusikova et al., 2016) mené sur une population slovène montrent l'existence d'une association significative avec le risque d'asthme (OR= 1.87, CI= 1.45-2.39, P<0.01). pareillement, pour l'allèle C chez les Iraniens (OR=2.92, CI=1.22-6.98, P=0.03) (Mahdavian et al., 2009).

Or, aucune association significative n'a été trouvée par (Mahdavian et al., 2009) chez la population Iranienne pour le même allèle G (OR=1.52, CI=0.96-2.43, P=0.07). Idem, chez les Asiatiques (Région de Xi'an) aucune association n'a été

montré par (Li et al., 2015) pour l'allèle C vs G (OR =0.86, CI =0.54-1.35, $P=0.50$) et (Daneshmandi et al., 2012) ainsi que pour les Iraniens pour l'allèle C (OR=0.74, CI=0.41-1.33, $P=0.37$).

III.2. Le polymorphisme IL-6 -597 A/G (rs1800797) :

Il consiste à la substitution de G à A sur le site – 597 provoquant des maladies (C. Zhang et al, 2016). Il peut aussi prédisposer au développement de l'asthme et de l'atopie via la régulation de l'expression du gène IL6 en réponse à différents stimuli directement (T. K. Lajunen et al.,2016).

Ce polymorphisme a été peu exploité par les études menées sur la pathologie de l'asthme, c'est pour ces considérations que nous nous sommes seulement limités à 2 études finlandaises.

(T. K. Lajunen et al., 2016) et (Taina. K. Lajunen et al., 2017) ont constaté une association significative entre l'IL-6 -597 A/G (rs1800797) et le risque de développer l'asthme chez les Finlandais sur ces 2 génotypes GA et GG: GA (OR =1.31, CI=1.09-1.57, $P=0.003$) et GG (OR =1.55, CI=1.16-2.07, $P=0.003$).

Conclusion

Conclusion :

L'asthme est un problème de santé publique qui devient une préoccupation majeure dans la plupart des pays du monde. Nous avons présenté dans ce travail une étude analytique dont l'objectif est d'exploration de l'association des interleukines ayant un rôle clés dans la physiopathologie de l'asthme et leurs polymorphismes.

Cette étude analytique est basée sur des données issues d'une recherche bibliographique des articles scientifiques récents à partir de plusieurs banques de données. À partir de cette recherche nous avons pu sélectionner 3 interleukines reconnu comme étant récent intervenant la réaction inflammatoire chez les sujets asthmatiques parmi nous avons : l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 17 (IL-17) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). : IL6, TNF α et l'IL17, chacun avec leur 2 polymorphismes : IL-6-174 G/C (rs1800795) et 597G / A (rs1800797), IL-17 A - 197G/A (rs2275913) et IL-17 F 7488 A/G (rs763780), TNF-a -308 G>A (rs1800629) et -238 G>A (rs361525).

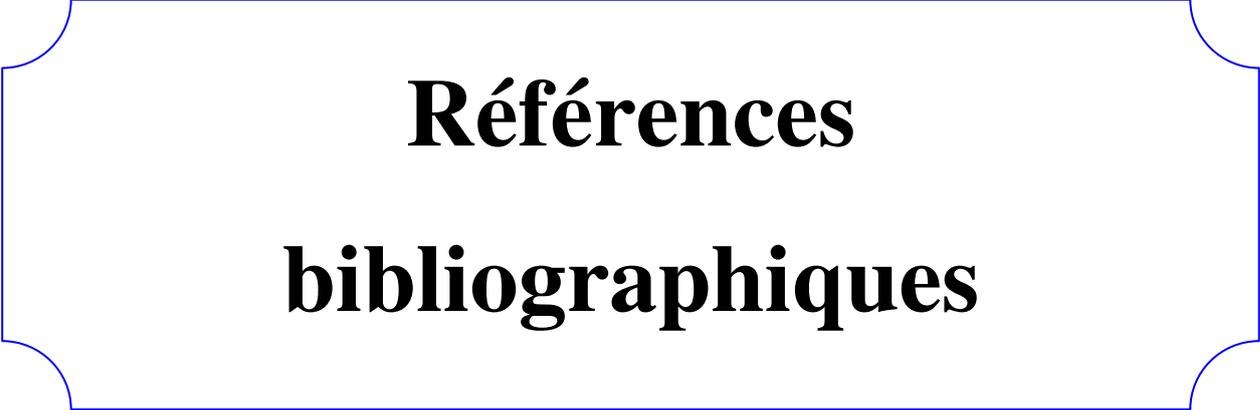
Ces polymorphismes ont été également étudiés par rapport à leurs associations avec la susceptibilité de développer l'asthme en comparant les fréquences génotypiques et alléliques, chacun avec son OR, l'intervalle de confiance (CI 95%) et le P-value pour des études Cas/Témoins de diverses origines ethniques. À partir des résultats de ces études, certains ont pu constater une association positive entre les génotypes et les allèles (P-value<0.05)et la susceptibilité de l'asthme. D'autres ne sont pas parvenu a trouvé une signification avec le risque de l'asthme (P-value>0.05).

Cette étude nous a permis d'apprendre à faire une recherche bibliographique à partir des banques de données et d'analyser des articles scientifiques rédigés en anglais en utilisant le Guide francophone (GFASAS) pour une analyse systématique. Ce guide innove en proposant la méthode PQN, qui nous a permis d'analyser différents éléments provenant de chacune des parties d'un article.

Enfin, il est intéressant de noter que ce travail pourrait être utile dans l'avancement des travaux sur la génétique de l'asthme et ouvrir la voie à d'autres acquisitions méthodologiques. Même si beaucoup de travaux sont encore nécessaires en ce sens afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent

Conclusion

la maladie, l'objectif ultime visé est toujours de préciser sa définition et d'améliorer les conditions de vie des individus asthmatiques. Ces connaissances pourraient toutefois être exploitées lors d'études futures sur d'autres pathologies et/ou d'autres populations.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Masson, P. L., Pillai, S., & SCOTT, J. (2020). *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Elsevier Health Sciences.

Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R. A., Cramer, R., Duan, S., Eiwegger, T., Eljaszewicz, A., Ferstl, R., Frei, R., Garbani, M., Globinska, A., Hess, L., Huitema, C., Kubo, T., Komlosi, Z., Konieczna, P., Kovacs, N., ... Akdis, C. A. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), 984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>

Ali, Z., Norsk, P., & Ulrik, C. S. (2012). Mechanisms and management of exercise-induced asthma in elite athletes. *Journal of Asthma*, 49(5), 480–486. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.676123>

Aliane, H. F. Z. (2014). *ASTHME BRONCHIQUE* (Doctoral dissertation).

Amrani, Y., Panettieri, R. A., Frossard, N., & Bronner, C. (1996). Activation of the TNF α -p55 Receptor Induces Myocyte Proliferation and Modulates Agonist-evoked Calcium Transients in Cultured Human Tracheal Smooth Muscle Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 15(1), 55–63. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.15.1.8679222>

Assier, E., Boissier, M.-C., & Dayer, J.-M. (2010). Interleukine-6 : de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé. *Revue Du Rhumatisme*, 77, S16–S22. [https://doi.org/10.1016/s1169-8330\(10\)70004-1](https://doi.org/10.1016/s1169-8330(10)70004-1)

Aubier, M. (2009). *Traité de pneumologie*. Flammarion médecine-sciences.

Auron, P. E., Webb, A. C., Rosenwasser, L. J., Mucci, S. F., Rich, A., Wolff, S. M., & Dinarello, C. A. (1984). Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(24 I), 7907–7911. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.24.7907>

Babusikova, E., Jurecekova, J., Jesenak, M., & Evinova, A. (2017). Association of Gene Polymorphisms in Interleukin 6 in Infantile Bronchial Asthma. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 53(7), 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.11.006>

Bateman, E. D., Hurd, S. S., Barnes, P. J., Bousquet, J., Drazen, J. M., FitzGerald, M., Gibson, P., Ohta, K., O'Byrne, P., Pedersen, S. E., Pizzichini, E., Sullivan, S. D., Wenzel, S. E., & Zar, H. J. (2008). Global strategy for asthma

Références bibliographiques

management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal*, 31(1), 143–178. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138707>

Baune, B. T., Konrad, C., Grotegerd, D., Suslow, T., Birosova, E., Ohrmann, P., Bauer, J., Arolt, V., Heindel, W., Domschke, K., Schöning, S., Rauch, A. V., Uhlmann, C., Kugel, H., & Dannlowski, U. (2012). Interleukin-6 gene (IL-6): A possible role in brain morphology in the healthy adult brain. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-125>

Bazzi, M. D., Sultan, M. A., Al Tassan, N., Alanazi, M., Al-Amri, A., Al-Hajjaj, M. S., Al-Muhsen, S., Alba-Concepcion, K., & Warsy, A. (2011). Interleukin 17A and F and asthma in Saudi Arabia: Gene polymorphisms and protein levels. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(7), 551–555.

Beasley, R., Semprini, A., & Mitchell, E. A. (2015). Risk factors for asthma: Is prevention possible? *The Lancet*, 386(9998), 1075–1085. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00156-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00156-7)

Belgique, E. (2008).14. *Asthme*. 7, 1–17.

Benedetti, G., & Miossec, P. (2014). Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *European Journal of Immunology*, 44(2), 339–347. <https://doi.org/10.1002/eji.201344184>

Berair, R., & Brightling, C. E. (2014). Asthma therapy and its effect on airway remodelling. *Drugs*, 74(12), 1345–1369. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0250-4>

Berry, M. A., Hargadon, B., Shelley, M., Parker, D., Shaw, D. E., Green, R. H., Bradding, P., Brightling, C. E., Wardlaw, A. J., & Pavord, I. D. (2006). Evidence of a role of tumor necrosis factor α in refractory asthma. *New England Journal of Medicine*, 354(7), 697–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050580>

Beuther, D. A., & Sutherland, E. R. (2007). Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(7), 661–666. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1717OC>

Bignon, J., Brochard, P., & Voisin, C. (1990). Maladies respiratoires professionnelles diagnostic et réparation: rapport du groupe de travail de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Revue des maladies respiratoires*, 7, R67-R186.

Bogunia-Kubik, K., Świerkot, J., Malak, A., Wysoczańska, B., Nowak, B., Białowas, K., Gębura, K., Korman, L., & Wiland, P. (2015).IL-17A, IL-17F and IL-23R Gene Polymorphisms in Polish Patients with Rheumatoid Arthritis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 63(3), 215–221. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0319-5>

Références bibliographiques

Boulet, L. P. (2013). Asthma and obesity. *Clinical and Experimental Allergy*, 43(1), 8–21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x>

Boulet, L. P. (1997). *L'asthme: notions de base-éducation-intervention*. Presses Université Laval.

Bourdin, A., Chanez, P., Chiron, R., Bousquet, J., Demoly, P., & Godard, P. (2006). Asthme bronchique. *Pneumologie*, 3(1), 1–20. [https://doi.org/10.1016/S1155-195X\(06\)39829-5](https://doi.org/10.1016/S1155-195X(06)39829-5)

Bousquet, J., Demoly, P., Vignola, A., Godard, P., & Michel, F. (1999). Comment comprendre la maladie asthmatique. *Médecine/Sciences*, 15(6–7), 823. <https://doi.org/10.4267/10608/1439>

Bouzigon, E., Nadif, R., Le Moual, N., Dizier, M. H., Aschard, H., Boudier, A., Bousquet, J., Chanoine, S., Donnay, C., Dumas, O., Gormand, F., Jacquemin, B., Just, J., Margaritte-Jeannin, P., Matran, R., Pison, C., Rage, E., Rava, M., Sarnowski, C., ... Siroux, V. (2015). Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 32(8), 822–840. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.12.005>

Brannan, J. D., & Lougheed, M. D. (2012). Airway hyperresponsiveness in asthma: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *Frontiers in Physiology*, 3 DEC(December), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00460>

Brasier Allan R. (2014). *Heterogeneity in Asthma, Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 795*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8603-9>

Brembilla, N. C., Senra, L., & Boehncke, W. H. (2018). The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Frontiers in Immunology*, 9(AUG). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01682>

Butland, B. K., & Strachan, D. P. (2007). Asthma onset and relapse in adult life: The British 1958 birth cohort study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 98(4), 337–343. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60879-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60879-4)

Cereda, C., Gagliardi, S., Cova, E., Diamanti, L., & Ceroni, M. (2012). The Role of TNF-Alpha in ALS: New Hypotheses for Future Therapeutic Approaches. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. <https://doi.org/10.5772/31223>

Chatila, T. A. (2004). Interleukin-4 receptor signaling pathways in asthma pathogenesis. *Trends in Molecular Medicine*, 10(10), 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.08.004>

Chen, J., Wu, Y., Yu, J., & Shen, J. (2018). Association between tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of osteoarthritis in a Chinese

Références bibliographiques

population. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(8), 1–7. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20187311>

Chou, S. C., Ko, H. W., & Lin, Y. C. (2016). CRP/IL-6/IL-10 Single-Nucleotide Polymorphisms Correlate with the Susceptibility and Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 20(12), 732–740. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0156>

Com-ruelle, L. (2015). *L'asthme en France selon les stades de sévérité* (Issue January 2000).

Custovic, A., Johnston, S. L., Pavord, I., Gaga, M., Fabbri, L., Bel, E. H., Le Souëf, P., Lötvall, J., Demoly, P., Akdis, C. A., Ryan, D., Mäkelä, M. J., Martinez, F., Holloway, J. W., Saglani, S., O'Byrne, P., Papi, A., Sergejeva, S., Magnan, A., ... Papadopoulos, N. G. (2013). EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 68(12), 1520–1531. <https://doi.org/10.1111/all.12275>

Daneshmandi, S., Pourfathollah, A. A., Pourpak, Z., Heidarnazhad, H., & Kalvanagh, P. A. (2012). Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level. *Molecular Biology Reports*, 39(2), 1845–1853. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0927-7>

Dempsey, P. W., Doyle, S. E., He, J. Q., & Cheng, G. (2003). The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 14(3–4), 193–209. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(03\)00021-2](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(03)00021-2)

Deschildre, A., Mordacq, C., Delvart, C., Santos, C., & Thumerelle, C. (2012). Asthme sévère : Les exacerbateurs viro-induits. *Revue Française d'Allergologie*, 52(3), 208–211. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2012.01.004>

Despotovic, M., Stoimenov, T. J., Stankovic, I., Pavlovic, D., Sokolovic, D., Cvetkovic, T., Kocic, G., Basic, J., Veljkovic, A., & Djordjevic, B. (2015). Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and antioxidant enzymes in bronchial asthma. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 24(2), 251–256. <https://doi.org/10.17219/acem/40454>

Didier, P., Godard, P., Tillie-Lebond, P., Charpin, P., Chanez, P., & Marquette, P. (2003). ASTHME DE L'ADULTE Item 226.

Dieppe, P. A., & Lohmander, L. S. (2005). Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*, 365(9463), 965–973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71086-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71086-2)

Du, J., Han, J. C., Zhang, Y. J., Qi, G. Bin, Li, H. B., Zhang, Y. J., & Cai, S. (2016). Single-nucleotide polymorphisms of IL-17 gene are associated with asthma

Références bibliographiques

susceptibility in an Asian population. *Medical Science Monitor*, 22, 780–787. <https://doi.org/10.12659/MSM.895494>

Duarte, M. B., & Rego, M. A. V. (2007). Comorbidade entre depressão e doenças clínicas em um ambulatório de geriatria. *Cadernos de Saude Publica*, 23(3), 691–700. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000300027>

Dutau, G., & Didier, A. (2005). *L'asthme sévère*. John LibbeyEurotext.

Elias, J. A., Chupp, G., Homer, R. J., Elias, J. A., Zhu, Z., Chupp, G., & Homer, R. J. (1999). Airway remodeling in asthma Find the latest version: Airway remodeling in asthma. *i*(8), 1001–1006.

Espinoza, J. L., Takami, A., Nakata, K., Onizuka, M., Kawase, T., Akiyama, H., Miyamura, K., Morishima, Y., Fukuda, T., Kodera, Y., & Nakao, S. (2011). A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS ONE*, 6(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026229>

Fehrenbach, H., Wagner, C., & Wegmann, M. (2017). Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell and Tissue Research*, 367(3), 551–569. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2566-8>

Fernández-Real, J. M., Broch, M., Vendrell, J., Gutiérrez, C., Casamitjana, R., Pugeat, M., Richart, C., & Ricart, W. (2000). Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes*, 49(3), 517–520. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.517>

Fishman, D., Faulds, G., Jeffrey, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J. S., Humphries, S., & Woo, P. (1998). The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, 102(7), 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/JCI2629>

Fossiez, F., Djossou, O., Chomarat, P., Flores-Romo, L., Ait-Yahia, S., Maat, C., Pin, J. J., Garrone, P., Garcia, E., Saeland, S., Blanchard, D., Gaillard, C., Das Mahapatra, B., Rouvier, E., Golstein, P., Banchereau, J., & Lebecque, S. (1996). T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *Journal of Experimental Medicine*, 183(6), 2593–2603. <https://doi.org/10.1084/jem.183.6.2593>

Fuchs, O., Genuneit, J., Latzin, P., Büchele, G., Horak, E., Loss, G., Sozanska, B., Weber, J., Boznanski, A., Heederik, D., Braun-Fahrländer, C., Frey, U., & Von Mutius, E. (2012). Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.049>

Références bibliographiques

Garcia, G. (2006).*Dossier thématique.*

Gaudet, M. M., Egan, K. M., Lissowska, J., Newcomb, P. A., Brinton, L. A., Titus-Ernstoff, L., Yeager, M., Chanock, S., Welch, R., Peplonska, B., Trentham-Dietz, A., & Garcia-Closas, M. (2007). Genetic variation in tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha (TNF-LTA) and breast cancer risk. *Human Genetics*, *121*(3–4), 483–490. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0315-x>

Gdalevich, M., Mimouni, D., & Mimouni, M. (2001). Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *Journal of Pediatrics*, *139*(2), 261–266. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.117006>

GINA. (2017). GINA 2017 Guidelines. *Global Initiative for Asthma*, *126*(3), <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strat>. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138707>

Global Asthma Network. (2014).*The Global Asthma Report Asthma may affect as many as.*

Godard, P., Chanez, P., & Bousquet, J. (2000). *Asthmologie.* Elsevier Masson.

Gomarin, S. (2016). Éducation thérapeutique du patient asthmatique en médecine générale: étude rétrospective sur 116 patients âgés de 4 à 45 ans dans l'agglomération havraise.

Haslett, C., Chilvers, E. R., Boon, N. A., Colledge, N.R & Hunter, J. (2005).*Médecine interne : principes et pratiques, Maloine.*

Hellings, P. W., Kasran, A., Liu, Z., Vandekerckhove, P., Wuyts, A., Overbergh, L., Mathieu, C., & Ceuppens, J. L. (2003). Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *28*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1165/rcmb.4832>

Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., Taga, T., Watanabe, Y., Matsuda, T., Kashiwamura, S. I., Nakajima, K., Koyama, K., Iwamatsu, A., Tsunasawa, S., Sakiyama, F., Matsui, H., Takahara, Y., Taniguchi, T., & Kishimoto, T. (1986). Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*, *324*(6092), 73–76. <https://doi.org/10.1038/324073a0>

Hirata, N., Kohrogi, H., Iwagoe, H., Goto, E., Hamamoto, J., Fujii, K., Yamaguchi, T., Kawano, O., & Ando, M. (1998). Allergen exposure induces the expression of endothelial adhesion molecules in passively sensitized human bronchus: time course and the role of cytokines. *Pneumologie*, *52*(12), 728.

Références bibliographiques

- Hiscott, J. & Ware, C. (2011).** Cytokines. *Curr. Opin. Immunol.* **23**, 561–563.
- Ho, S. M. (2010).** Environmental epigenetics of asthma: An update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *126*(3), 453–465. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.030>
- Holgate, S. T. (2012).** Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature Medicine*, *18*(5), 673–683. <https://doi.org/10.1038/nm.2731>
- Holgate, S. T. (2015).** Asthma: Clinical Aspects and Mucosal Immunology. In *Mucosal Immunology: Fourth Edition* (Fourth Edi, Vols. 2–2). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415847-4.00096-3>
- Holster, A., Teräsjärvi, J., Barkoff, A. M., Lauhkonen, E., Törmänen, S., Helminen, M., Korppi, M., He, Q., & Nuolivirta, K. (2020).** IL17F rs763780 single nucleotide polymorphism is associated with asthma after bronchiolitis in infancy. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 0–3. <https://doi.org/10.1111/apa.15390>
- Hot, A., & Miossec, P. (2011).** Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *70*(5), 727–732. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.143768>
- Howarth, P. H., Babu, K. S., Arshad, H. S., Lau, L., Buckley, M., McConnell, W., Beckett, P., Al Ali, M., Chauhan, A., Wilson, S. J., Reynolds, A., Davies, D. E., & Holgate, S. T. (2005).** Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax*, *60*(12), 1012–1018. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045260>
- Huang, H., Nie, W., Qian, J., Zang, Y., Chen, J., Lai, G., Ye, T., & Xiu, Q. (2014).** Effects of TNF- α polymorphisms on asthma risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, *24*(6), 406–417.
- Huggett, J., Dheda, K., Bustin, S., & Zumla, A. (2005).** Real-time RT-PCR normalisation; strategies and considerations. *Genes and Immunity*, *6*(4), 279–284. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364190>
- Huizinga, T. W. J., Westendorp, R. G. J., Bollen, E. L. E. M., Keijsers, V., Brinkman, B. M. N., Langermans, J. A. M., Breedveld, F. C., Verweij, C. L., Van Gaer, L. De, Dams, L., Crusius, J. B. A., García-Gonzalez, A., Van Oosten, B. W., Polman, C. H., & Peña, A. S. (1997).** TNF- α promoter polymorphisms, production and susceptibility to multiple sclerosis in different groups of patients. *Journal of Neuroimmunology*, *72*(2), 149–153. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(96\)00182-8](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(96)00182-8)

Références bibliographiques

Imboden, M., Nieters, A., Bircher, A. J., Brutsche, M., Becker, N., Wjst, M., Ackermann-Liebrich, U., Berger, W., Probst-Hensch, N. M., Leuenberger, P., Barthélémy, J. C., Bettschart, R., Blaser, K., Bolognini, G., Brändli, O., Burdet, L., Downs, S. H., Frey, M., Gaspoz, J. M., ... Städele-Kessler, P. (2006). Cytokine gene polymorphisms and atopic disease in two European cohorts. (ECRHS-Basel and SAPALDIA). *Clinical and Molecular Allergy*, *4*, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-9>

Iwakura, Y., Ishigame, H., Saijo, S., & Nakae, S. (2011). Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity*, *34*(2), 149–162. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.012>

Janson, C., Anto, J., Burney, P., Chinn, S., De Marco, R., Heinrich, J., Jarvis, D., Kuenzli, N., Leynaert, B., Luczynska, C., Neukirch, F., Svanes, C., Sunyer, J., & Wjst, M. (2001). The European community respiratory health survey: What are the main results so far? *European Respiratory Journal*, *18*(3), 598–611. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00205801>

Janeway, C. A., Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2009). *Immunobiologie*. De Boeck Supérieur.

Jin, E. H., Choi, E. Y., Yang, J. Y., Chung, H. T., & Yang, Y. S. (2011). Significant association between IL-17F promoter region polymorphism and susceptibility to asthma in a Korean population. *International Archives of Allergy and Immunology*, *155*(2), 106–110. <https://doi.org/10.1159/000319804>

Jin, Y., Deng, Z., Cao, C., & Li, L. (2015). IL-17 polymorphisms and asthma risk: A meta-analysis of 11 single nucleotide polymorphisms. *Journal of Asthma*, *52*(10), 981–988. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1044251>

Juan, W., Juan, Z., LiHui, L., Jia, L., Xia, P., & Li, L. (2011). Association of single nucleotide polymorphism of IL-17 gene promoter with childhood asthma. *Academic Journal of Second Military Medical University*, *32*(5), 481-484.

Just, J. (2012). L'asthme sévère est souvent allergique chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie*, *52*(1), 32–35. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2011.07.011>

Kaabachi, W., Amor, A. ben, Kaabachi, S., Rafrafi, A., Tizaoui, K., & Hamzaoui, K. (2014). Interleukin-17A and -17F genes polymorphisms in lung cancer. *Cytokine*, *66*(1), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.12.012>

Kamimura, D., Ishihara, K., & Hirano, T. (2003). IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. In *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology* (Vol. 149). <https://doi.org/10.1007/s10254-003-0012-2>

Références bibliographiques

Kang, S. W., Kim, S. K., Han, Y. R., Hong, D. W., Chon, J., Chung, J. H., Hong, S. J., Park, M. S., & Ban, J. Y. (2019). Promoter Polymorphism (-308G/A) of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Gene and Asthma Risk: An Updated Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 23(6), 363–372. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0238>

Kauffmann, F., & Demenais, F. (2012). Gene-environment interactions in asthma and allergic diseases: Challenges and perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(6), 1229–1240. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.038>

Kawaguchi, M., Takahashi, D., Hizawa, N., Suzuki, S., Matsukura, S., Kokubu, F., Maeda, Y., Fukui, Y., Konno, S., Huang, S. K., Nishimura, M., & Adachi, M. (2006). IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(4), 795–801. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1346>

Ke, R., Xie, X., Su, X., Song, Y., Yang, L., & Li, M. (2015). Association between IL-17F rs763780 polymorphism and susceptibility of asthma: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(8), 12928–12934.

Keen, L. J. (2002). The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transplant Immunology*, 10(2–3), 143–146. [https://doi.org/10.1016/S0966-3274\(02\)00061-8](https://doi.org/10.1016/S0966-3274(02)00061-8)

Khan, S., Mandal, R. K., Jawed, A., Dar, S. A., Wahid, M., Panda, A. K., Areeshi, M. Y., Ahmed Khan, M. E., & Haque, S. (2016). TNF- α -308 G > A (rs1800629) Polymorphism is Associated with Celiac Disease: A Meta-analysis of 11 Case-Control Studies. *Scientific Reports*, 6(September). <https://doi.org/10.1038/srep32677>

Kim, H. B., Kang, M. J., Lee, S. Y., Jin, H. S., Kim, J. H., Kim, B. S., Jang, S. O., Lee, Y. C., Sohn, M. H., Kim, K. E., & Hong, S. J. (2008). Combined effect of tumour necrosis factor- α and interleukin-13 polymorphisms on bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 38(5), 774–780. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02965.x>

Kolls, J. K., & Lindén, A. (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 21(4), 467–476. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.018>

Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 cells. *Annual Review of Immunology*, 27, 485–517. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>

Kratzer, B., & Pickl, W. F. (2016). Years in Review: Recent Progress in Cellular Allergology. *International Archives of Allergy and Immunology*, 169(1), 1–12. <https://doi.org/10.1159/000444753>

Références bibliographiques

Kudo, M., Soltani, S. M. A. K., Sakuma, S. A., McKleroy, W., Lee, T. H., Woodruff, P. G., Lee, J. W., Huang, K., Chen, C., Arjomandi, M., Huang, X., & Atabai, K. (2013). Mfge8 suppresses airway hyperresponsiveness in asthma by regulating smooth muscle contraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(2), 660–665. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216673110>

Kumar, V., Khosla, R., Gupta, V., Sarin, B. C., & Sehajpal, P. K. (2008). Differential association of tumour necrosis factor- α single nucleotide polymorphism (-308) with tuberculosis and bronchial asthma. *National Medical Journal of India*, *21*(3), 120–122.

Lajoie, S., Lewkowich, I. P., Suzuki, Y., Clark, J. R., Sproles, A. A., Dienger, K., Budelsky, A. L., & Wills-Karp, M. (2010). Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma. *Nature Immunology*, *11*(10), 928–935. <https://doi.org/10.1038/ni.1926>

Lajunen, T. K., Jaakkola, J. J. K., & Jaakkola, M. S. (2016). Interleukin 6 SNP rs1800797 associates with the risk of adult-onset asthma. *Genes and Immunity*, *17*(3), 193–198. <https://doi.org/10.1038/gene.2016.8>

Lajunen, Taina K., Jaakkola, J. J. K., & Jaakkola, M. S. (2018). IL6 polymorphisms modify the effects of smoking on the risk of adult asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *141*(2), 799-802.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.011>

Lamouroux, A. (2012). Emergency department admissions for asthma: A psychosocial approach to the health orientated behaviour of asthmatics. *Revue Des Maladies Respiratoires*, *29*(8), 1047–1057. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.09.054>

LaPorte, S. L., Juo, Z. S., Vaclavikova, J., Colf, L. A., Qi, X., Heller, N. M., Keegan, A. D., & Garcia, K. C. (2008). Molecular and Structural Basis of Cytokine Receptor Pleiotropy in the Interleukin-4/13 System. *Cell*, *132*(2), 259–272. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.030>

Le Goff, B., Blanchard, F., Berthelot, J. M., Heymann, D., & Maugars, Y. (2010). Role of interleukin-6 in osteoarticular destructions and systemic bone loss during rheumatoid arthritis. *Revue Du Rhumatisme (Edition Francaise)*, *77*(3), 233–238. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2009.10.033>

Leclerc, J., & Lajoie, P. (2014). *Asthme et allergies chez l'enfant : rôle des facteurs environnementaux et programmes de prévention.*

Li, F., Xie, X., Li, S., Ke, R., Zhu, B., Yang, L., & Li, M. (2015). Interleukin-6 gene -174G/C polymorphism and bronchial asthma risk: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *8*(8), 12601–12608.

Références bibliographiques

- Liang, T., Xu, Y. T., Zhang, Y., Cai, P. C., & Hu, L. H. (2018).** Interleukin-17A and -17F single nucleotide polymorphisms associate with susceptibility of asthma in Chinese Han population. *Human Immunology*, 79(10), 736–742. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.07.227>
- Lindén, A., Hoshino, H., & Laan, M. (2000).** Airway neutrophils and interleukin-17. *European Respiratory Journal*, 15(5), 973–977. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15e28.x>
- Liu, X. K., Lin, X., & Gaffen, S. L. (2004).** Crucial role for nuclear factor of activated T cells in T cell receptor-mediated regulation of human interleukin-17. *Journal of Biological Chemistry*, 279(50), 52762–52771. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405764200>
- Lougheed, M. D., Lemièrre, C., Dell, S. D., Ducharme, F. M., Fitzgerald, J. M., Leigh, R., Licskai, C., Rowe, B. H., Bowie, D., Becker, A., & Boulet, L.-P. (2010).** Continuum de prise en charge de l'asthme de la Société canadienne de thoracologie. *Canadian Respiratory Journal : Journal of the Canadian Thoracic Society*, 17, 15–24.
- Loxham, M., Davies, D. E., & Blume, C. (2014).** Epithelial function and dysfunction in asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 44(11), 1299–1313. <https://doi.org/10.1111/cea.12309>
- M.Baroudi, J.-P. J. (2013).**Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences Service de médecine de premier recours. *Medecine Communautaire De Premier Recours Et Des Urgences*, 1–36. www.hug-ge.ch/%3Emedecine-communautaire-premier-recours-urgences
- Maalmi, H., Beraies, A., Charad, R., Ammar, J., Hamzaoui, K., & Hamzaoui, A. (2014).** IL-17A and IL-17F genes variants and susceptibility to childhood asthma in Tunisia. *Journal of Asthma*, 51(4), 348–354. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.876647>
- Mahdavian, S. A., Rezaei, N., Moradi, B., Dorkhosh, S., Amirzargar, A. A., & Movahedi, M. (2009).** Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Iranian patients with asthma. *Journal of Clinical Immunology*, 29(1), 57–62. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9232-1>
- Malivanova, T. F., Skoromyslova, E. V., Yurchenko, V. A., Kononenko, I. B., Manzyuk, L. V., & Mazurenko, N. N. (2013).** Analysis of the -238(G/A)TNF polymorphism in breast-cancer patients. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 28(2), 52–55. <https://doi.org/10.3103/S0891416813020031>
- Márquez, A., Hernández-Rodríguez, J., Cid, M. C., Solans, R., Castañeda, S., Fernández-Contreras, M. E., Ramentol, M., Morado, I. C., Narváez, J., Gómez-**

- Vaquero, C., Martínez-Taboada, V. M., Ortego-Centeno, N., Sopena, B., Monfort, J., García-Villanueva, M. J., Caminal-Montero, L., De Miguel, E., Blanco, R., Palm, O., ... Martín, J. (2014).** Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(9), 1742–1745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205261>
- Marsland, B. J. (2013).** Influences of the Microbiome on the Early Origins of Allergic Asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(SUPPL). <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201305-118AW>
- Martin, J. (2001).** International Workshop on Equine Chronic Airway Disease. *Equine Veterinary Education*, 13(1), 54–56. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2001.tb01883.x>
- McCoy, M. K., & Tansey, M. G. (2008).** TNF signaling inhibition in the CNS: Implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, 5, 1–13. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-45>
- Miossec, P. (2016).** Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 200(4–5), 933–942. [https://doi.org/10.1016/s0001-4079\(19\)30685-5](https://doi.org/10.1016/s0001-4079(19)30685-5)
- Miossec, P., & Kolls, J. K. (2012).** Targeting IL-17 and T H 17 cells in chronic inflammation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(10), 763–776. <https://doi.org/10.1038/nrd3794>
- Miossec, P., Korn, T., & Kuchroo, V. K. (2009).** Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *New England Journal of Medicine*, 361(9), 888. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0707449>
- Montani, D., Cavailles, A., Bertoletti, L., Botelho, A., Cortot, A., Taillé, C., Marchand-Adam, S., Pinot, D., Chouaid, C., Crestani, B., Garcia, G., Humbert, M., L'huillier, J. P., Magnan, A., Tillie-Leblond, I., & Chanez, P. (2010).** Adult asthma exacerbations in questions. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 27(10), 1175–1194. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.10.005>
- Moseley, T. A., Haudenschild, D. R., Rose, L., & Reddi, A. H. (2003).** Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 14(2), 155–174. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(03\)00002-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(03)00002-9)
- Nafti, S., Taright, S., El Ftouh, M., Yassine, N., Benkheder, A., Bouacha, H., Fakhfakh, H., Ali-Khoudja, M., Texier, N., & El Hasnaoui, A. (2009).** Prevalence of asthma in North Africa: the Asthma Insights and Reality in the Maghreb (AIRMAG) study. *Respiratory Medicine*, 103(SUPPL. 2), S2–S11. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(09\)70022-8](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(09)70022-8)

Références bibliographiques

Nasiri, R., Movahedi, M., Amirzargar, A. A., Hirbod-Mobarakeh, A., Farhadi, E., Ansaripour, B., Moradi, B., & Rezaei, N. (2014). Association of interleukin 6 single nucleotide polymorphisms with allergic rhinitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(9), 1426–1429. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.04.035>

Nordang, G. B. N., Viken, M. K., Hollis-moffatt, J. E., Merriman, T. R., Førre, Ø. T., Helgetveit, K., Kvien, T. K., & Lie, B. A. (2009). Association analysis of the interleukin 17A gene in Caucasian rheumatoid arthritis patients from Norway and New Zealand. *Rheumatology*, 48(4), 367–370. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken512>

O'Byrne, P. M. (2010). Global guidelines for asthma management: Summary of the current status and future challenges. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 120(12), 511–517. <https://doi.org/10.20452/pamw.1007>

Oddy, W. H., Holt, P. G., Sly, P. D., Read, A. W., Landau, L. I., Stanley, F. J., Kendall, G. E., & Burton, P. R. (1999). Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: Findings of a prospective birth cohort study. *British Medical Journal*, 319(7213), 815–819. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7213.815>

Paskulin, D. D., Fallavena, P. R., Paludo, F. J., Borges, T. J., Picanço, J. B., Dias, F. S., & Alho, C. S. (2011). TNF -308G > a promoter polymorphism (rs1800629) and outcome from critical illness. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15(3), 231–238. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702011000300009>

Pearce, N., Ait-Khaled, N., Beasley, R., Mallol, J., Keil, U., Mitchell, E. A., Robertson, C., Anderson, H. R., Asher, M. I., Björkstén, B., Brunekreef, B., Cookson, W., Crane, J., Ellwood, P., Foliaki, S., Lai, C. K. W., Robertson, C. F., Montefort, S., Odhiambo, J., ... Williams, H. (2007). Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 62(9), 757–765. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.070169>

Pearce, N., Pekkanen, J., & Beasley, R. (1999). How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*, 54(3), 268–272. <https://doi.org/10.1136/thx.54.3.268>

Pendersen, S., Reddel, H., & Boulet, L.-P. (2018). Asthma GINA 2017. *Global Initiative for Asthma*, 1–29. <http://ginasthma.org/2018-pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/%0Ahttps://ginasthma.org/download/836/> Accessed May 19, 2020

Perry, S. W., Dewhurst, S., Bellizzi, M. J., & Gelbard, H. A. (2002). Tumor necrosis factor-alpha in normal and diseased brain: Conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? *Journal of NeuroVirology*, 8(6), 611–624. <https://doi.org/10.1080/13550280290101021>

Références bibliographiques

Pharmacie, F. De. (2019). *Thèse d ' exercice.*

Planquette, B. (2014). Pneumologie, éditions vernazobres-grego, Paris, France.

Pober, J. S., & Sessa, W. C. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 7(10), 803–815. <https://doi.org/10.1038/nri2171>

Prsschel, M., Saunders, A., & Roses, A. D. (1991). Single base polymorphism in the human Tumour Necrosis Factor alpha (TNF α) gene detectable by A / col restriction of PCR product Dinucleotide repeat polymorphism at the human gene for the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Human Molecular Genetics*, 1(5), 353.

Qian, F., Zhang, Q., Zhou, L., Ma, G., Jin, G., Huang, Q., & Yin, K. (2012). Association between polymorphisms in IL17F and male asthma in a Chinese population. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 22(4), 257–263.

Ranu, H., Wilde, M., & Madden, B. (2011). Pulmonary function tests. *The Ulster medical journal*, 80(2), 84.

Renauld, J. C. (2001). New insights into the role of cytokines in asthma. *Journal of Clinical Pathology*, 54(8), 577–589. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.8.577>

Ricciardolo, F. L. M., Sorbello, V., Silvestri, M., Giacomelli, M., Debenedetti, V. M. G., Malerba, M., Ciprandi, G., Rossi, G. A., Rossi, A., & Bontempelli, M. (2013). TNF- α , IL-4R α and IL-4 polymorphisms in mild to severe asthma from Italian Caucasians. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 26(1), 75–84. <https://doi.org/10.1177/039463201302600107>

Ross, O. A., Curran, M. D., Meenagh, A., Williams, F., Barnett, Y. A., Middleton, D., & Rea, I. M. (2003). Study of age-association with cytokine gene polymorphisms in an aged Irish population. *Mechanisms of Ageing and Development*, 124(2), 199–206. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(02\)00132-X](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(02)00132-X)

Saba, N., Yusuf, O., Rehman, S., Munir, S., Bashir, N., Mansoor, A., & Raja, G. K. (2015). Association of tumor necrosis factor alpha 308 G/A polymorphism with Asthma in Pakistani population. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 14(3), 287–291.

Savenije, O. E., Mahachie John, J. M., Granell, R., Kerkhof, M., Dijk, F. N., De Jongste, J. C., Smit, H. A., Brunekreef, B., Postma, D. S., Van Steen, K., Henderson, J., & Koppelman, G. H. (2014). Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(1), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1080>

Références bibliographiques

Settin, A., Zedan, M., Farag, M., Ezz El Regal, M., & Osman, E. (2008). Gene polymorphisms of IL-6-174 G/C and IL-1Ra VNTR in asthmatic children. *Indian Journal of Pediatrics*, 75(10), 1019–1023. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0161-z>

Si Youcef, T., & Zeggane, T. (2016). *Asthme et facteurs de risque: état des lieux* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Shirai, T., Yamaguchi, H., Ito, H., Todd, C. W., & Wallace, R. B. (1985). Cloning and expression in *Escherichia coli* of the gene for human tumour necrosis factor. *Nature*, 313(6005), 803–806. <https://doi.org/10.1038/313803a0>

Shore, S. A., & Johnston, R. A. (2006). Obesity and asthma. *Pharmacology and Therapeutics*, 110(1), 83–102. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.10.002>

Sood, A., Ford, E. S., & Camargo, C. A. (2006). Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*, 61(4), 300–305. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.031468>

Tahina. (2007). Enquête Nationale Santé. *Projet TAHINA*, 21, 20.

Tamiya, T., Kashiwagi, I., Takahashi, R., Yasukawa, H., & Yoshimura, A. (2011). Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways: Regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 980–985. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207464>

Tan, H. L., & Rosenthal, M. (2013). IL-17 in lung disease: Friend or foe? *Thorax*, 68(8), 788–790. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203307>

Tantisira, K. G., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., & Fuhlbrigge, A. L. (2003). Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax*, 58(12), 1036–1041. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.12.1036>

Tantisira, Kelan G., Colvin, R., Tonascia, J., Strunk, R. C., Weiss, S. T., & Fuhlbrigge, A. L. (2008). Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: Sex influences on the natural history. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178(4), 325–331. <https://doi.org/10.1164/rccm.200708-1174OC>

Terry, C. F., Loukaci, V., & Green, F. R. (2000). Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(24), 18138–18144. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000379200>

Tétreault, S., Sorita, E., Ryan, A., & Ledoux, A. (2013). *1 Parties communes à tous les articles.*

Références bibliographiques

Thu, H. L. T., Van, A. N. T., Thanh, H. T., Dieu, T. N. T., & Minh, H. L. T. (2014). Role of cytokines in asthma. *Journal of Functional Ventilation and Pulmonology*, 5(14), 25–32. <https://doi.org/10.12699/jfvp.5.14.2014.25>

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

Urschel, K., & Cicha, I. (2015). TNF- α in the cardiovascular system: From physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 7, 9–25. <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S64894>

Varraso, R., Oryszczyn, M. P., Mathieu, N., Le Moual, N., Boutron-Ruault, M. C., Clavel-Chapelon, F., Romieu, I., & Kauffmann, F. (2012). Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history. *European Respiratory Journal*, 39(1), 67–75. <https://doi.org/10.1183/09031936.00115010>

Vitkovic, L., Konsman, J. P., Bockaert, J., Dantzer, R., Homburger, V., & Jacque, C. (2000). Cytokine signals propagate through the brain. *Molecular Psychiatry*, 5(6), 604–615. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000813>

Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Almazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., ... Murray, C. J. L. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)

Wallaert, B., & Birnbaum, J. (2014). *Le grand livre des allergies*. Editions Eyrolles.

Wang, J. Y., Shyur, S. D., Wang, W. H., Liou, Y. H., Lin, C. G. J., Wu, Y. J., & Wu, L. S. H. (2009). The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 64(7), 1056–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01950.x>

Wang, T., Zhu, M., Liang, B. M., Liang, Z. A., & Ji, Y. L. (2015). Interleukin-17F 7488T/C polymorphism is associated with protection against asthma: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(12), 22270–22277.

Wang, Y., Hu, H., Wu, J., Zhao, X., Zhen, Y., Wang, S., Li, W., Liang, M., Wu, B., & Ma, G. (2016). The IL6R gene polymorphisms are associated with sIL-6R, IgE and lung function in Chinese patients with asthma. *Gene*, 585(1), 51–57.

Références bibliographiques

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.03.026>

Weissenbach, J., Chernajovsky, Y., Zeevi, M., Shulman, L., Soreq, H., Nir, U., Wallach, D., Perricaudet, M., Tiollais, P., & Revel, M. (1980). Two interferon mRNAs in human fibroblasts: In vitro translation and Escherichia coli cloning studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(12 II), 7152–7156. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7152>

Wild, J. S., Sigounas, A., Sur, N., Siddiqui, M. S., Alam, R., Kurimoto, M., & Sur, S. (2000). IFN- γ -Inducing Factor (IL-18) Increases Allergic Sensitization, Serum IgE, Th2 Cytokines, and Airway Eosinophilia in a Mouse Model of Allergic Asthma. *The Journal of Immunology*, 164(5), 2701–2710. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2701>

Wlasiuk, G., & Vercelli, D. (2012). The farm effect, or: When, what and how a farming environment protects from asthma and allergic disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 12(5), 461–466. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328357a3bc>

Wood, A. M., Simmonds, M. J., Bayley, D. L., Newby, P. R., Gough, S. C., & Stockley, R. A. (2008). The TNF α gene relates to clinical phenotype in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Research*, 9, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-52>

Wright, R. J., & Subramanian, S. V. (2007). Advancing a multilevel framework for epidemiologic research on asthma disparities. *Chest*, 132(5 SUPPL.), 757S-769S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1904>

Wu, X., Zeng, Z., Chen, B., Yu, J., Xue, L., Hao, Y., Chen, M., Sung, J. J. Y., & Hu, P. (2010). Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer. *International Journal of Cancer*, 127(1), 86–92. <https://doi.org/10.1002/ijc.25027>

Xiaomin, L., Fenglin, C., Jianmin, H., Yuzhi, S., Binsheng, G., & Yingmei, Z. (2008). Correlation between genetic polymorphism of cytokine genes, plasma protein levels and bronchial asthma in the Han people in northern China. *Journal of Asthma*, 45(7), 583–589. <https://doi.org/10.1080/02770900802032925>

Yan, N., Yu, Y. L., Yang, J., Qin, Q., Zhu, Y. F., Wang, X., Song, R. H., & Zhang, J. A. (2012). Association of interleukin-17A and -17F gene single-nucleotide polymorphisms with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*, 45(7), 533–539. <https://doi.org/10.3109/08916934.2012.702814>

Yang, G., Chen, J., Xu, F., Bao, Z., Yao, Y., & Zhou, J. (2014). Association between tumor necrosis factor- α rs1800629 polymorphism and risk of asthma: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099962>

Références bibliographiques

Yang, Y. H., Liu, Y. Q., Zhang, L., Li, H., Li, X. Bin, Ouyang, Q., & Zhu, G. Y. (2015). Genetic polymorphisms of the TNF- α -308G/A are associated with metabolic syndrome in asthmatic patients from Hebei province, China. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10), 13739–13746.

Yao, Z., Fanslow, W. C., Seldin, M. F., Rousseau, A. M., Painter, S. L., Comeau, M. R., Cohen, J. I., & Spriggs, M. K. (1995). Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*, 3(6), 811–821. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90070-5](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90070-5)

Yasukawa, K., Hirano, T., Watanabe, Y., Muratani, K., Matsuda, T., Nakai, S., & Kishimoto, T. (1987). Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *The EMBO Journal*, 6(10), 2939–2945. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1987.tb02598.x>

Yu, G. I., Ha, E., Park, S. H., Park, J. H., Jang, H. S., Bae, J. H., Chung, I. S., Shin, D. H., & Song, D. K. (2011). Association of tumor necrosis factor- α (TNF- α) promoter polymorphisms with overweight/obesity in a Korean population. *Inflammation Research*, 60(12), 1099–1105. <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0372-z>

Yu, Z., Chen, C., & Ma, Y. (2018). Correlations of IL6R gene polymorphism with pediatric asthma susceptibility. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 11(2), 1331–1336.

Zhai, C., Li, S., Feng, W., Shi, W., Wang, J., Wang, Q., Chai, L., Zhang, Q., Yan, X., & Li, M. (2018). Association of interleukin-17a rs2275913 gene polymorphism and asthma risk: A meta-analysis. *Archives of Medical Science*, 14(6), 1204–1211. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73345>

Zhang, C., Wu, Z., Zhao, G., Wang, F., & Fang, Y. (2016). Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder. *Scientific Reports*, 6(July), 1–6. <https://doi.org/10.1038/srep31264>

Zhang, Y., Zhang, J., Tian, C., Xiao, Y., He, C., Li, X., Bogati, A., Huang, J., & Fan, H. (2011). The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: An update by meta-analysis. *Journal of Clinical Immunology*, 31(2), 174–185. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9477-3>

Zhu, F., Zhao, H., Tian, X., & Meng, X. (2014). Association between tumor necrosis factor- α rs1800629 polymorphism and risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Tumor Biology*, 35(3), 1799–1803. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1240-y>

Zhu, M., Wang, T., Chen, R., Wang, C., Liu, S., & Ji, Y. (2016). Association between interleukin-17a gene polymorphisms and asthma risk: A meta-analysis. *Asian*

Références bibliographiques

Pacific Journal of Allergy and Immunology, 34(2), 115–123.
<https://doi.org/10.12932/AP0680.34.2.2016>

ANNEXE

ANNEXE A

Grille de cotation accompagnant le GFASA-2013 Tétreault, Sorita, Ryan et Ledoux (2013)

1- Parties Communes à tous les articles

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
Identification de l'article et résumé	Titre	1	2	3			1	2
	Auteurs(S)/affiliation	1	2	3	1		2	3
	Mots-clés	1	2	3	1		2	3
	Résumé	1	2	3	1		2	3
Introduction	Pertinence	1	2	3		1	2	3
	Originalité	1	2	3		1	2	3
	Plan de l'article	1	2	3		1	2	3
	Objectif Question Hypothèse	1	2	3		1	2	3
Recension des écrits, État de l'art	Concepts théoriques/modèle	1	2	3		1	2	3
	Études, résultats récents	1	2	3		1	2	3
	Limites des écrits	1	2	3		1	2	3
	Liens entre les parties	1	2	3		1	2	3
Discussion	Résumé des résultats	1	2	3		1	2	3
	Liens vers d'autres études	1	2	3		1	2	3
	Recommandations	1	2	3		1	2	3
	Limites de l'étude	1	2	3		1	2	3
Conclusion	Retour sur Objectif Question Hypothèse	1	2	3		1	2	3
	Principaux résultats	1	2	3		1	2	3
	Étapes futures	1	2	3		1	2	3
	Retombées potentielles	1	2	3		1	2	3
Références - Bibliographie	Provenance	1	2	3		1	2	3
	Années	1	2	3		1	2	3
	Titre	1	2	3		1	2	3
	Exhaustivité	1	2	3		1	2	3
Cotation	1	2			3			
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées			Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées			
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel							

2. Article sur l'analyse des écrits scientifiques existants

(Scoping review, méta-analyse, méta-synthèse, revue systématique, revue narrative)

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
Méthodologie	Question de recherche	1	2	3			1	2
	Devis méthodologique	1	2	3	1		2	3
	Mode de sélection des écrits	1	2	3	1		2	3
	Méthode d'analyse des textes	1	2	3	1		2	3

Autres :

Résultats	Description des articles choisis	1	2	3		1	2	3
	Description des résultats	1	2	3		1	2	3
	Éléments majeurs	1	2	3		1	2	3
	Tableaux, figures, graphiques	1	2	3		1	2	3

Autres :

Cotation	1	2	3
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées	Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel		

3 - Article portant sur une étude quantitative
(expérimentale, quasi-expérimentale, corrélacionnelle, prédictive...)

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
		1	2	3		1	2	3
Méthodologie	Question / hypothèse	1	2	3		1	2	3
	Devis méthodologique	1	2	3		1	2	3
	Sélection des participants	1	2	3		1	2	3
	Choix des outils de mesure	1	2	3		1	2	3
	Intervention ou programme (si applicable)	1	2	3		1	2	3
	Analyse des données	1	2	3		1	2	3

Autres :

Résultats	Description de l'échantillon	1	2	3		1	2	3
	Description des résultats	1	2	3		1	2	3
	Tableaux, figures, graphiques	1	2	3		1	2	3
	Synthèse résultats	1	2	3		1	2	3

Autres :

Cotation	1	2	3
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées	Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel		

5. Article présentant une opinion, un commentaire, une intervention, ou la description d'un fonctionnement

Mode PQN		Précision			Commentaire	Niveau d'intérêt		
Mise en contexte	Objectif	1	2	3			1	2
	Mise en contexte	1	2	3	1		2	3
	Liens avec l'ergothérapie	1	2	3	1		2	3
	Base de l'analyse	1	2	3	1		2	3

Autres :

Présentation de l'idée, l'opinion, la réflexion, la pratique	Explications, détails	1	2	3		1	2	3
	Exemples d'utilisation	1	2	3		1	2	3
	Synthèse	1	2	3		1	2	3
	Réflexions originales	1	2	3		1	2	3

Autres :

Cotation	1	2	3
	Non documenté Non argumenté Faible qualité des informations Articulation des idées peu claire ou explicite	Documentation partielle Argumentation existante mais sommaire Qualité modérée des informations Articulation incomplète des idées	Bien documenté Bien argumenté Bonne qualité des informations Articulation explicite des idées
Commentaire	Tout commentaire, question, réflexion qu'il vous semble plus particulièrement important de noter pour rappel		

Année universitaire : 2019-2020

Présenté par : SABOUNI Hanine
TALHA Khadidja

La recherche des interleukines et leurs polymorphismes intervenant dans l'inflammation de l'asthme.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master
Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie (PCPP)

Résumé :

Objectif : L'asthme est une maladie chronique hétérogène du système respiratoire qui touche toutes tranches d'âges ; caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. L'objectif de cette étude est d'identifier les interleukines et leurs polymorphismes les plus pertinents dans la pathologie de l'asthme.

Méthode : Il s'agit d'une étude analytique qui porte 96 articles scientifiques récents accessibles en ligne qui ont été publiés entre 2008-2020, rédigés en anglais et réalisés sur plusieurs populations de différentes origines ethniques (Chine, Corée, Iran, Pakistan, Serbie, Finlande, Tunisie, Slovaquie, Egypte, Italie, Inde et l'Arabie Saoudite). Nous les avons analysées en utilisant le guide francophone (GFASAS). Après l'exclusion des études qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion, il en est resté 26 articles sur les interleukines, dont nous avons choisis 3: IL-17, TNF α et l'IL-6, et 42 articles qui exploitent 2 polymorphismes pour chaque interleukine: IL-17 A -197G/A (rs2275913) et IL-17 F 7488 A/G (rs763780), IL-6 -174 G/C (rs1800795) et -597 A/G (rs1800797), TNF α -308 G>A (rs1800629) et -238 G>A (rs361525).

Résultats : Nous avons réalisé des Forest plots pour chaque polymorphisme dont les génotypes comparés sont communs. Pour cela, nous avons utilisé le test Cochrane et l'indice I^2 pour mesurer l'hétérogénéité des études sélectionnées. Les résultats ont montré qu'il y a des études qui ont pu constater une association significative entre le SNP de chaque interleukine et le risque de l'asthme, et d'autres qui n'ont pas abouti à aucune signification sur les fréquences génotypiques et alléliques.

Conclusion : L'achèvement de ce travail nous a permis de renforcer une éventuelle association entre les polymorphismes des 3 interleukines et l'asthme, qui peuvent être considérés comme des marqueurs de prédisposition à l'asthme dans diverses populations dans le monde et mettre en évidence leur rôle dans le développement de la pathologie.

Mots-clefs : Asthme, Interleukines, Polymorphismes, IL-6 -174 G/C (rs1800795), IL-6 597G / A (rs1800797), IL-17 A -197G/A (rs2275913) et IL-17 F 7488 A/G (rs763780), TNF α -308 G>A (rs1800629) et TNF α -238 G>A (rs361525)

Laboratoire de recherche : Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM - Constantine 1).

Président : ROUABAH Leila (Professeur- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : DAHMANI Dahbia Ines (MC-B - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur: DJOUDI Brahim (MC-B - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).