

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option: Immunologie Approfondie
Département: Biologie

Thème

**L'asthme : Revue bibliographique et étude statistique
dans la région d'Annaba.**

Présenté par : - Amri Amal
- Hannache Widad

Devant le jury composé de :

Présidente	: Mme Djebir Soumia	(M.A.A)	Université de Guelma
Examinatrice	: Melle Zidi Sourour	(M.A.A)	Université de Guelma
Encadreur	: Mr. Hemicci Ahmed	(M.A.A)	Université de Guelma

Juin 2016

Remerciements

Tout d'abord nous tenons à exprimer nos gratitudees à " Dieu " qui nous a donné le courage et le pouvoir de mener à bien ce modeste travail.

Nous tenons à remercier vivement les membres de jury pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury et d'examiner ce travail.

Nous remercions chaleureusement notre aimable et respectueux encadreur monsieur Hemici Ahmed, qui a consacré son temps pour nous aider, nous encourager et nous guider pour la réalisation de ce travail.

Nous adressons tous nos profondes gratitudees à nos proches familles et amis qui nous ont fait réunir toutes les conditions convenables pour pouvoir réussir.

Enfin, nos reconnaissances à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à notre formation sans oublier tous le personnel du département de Biologie de l'Université 8 Mai 1945 de Guelma.

Amri Amal

Hannache Widad

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PARTIE I

CHAPITRE I : L'HYPERSENSIBILITÉ

I.1. Définition de l'hypersensibilité	3
I.2. Classification de l'hypersensibilité	3
I.2.1. Hypersensibilité type I	3
I.2.2. Hypersensibilité type II.....	4
I.2.3. Hypersensibilité type III.....	4
I.2.4. Hypersensibilité type IV.....	4
I.3. Etiologie de l'hypersensibilité de type I.....	6
I.3.1. Au niveau du nez	6
I.3.2. Au niveau des yeux.....	6
I.3.3. Au niveau de la peau.....	7
I.3.4. Au niveau des bronches	7
I.4. Les facteurs étiologiques	7
I.4.1. Facteurs prédisposants.....	7
<i>I.4.1.1. Le facteur atopique</i>	<i>7</i>
<i>I.4.1.2. Les facteurs génétiques.....</i>	<i>8</i>
I.4.2. Facteurs favorisants	8
<i>I.4.2.1. Les pneumallergènes</i>	<i>8</i>
<i>I.4.2.2. Les trophallergènes.....</i>	<i>8</i>
<i>I.4.2.3. Les allergènes professionnels.....</i>	<i>9</i>
<i>I.4.2.4. Le tabagisme.....</i>	<i>9</i>
<i>I.4.2.5. La pollution atmosphérique</i>	<i>9</i>
<i>I.4.2.6. Autres facteurs favorisants</i>	<i>10</i>

CHAPITRE II : L'ÉVOLUTION DE L'HYPERSENSIBILITÉ

II.1.1. Étape de sensibilisation.....	13
II.1.2. Étape effectrice	13
II.1.3. Étape tardive	14
II.2. Les effecteurs principaux de l’allergie.....	15
II.2.1. Les immunoglobulines E	15
II.2.2. Les polynucléaires	17
II.2.2.1. Les mastocytes	17
II.2.2.2. Les basophiles.....	18
II.2.2.3. Les éosinophiles.....	18
II.2.3. Les principaux médiateurs et leurs effets biologiques	21
II.3. La physiopathologie de l’asthme.....	21
II.3.1. Définition de l’asthme	21
II.3.2. Types d’asthme	21
II.3.2.1. Asthme allergique.....	21
II.3.2.2. Asthme non allergique.....	23
II.3.3. Caractéristiques de l’asthme	23
II.3.3.1. La réaction inflammatoire locale de la muqueuse bronchique.....	23
II.3.3.2. Les effecteurs de l’inflammation.....	23
II.3.3.2.1. Les cellules T auxiliaires.....	24
II.3.3.2.2. Les macrophages alvéolaires.....	24
II.3.3.3. Modulation de la réaction inflammatoire bronchique par les LCT.....	24
II.4. Manifestation et signes d’asthme.....	25
II.4.1. Les crises d’asthme	25
II.4.2. La sévérité de l’asthme	26
 CHAPITRE III : PRÉVENTION ET DIAGNOSTIC	
III.1. La lutte contre l’asthme.....	28
III.1.1. Facteurs allergiques	28

III.1.2. Facteurs non allergiques	28
III.1.3. Vaccination	28
III.2. Diagnostic de l'asthme.....	30
III.2.1. Tests allergiques cutanés	30
III.2.2. Les tests biologiques.....	32
<i>III.2.2.1. Le radioallergosorbent test</i>	<i>32</i>
<i>III.2.2.2. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.....</i>	<i>33</i>
<i>III.2.2.3. Le test de dégranulation des basophiles humains</i>	<i>34</i>
<i>III.2.2.4. Dénombrement des globules blancs.....</i>	<i>34</i>
<i>III.2.2.5. Dénombrement des basophiles et des éosinophiles.....</i>	<i>35</i>
III.2.3. Les tests de provocation bronchiques	36
 PARTIE II	
ÉTUDE STATISTIQUE : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	37
I. Objectif et choix de la région d'étude	37
I.1. Objectif	37
I.2. Présentation de la région d'étude	37
II. Expression des résultats statistiques des trois années d'étude	38
II.1. Répartition en fonction de l'origine des malades	38
II.2. Répartition saisonnière	41
II.3. Répartition selon l'âge	42
II.4. Répartition selon le sexe	44
CONCLUSION	46
 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
RÉSUMÉS	

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps	ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ADCC	La Cytotoxicité Dépendante des anticorps	Eo	Eosinophile
Ag	Antigène	EPO	Eosinophile peroxydase
AMPc	Adénosine mono phosphate cyclique	Fc	Fragment cristallisable
ATP	Adénosine triphosphate	GB	Globule blanc
Ba	Basophile	GR	Globule rouge
Ca²⁺	Ion de calcium	GM-CSF	Granulocyte macrophage colony Stimulating factor.
CD	Groupe de différenciation	H	heure
CH	Constant Domain from Heavy Chain	HRB	Hyperréactivité bronchique
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire	HS	L'hypersensibilité
CMH	Complexe majeur d'Histocompatibilité	IFNγ	Interféron
CPA	Cellule présentatrice d'antigène	Ig	Immunoglobuline
DEP	Débit expiratoire de pointe	IgE	Immunoglobuline E
DTO	Dérivés toxiques de l'oxygène	IgG	Immunoglobuline G
ECF-A	Facteur chimiotactique des éosinophiles	IgM	Immunoglobuline M
ECP	Protéine cationique des éosinophiles	IL	Interleukine
EDN	Neurotoxine dérivée des éosinophiles	KD	kilo-Dalton
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire	LTB	Leucotriènes B

LTC	Lymphocyte T cytotoxique	PLCγ	Phospholipide C γ
LTh	Lymphocytes T helper	PM	Particulate Matter
MAP-Kinases	Protéine kinase activé par les mitogènes	PN	Polynucléaire
MBP	Protéine basique majeur	RAST	Radioallergosorbent Test
Mc	Mastocyte	RFC	Récepteur pour la partie Fc
MGG	May Green Walde	RGHP	Recensement Général de l'Habitat et de la Population
mm³	millimètre cube	RIA	Radio Immuno Assay
MN	monocyte	SLE	Systemic lupus erythematosus
MP	Microscope photonique	SO₂	Dioxyde de soufre
NCF	Facteur chimiotactique des neutrophiles	TCD₄	Groupe de différenciation 4 des lymphocytes T
NK	Natural killer	TDBH	Test de dégranulation des basophiles humains
NO₂	Le dioxyde d'azote	TGF	Transforming growth factor
O₃	ozone	TNF	Facteur de nécrose tumorale
O.R.L	Oto-rhino-laryngologie	VEMS	Volume expiratoire maximale/seconde
PAF	Facteur d'activation des plaquettes	VH	Variable Domain from Heavy Chain
PGD₂	Prostaglandine D ₂	VRS	Virus respiratoire syncytial
PGE	Prostaglandine	μl	Microlitre
PLA₂	Phospholipide A ₂	μm	Micromètre

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°	Titre du tableau	N° de page
1	Classification de l'hypersensibilité, d'après Gell et Coombs.	5
2	Les caractéristiques générales de la lignée granulocytaire.	20
3	Les principaux médiateurs et leurs effets biologiques.	22
4	Evaluation du degré de la gravité de la crise d'asthme.	26
5	Recommandations à prendre en considération afin d'éviter les effets des Allergènes communs.	29
6	Récapitulation des données statistiques enregistrées pendant trois années successives (2013, 2014, 2015), en fonction de la provenance des malades.	39
7	Répartition saisonnière des malades asthmatiques recensées durant les trois années d'étude.	41
8	Répartition, selon l'âge, des asthmatiques recensés durant les trois années d'étude.	42
9	Répartition, selon le sexe, des asthmatiques recensés durant les trois années d'étude.	44

LISTE DES FIGURES

Figure N°	Titre de figure	N° de page
1	Les différentes formes de l'HS et leurs mécanismes.	5
2	Les réactions de type I au niveau du nez.	11
3	Les réactions de type I au niveau des yeux.	11
4	Les réactions de type I au niveau de la peau.	11
5	Les réactions de type I au niveau des bronches.	11
6	Les différents types d'allergènes alimentaires.	12
7	Facteurs professionnels.	12
8	Troubles respiratoires chez les fumeurs actifs et passifs	12
9	La pollution atmosphérique.	12
10	Mécanisme de la réaction allergique.	16
11	La structure d'un IgE.	16
12	Aspect morphologique des mastocytes.	19
13	Aspect morphologique des basophiles.	19
14	Aspect morphologique des éosinophiles.	19
15	La crise d'asthme au niveau des bronches.	27
16	Les étapes de la méthode de Prick test.	31
17	Les étapes de Patch test.	32
18	Le principe de la méthode RAST.	34
19	Le principe de l'ELISA sandwich.	34
20	Variation du nombre des cas d'asthme recensés en fonction de l'origine des malades durant les années 2013, 2014 et 2015.	40
21	Répartition saisonnière des asthmatiques recensés durant les années 2013, 2014 et 2015.	42
22	Répartition selon l'âge des asthmatiques recensés durant les années 2013, 2014 et 2015.	43
23	Répartition selon le sexe des malades recensés durant les années 2013, 2014 et 2015.	45

Introduction

Le système immunitaire d'un organisme est un ensemble coordonné d'éléments distincts qui permet de discriminer le « soi » du « non soi ». Il s'agit d'un mécanisme de défense contre tous les pathogènes agressifs. Les principaux agents du système immunitaire sont les leucocytes (ou globules blancs) produites par des cellules souches, au sein de la moelle osseuses (**Lydyard et Col., 2002**).

Les réactions excessives du système immunitaire à des antigènes inoffensifs sont appelées soit réaction d'hypersensibilité, soit réaction allergique. Les antigènes de l'environnement qui déclenchent ses réactions sont appelés allergènes et ce sont eux qui induisent l'état d'hypersensibilité. L'allergie peut être respiratoire, cutanées ou digestive en fonction de la voie de contact avec l'allergène (**Parham, 2003**).

L'allergie respiratoire est une réaction inflammatoire au niveau des muqueuses respiratoires, qui favorise les symptômes d'asthme. Cette dernière est une affection pulmonaire chronique (à long terme) qui se caractérise par une obstruction des voies aériennes conduisant à une dyspnée . Dans les cas les plus catastrophiques, elle peut être mortelle.

Le diagnostic de l'asthme est surtout clinique et permet de distinguer plusieurs formes qui peuvent être parfois graves. La réduction de la gravité de cette maladie peut être assurée non seulement par une stratégie médicamenteuse, mais également par des moyens préventifs tels que le dépoussiérage (**Aouacheri et Salem, 1994**).

L'asthme, responsable d'une part importante de l'absentéisme scolaire et professionnel, altère la qualité de vie des patients, quel que soit leur âge. Le coût de l'asthme enfin, élevé, est lui aussi en constante augmentation. Ces statistiques pessimistes ont entraîné la rédaction d'un Consensus International sur la prise en charge de l'asthmatique, puis d'une prise de position de l'OMS, attirant l'attention sur cette affection et proposant des mesures de prévention [1].

La prévalence de l'asthme en Algérie oscille entre 4 et 6% pour les sujets adultes et touche entre 8 à 10% des enfants, selon les statistiques révélées lors des différentes manifestations; ainsi il devient un problème de santé publique. Sa fréquence augmente régulièrement partout dans le monde et on considère qu'elle s'est accrue d'environ 50 % depuis 10 ans. Les raisons de cette augmentation tiennent vraisemblablement à des

interactions multiples entre allergènes et polluants, domestiques (tabagisme passif) ou atmosphériques (pollution automobile particulièrement) [1].

La Wilaya d'Annaba, de par sa vocation industrielle et son statut de capitale de l'acier, elle est classée parmi les régions les plus polluées, dans laquelle l'asthme a constitué, ces dix dernières années, le motif de consultation le plus fréquent parmi les affections respiratoires. Cette situation nous a motivés pour choisir cette zone pour notre étude épidémiologique qui vise l'évaluation de l'incidence de l'asthme dans diverses localités et agglomérations situées au voisinage d'un réseau d'unités et d'entreprises industrielles qui sont derrière un grand nombre de cas d'asthmes sévères enregistrés au cours de cette décennie.

L'objectif de notre travail est d'expliquer, à travers le premier chapitre, certains points concernant l'étiologie de l'hypersensibilité. Dans un deuxième chapitre, nous avons présenté la pathogenèse de l'hypersensibilité et le développement de l'allergie respiratoire en asthme. Dans le troisième chapitre, il nous paraît intéressant de donner quelques détails sur les aspects nécessaires à la lutte, la prévention de l'asthme et les moyens de diagnostic actuellement employés. A la fin de notre étude nous avons réalisé une étude statistique dans le but de mesurer l'ampleur et la répartition de l'asthme dans cette région, en tenant compte de différents paramètres : la provenance des malades, la variation saisonnière, l'âge et le sexe des asthmatiques recensés.

I. L'hypersensibilité :

I.1. Définition de l'hypersensibilité:

L'hypersensibilité est une réponse immunitaire démesurée ou inappropriée. Dans certains cas, c'est une réaction contre des antigènes inoffensifs, mais une fois apparait dans un organisme sensibilisé, elle provoque des réactions locales et/ou générales nocives appelées maladies allergiques (**Athmani et Zoubeidi, 1994**). Des exemples typiques d'hypersensibilités comprennent la sensibilité de contact, les réponses humorales contre les antigènes du soi, et les dépôts de complexes immuns dans les reins, les articulations et la peau. Cependant, les formes les plus communes d'hypersensibilités sont les réponses allergiques caractérisées par les réactions cutanées à un antigène donné sous forme de papules et déclenchées par des anticorps IgE liés aux mastocytes (**Roitt et Col., 2001**).

Il existe toujours deux phases dans les phénomènes d'hypersensibilité :

- Lors du premier contact avec l'antigène, la phase de sensibilisation consiste à générer les effecteurs de l'immunité ; elle est asymptomatique.
- Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réaction d'hypersensibilité se manifeste; elle est basée sur l'action des effecteurs, c'est la phase effectrice (**Espinosa et Chillet, 2006**).

I. 2. Classification de l'hypersensibilité :

En 1963, Coombs et Gell ont classé les réactions d'hypersensibilité en quatre types, en se basant sur les symptômes des différentes manifestations allergiques et immunitaires connus à l'époque. Cependant, certains syndromes s'intègrent difficilement dans cette classification, et seuls les termes type I et type IV sont utilisés de manière courante (**Fig. 1**).

I.2.1. Hypersensibilité de type I :

C'est la réaction d'hypersensibilité immédiate, également appelée allergie ou atopie. Elle est caractérisée par une réaction allergique survenant immédiatement au niveau des muscles lisses et des vaisseaux, cette réaction est déclenchées par des mastocytes sensibilisés par la fixation des IgE , et souvent suivie d'une inflammation qui survient chez des personnes lors de la rencontre avec des antigènes étrangers particuliers auxquels ils ont été exposés précédemment (**Abbas et Lichtman, 2009**). Les syndromes qui sont associés à

l'hypersensibilité de type I comprennent le rhume de foins, l'asthme, l'allergie à la nourriture dépendant des anticorps, la dermatite atopique et l'anaphylaxie (**Roitt et Col., 2001**).

I.2.2. Hypersensibilité de type II :

Appelée aussi hypersensibilité cytotoxique. Elle survient lorsque les anticorps, soit d'isotype IgM ou IgG, sont produits contre des antigènes de surface présents sur les cellules ou les tissus du corps. Ces anticorps peuvent déclencher des réactions cytotoxiques, soit par activation du complément (par ex. anémie hémolytique auto-immune) ou en facilitant la liaison des cellules NK "(Natural Killer)", ce qui aboutit à une lyse cellulaire ou tissulaire (**Bach et Chatenoud, 2002**).

I.2.3. Hypersensibilité de type III :

Appelée également maladie à complexes immuns car elle survient lorsque des complexes immuns se forment en excès dans la circulation à chaque fois qu'un anticorps rencontre ses antigènes spécifiques. Ces complexes immuns peuvent en général être éliminés par les cellules du système phagocytaire mononucléaire. Parfois, les complexes peuvent persister et finir par se déposer dans différents tissus et organes ; ces dépôts entraînent des lésions dues à l'activation du complément et la mise en jeu de cellules effectrices (**Bach et Chatenoud, 2002**). Les maladies classiques dans lesquelles on pense que les complexes immuns interviendraient sont le lupus érythémateux disséminé (SLE) et la maladie sérique (**Roitt et Col., 2001**).

I.2.4. Hypersensibilité de type IV :

C'est l'hypersensibilité à médiation cellulaire ou retardée. Elle désigne un ensemble de réactions qui prennent plus de temps pour se développer et qui mettent en jeu des réactions à médiation cellulaires plutôt que des anticorps. Elle est prise comme modèle des réponses inflammatoires locales des cellules T vis-à-vis d'antigènes exogènes ou endogènes. Au cours de cette réaction, la stimulation de cellules T effectrices, spécifiques d'un antigène, induit l'activation des macrophages et conduisent à une inflammation localisée et un œdème tissulaire (**Male et Col., 2007**). Les exemples les plus simples des cellules T déclenchant des réponses indésirables sont l'eczéma de contact et le rejet des greffes (**Roitt et Col., 2001**).

À la différence des autres formes d'hypersensibilité, les réactions de type IV ne peuvent être transmises d'un animal à un autre par le sérum mais bien par les lymphocytes T,

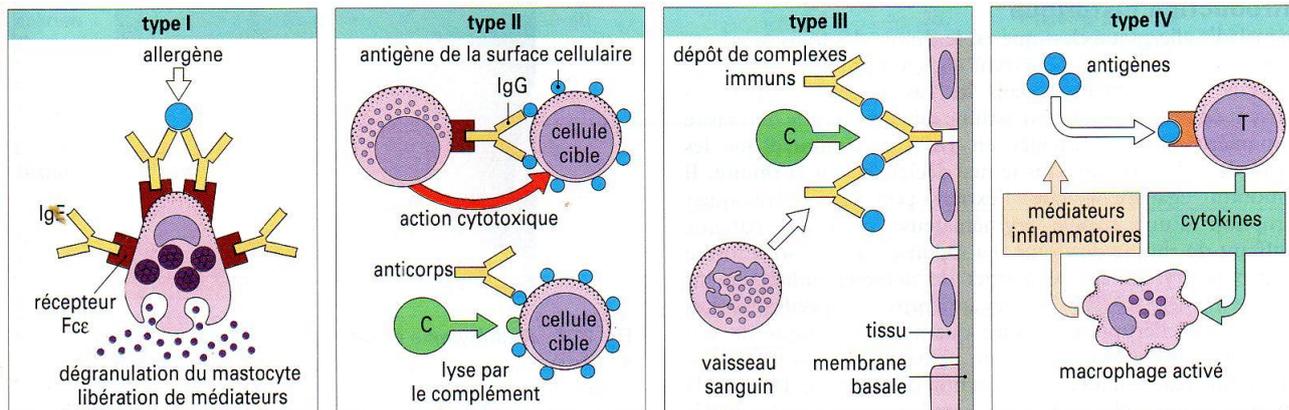


Figure 1: Les différentes formes d’hypersensibilité et leurs mécanismes (Roitt *et Col.*, 2001).

Tableau 1 : Classification de l’hypersensibilité, d’après Gell et Coombs (Espinosa *et Chillet*, 2006).

HS	Effecteur	Mécanisme	Dommages tissulaire	Fonction initiale détournée
HS type I ou immédiate (0à4h).	IgE.	Activation des mastocytes, éosinophiles et basophiles.	Inflammation, œdème, broncho constriction, dégradation de la matrice extracellulaire, urticaire.	Lutte contre les parasites eucaryotes notamment pluricellulaire (ex : vers).
HS type II cytotoxique (4à8h).	IgG IgM	Cytotoxicité dépendante des Ac (ADCC), activation du complément.	Lyse de cellule ou tissus particuliers.	Lutte contre des microorganismes extracellulaires par activation du complément et opsonisation.
HS type III complexe immun (8à12h).	IgG IgM	Dépôts de complexes immuns, action des neutrophiles.	Arthrites, glomérulonéphrites.	Neutralisation des particules virales et des antigènes microbiens solubles (ex : toxine).
HS type IV ou retardée (12à48h).	LTh1.	Activation de l’immunité adaptative à médiation cellulaire (LTh1, LTc, Macrophage).	Inflammation, destruction de cellule ou tissus.	Réponse contre des pathogènes intracellulaires (motifs moléculaires associés aux pathogènes de type I).

Particulièrement les cellules TH1 chez les souris (**Roitt et Col., 2001**). En plus, des différences majeures peuvent être distinguées dans les caractéristiques et les mécanismes des quatre types d'hypersensibilité (**Tableau 1**).

I.3. Etiologie de l'hypersensibilité de type I :

Le type I ou l'HS immédiate est à la base de la grande majorité des symptômes présentés par les malades souffrant d'allergie tels que le rhume des foins et l'Asthme. Cette réaction peut survenir dans les minutes qui suivent la rencontre des substances étrangères qui sont répandues dans l'environnement, par exemple les pollens des plantes, les poils d'animaux ou les acariens de la poussière de maison (**Male, 2005**). Lorsque ces particules antigéniques pénètrent dans l'organisme, le plus souvent par inhalation, elles induisent la production d'anticorps de type IgE. Ces anticorps se fixent spécifiquement à un récepteur de haute affinité (récepteur Fc ϵ RI) des mastocytes et des basophiles, les seules cellules qui contiennent l'histamine. L'exposition ultérieure au même antigène aboutira à la dégranulation des polynucléaires à la libération rapide d'histamine, et à la libération plus progressive d'autres médiateurs comprenant les leucotriènes et les cytokines. Chez les individus non allergiques, cette réponse humorale est très faible et conduit à la production des IgG (**Espinosa et Chillet, 2006 ; Parham, 2003**).

Les réactions de type I peuvent avoir des effets de gravité variables dans différentes zones du corps : le plus souvent dans le nez, les yeux, les bronches, et ce indépendamment ou associé, et sur la peau.

I.3.1. Au niveau du nez :

Les symptômes se manifestent par une simple rhinite (nez qui coule, nez bouché, éternuements). La rhinite allergique peut alors troubler la vie quotidienne jusqu'à altérer la qualité du sommeil et perturber les activités. Sont souvent associées à la rhinite, des manifestations telles que la conjonctivite, la toux et l'asthme [2] (**Fig. 2**).

I.3.2. Au niveau des yeux :

Des yeux rouges, larmoyants avec des sensations de brûlure et de gêne à la lumière sont les principales manifestations de la conjonctivite allergique. Généralement les deux yeux sont atteints simultanément, contrairement au cas de la conjonctivite bactérienne [2] (**Fig. 3**).

I.3.3. Au niveau de la peau :

Une urticaire associée à un œdème généralement localisée au visage, peut s'étendre de la peau vers les tissus sous-cutanés et les muqueuses. Ce trouble peut être grave s'il s'étend jusqu'à larynx [3] (Fig. 4).

I.3.4. Au niveau des bronches :

L'allergie respiratoire peut devenir une gêne intense quand elle évolue vers la crise d'asthme. L'asthme résulte d'un rétrécissement anormal des bronches sous l'action de l'inflammation. L'allergène une fois atteint les bronches, peut les obstruer et provoquer une hyperréactivité [3] (Fig. 5).

I.4. Les facteurs étiologiques :

Les allergènes sont des corps étrangers qui peuvent désigner un très grand nombre de substances, molécules ou particules plus complexes, plus rarement des haptènes (Rabhi, 1991) [4].

La plupart des allergènes sont des protéines (10 à 40 KD), très hydrosolubles, potentiellement capables d'être reconnus spécifiquement par certains clones de lymphocytes (Espinosa et Chillet, 2006 ; Rabhi, 1991).

Les facteurs de risque intervenants dans le développement de l'asthme sont classés en facteurs prédisposant et facteurs favorisants.

I.4.1. Facteurs prédisposants :

La maladie asthmatique dépend de deux facteurs prédisposant, à caractère héréditaire : le facteur atopique et le facteur génétique [5].

I.4.1.1. Le facteur atopique :

C'est le principal facteur causal de l'asthme. L'atopie est une aptitude anormale chez certains sujets à se sensibiliser par voie muqueuse vis-à-vis d'allergènes de l'environnement, avec production d'IgE spécifique [6] [7]. L'association asthme-atopie est très pertinente chez l'enfant mais beaucoup moins fréquente chez l'adulte ; on parle alors d'asthme intrinsèque [5].

I.4.1.2. Les facteurs génétiques :

Ils correspondent au patrimoine génétique, à l'hyperréactivité bronchique (HRB) et à l'allergie respiratoire.

Le phénotype asthme est fortement associé aux régions chromosomiques 5q31.1-q33.1, qui codent pour des nombreuses cytokines impliquées étroitement dans la physiopathologie de l'inflammation bronchique asthmatique [5].

La génétique est un élément essentiel de la maladie asthmatique de l'enfant. Ainsi, considérant que le risque allergique moyen d'un enfant pris au hasard dans une population est de 20%, celui d'un enfant ayant un parent allergique sera de 40 – 45% et celui d'un enfant né de parents tous deux allergiques approchera les 80 – 90% [6].

I.4.2. Facteurs favorisants :

Ce sont des facteurs qui facilitent le déclenchement d'une crise d'asthme et peuvent être comme suivant:

I.4.2.1. Les pneumallergènes :

Ce sont des allergènes présents dans l'air et qui, inhalés en quantités minimes, sont capables de sensibiliser les sujets et de déclencher les symptômes allergiques au niveau des muqueuses respiratoires [6].

Les principaux allergènes pouvant produire des symptômes asthmatiques sont saisonniers (les pollens d'arbres, les graminées ou foin, herbe à poux, certains levures ou moisissures saisonnières, etc.) ou permanents comme les acariens, pellicules d'animaux à poils, mite de poussière, moisissure, etc. (**Fig. 6**). De ce fait, le contact des acariens avec les nourrissons dans leurs premières années de vie conditionne la survenue ultérieure des symptômes asthmatiques (**Aouacheri et Salem, 1994**) [8].

I.4.2.2. Les trophallergènes :

Ce sont des allergènes contenus dans les aliments et les boissons, qui sont capables de déclencher une réaction immunitaire [9].

La plupart des asthmes allergiques alimentaires s'observent chez des sujets jeunes sensibilisés au lait de vache, à l'œuf ou aux arachides. La fréquence des allergies alimentaires

diminue avec l'âge mais exceptionnellement chez l'adulte. Cependant, les aliments sont considérés comme étant des causes directes d'aggravation de l'asthme chez les personnes âgées [10]. A signaler de même pour les sulfites présents dans le vin, ou dans certains aliments en tant que conservateurs : 4 à 8 % des asthmatiques seraient sensibilisés aux sulfites (Lavergne, 2001) (Fig. 6).

I.4.2.3. Les allergènes professionnels :

Plus de 250 substances utilisées dans des multiples secteurs industriels ont été incriminées comme étant possiblement à l'origine de la survenue de l'aggravation d'une pathologie asthmatique. Cette dernière peut résulter de l'utilisation ou de la simple exposition pendant le travail aux produits variés: sels de métaux (platine, chrome), poussières de bois ou végétales (grains de café verts), agents pharmaceutiques (antibiotiques, notamment), produits chimiques industriels et matières plastiques (isocyanates, éthylènediamine, etc.) (Harrison, 1994) [10] (Fig. 7).

I.4.2.4. Le tabagisme :

Plus de 20% des asthmatiques sont fumeurs, alors que le tabac aggrave l'inflammation des poumons et accélère l'évolution vers l'insuffisance respiratoire comme le cas d'emphysème (dilatation excessive et permanente des alvéoles pulmonaires, avec rupture de leur croissance). Le tabagisme est en fait un des facteurs d'aggravation supplémentaire de l'asthme et peut entraîner des répercussions sur la vie quotidienne plus importante que chez les non-fumeurs [11] [12].

Le tabagisme actif est responsable d'une augmentation des IgE sériques et le tabagisme passif accroît l'incidence et la sévérité de l'asthme chez les enfants exposés [6] [11] (Fig. 8).

I.4.2.5. La pollution atmosphérique:

La pollution est habituellement liée aux conditions climatiques qui favorisent la concentration des polluants atmosphériques des antigènes. Ces situations se produisent plus volontiers dans les zones urbaines très peuplées ou fortement industrialisées (Harrison, 1994), les usines d'incinération des déchets ménagers et industriels, et surtout à cause du trafic automobile [6]. En effet, les véhicules à moteurs rejettent des oxydes de carbone, de

souffre et d'azote qui se transforment au contact de l'air en acide nitrique (**Aouacheri et Salem, 1994**).

Ces circonstances sont capables, non seulement de créer une manifestation respiratoire pouvant toucher toute la population, mais aussi d'accentuer la symptomatologie des patients atteints d'asthme ou d'autres affections respiratoires (**Harrison, 1994**) (**Fig. 9**).

1.4.2.6. Autres facteurs favorisants :

Les infections respiratoires, surtout virales (VRS chez le nourrisson, para influenza chez l'enfant, la grippe chez l'adulte, etc.) ou bactériennes (chlamydia, mycoplasme, etc.) représentent l'un des facteurs déclenchant l'asthme aiguë (**Harrison, 1994 ; Lavergne, 2001**).

De même, les troubles psychologiques tels que le stress et l'angoisse sont relativement fréquents dans l'asthme de l'adulte ou de l'enfant. Ils participent à l'induction ou l'entretien de toute crise aiguë qui n'est pas connue. Cette crise varie probablement d'un patient à l'autre et chez le même patient, d'une crise à l'autre (**Harrison, 1994 ; Bousquet et Col., 1993**).

Enfin, le reflux gastro-œsophagien est défini comme un passage alimentaire ou liquidien par fausse route au niveau des bronches, il est également source de bronchospasme. C'est en tout cas un facteur aggravant à rechercher systématiquement dans l'asthme, car il peut être rencontré chez un à deux tiers des asthmatiques (**Aouacheri et Salem, 1994 ; Lavergne, 2001**).



Figure 2 : Les réactions de type I au niveau du nez.



Figure 3 : Les réactions de type I au niveau des yeux.



Figure 4 : Les réactions de type I au niveau de la peau.

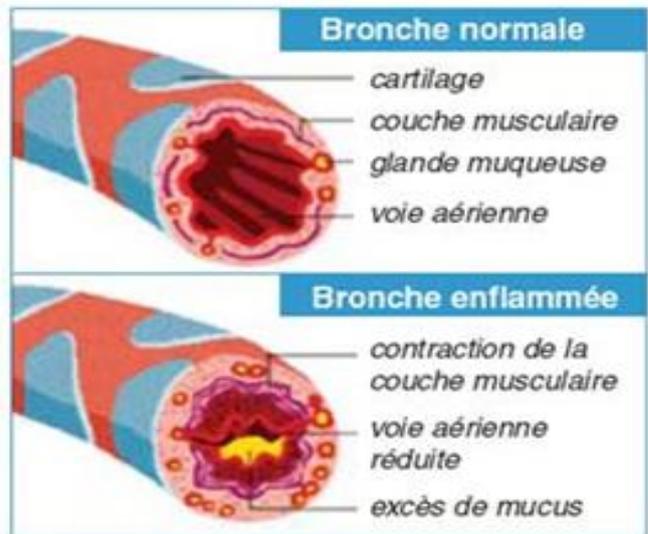


Figure 5 : Les réactions de type I au niveau des bronches.

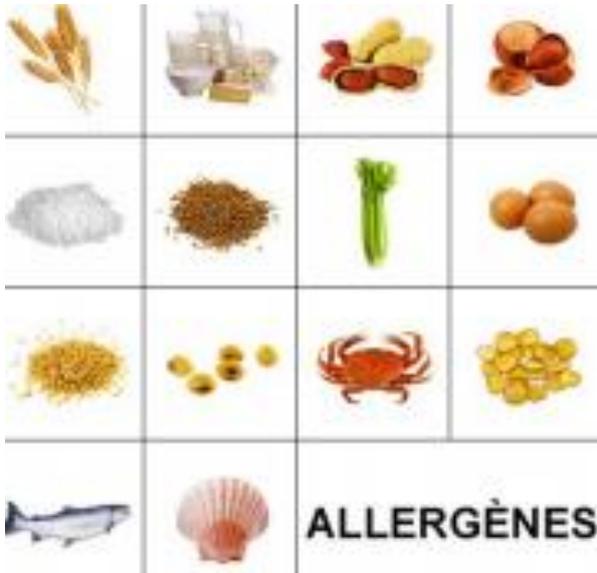


Figure 6 : Les différents types d'allergènes alimentaires.



Figure 7 : Facteurs professionnels.



Figure 8 : Troubles respiratoires chez les fumeurs actifs et passifs.



Figure 9 : La pollution atmosphérique.

II. L'évolution de l'hypersensibilité :

II.1. Pathogénèse de l'hypersensibilité :

L'hypersensibilité de type I se développe en 3 étapes; la sensibilisation, l'activation et l'étape effectrice.

II.1.1. Etape de sensibilisation :

La phase de sensibilisation consiste en une réponse humorale adaptative contre les allergènes. Il existe, au niveau des voies respiratoires, des macrophages qui absorbent l'allergène. Ensuite, ils expriment le fragment à leur surface et transmettent le message antigénique aux lymphocytes T, qui ne peuvent reconnaître l'allergène que s'il est exprimé à la surface du macrophage en association avec les molécules du CMH. L'activation des lymphocytes TCD4 conduit à la mise en place d'une forte sécrétion d'IL4 indispensable pour la croissance et la différenciation des cellules B spécifiques de l'allergène. La différenciation des lymphocytes B dans le centre germinatif se fait avec une commutation des classes vers les IgE. Cette réponse immunitaire contre l'allergène génère, 7 à 15 jours après le contact, des IgE anti-allergène qui diffusent dans tout l'organisme, ainsi que des plasmocytes mémoires spécifiques de l'allergène (**Espinosa et Chillet, 2006 ; Lydyard et Col., 2002**).

L'attachement des molécules d'IgE sur les récepteurs spécifiques de leurs fragments constants (FC) de forte affinité (RFc_εI) des mastocytes, des granulocytes éosinophiles et basophiles, ne modifie pas la physiologie ni le devenir de ces cellules (**Pastoret et Col., 1990**) (**Fig. 10**).

II.1.2. Etape effectrice :

Au cours d'expositions ultérieures au même allergène, ce dernier pénètre au niveau d'une muqueuse où il rencontre des mastocytes et éventuellement des granulocytes éosinophiles tissulaires sensibilisés. La majorité des granulocytes éosinophiles et basophiles circulent dans le sang et peuvent rencontrer les allergènes sanguins ; ils peuvent aussi être recrutés secondairement dans les tissus où les mastocytes se sont activés. Les cellules sensibilisées (mastocytes, granulocytes éosinophiles et basophiles) peuvent alors fixer l'allergène par des anticorps IgE qu'elles portent sur leurs récepteurs RFc_εI. La fixation d'allergènes multivalents assure le pontage des IgE fixées aux RFc_εI, ce qui déclenche l'agrégation et donc l'activation de ces récepteurs et la transduction du signal.

La transduction du signal se déroule en plusieurs étapes :

- La voie de la PLC γ (phospholipide C γ) provoque la libération des ions Ca⁺² dans le cytoplasme et l'activation de la protéine Kinase C, ce qui induit la migration des granules sécrétoires vers la membrane et leurs exocytose. Cette séquence d'évènement et très rapide, la dégranulation se fait dans la minute qui suit la fixation de l'allergène. Le contenu des granules est ainsi immédiatement libéré (histamine, protéase, glycosidase et TNF- α).
- La voie des MAP-Kinases (protéines kinase activée par les mitogènes) active la phospholipase A₂ (PLA₂) qui hydrolyse les phospholipases membranaires pour libérer de l'acide arachidonique. Il y a synthèse et libération des dérivés de l'acide arachidonique.
- L'activation des facteurs de transcription de nombreux gènes dont ceux codant les cytokines IL-4, 9, 13 et TNF- α qui sont synthétisées puis libérées (**Espinosa et Chillet, 2006**) (Fig. 10).

II.1.3. Etape tardive :

Suite à l'inflammation du tissu induite par l'activation des mastocytes, de nombreuses cellules sont recrutées (infiltrat inflammatoire composé de granulocytes basophiles, éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes Th2 et monocytes), par les chimiokines inflammatoires.

Les lymphocytes Th2 coopèrent avec des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) tissulaires : les macrophages et les cellules dendritiques. Ces CPA sécrètent des cytokines de type Th2 (IL-4, 5, 9, 13) favorisant ainsi l'activation des éosinophiles et induisant la différenciation des macrophages de type 2, sécrétant GM-CSF.

Les médiateurs libérés par les mastocytes, les granulocytes éosinophiles et les basophiles stimulent l'expression et l'activité des molécules d'adhésion sur les cellules circulantes du sang et sur les cellules endothéliales vasculaires (**Espinosa et Chillet, 2006 ; Auouacheri et Salem, 1994**).

Les protéines libérées par les granules des éosinophiles sont particulièrement toxiques pour les épithéliums des voies respiratoires (**Male, 2005**).

II.2. Les effecteurs principaux de l'allergie :

II.2.1. Les immunoglobulines E :

Les IgE sont des glycoprotéines de masse moléculaire d'environ 190KD, composées de 4 chaînes : deux chaînes lourdes H (H : pour *Heavy*) et deux chaînes légères L (L : pour *Light*) comportant une proportion importante (12%) d'hydrates de carbone. Chaque chaîne H est liée à une chaîne L par des ponts (S-S) inter-caténaire et par des liaisons non-covalentes (hydrogène, ionique, etc.) aboutissant à des structures secondaires et tertiaires qui déterminent le rôle fonctionnel de l'IgE (**Boumendjel, 2007 ; Rabhi, 1991**). Leur forme sécrétée est monomérique, comparable à celle de l'isotype IgG (**Fig. 11**); la chaîne lourde, de masse moléculaire 72 KD, comportant environ 560 résidus d'acides aminés, a la particularité d'être constituée de cinq domaines : Une région variable VH (pour « *Variable Domain from Heavy Chain* ») et une région constante CH (pour « *Constant Domain from Heavy Chain* ») d'un certain nombre de domaines (de CH1 à CH4) (**Benzair, 2005**). Les domaines variables constituent les sites spécifiques de fixation de l'antigène, alors que les domaines constants ne sont pas impliqués dans la reconnaissance de celui-ci, mais interviennent dans l'activation du système du complément [15]. Ces domaines forment la partie C-terminale de l'IgE et représentent la région de fixation sur un récepteur spécifique.

L'IgE est la dernière des Igs humaines à avoir été identifiée. Elle a été mise en évidence et isolée à partir de sérums d'individus atopiques (allergiques) (**Abbas et Lichtman, 2009 ; Rabhi, 1991**). Sur le plan biologique, les IgE ne fixent pas le complément et ne traversent pas la barrière placentaire. Elles ont cependant la capacité de se fixer sur les tissus de la même espèce, ce qui explique leur rôle dans les manifestations allergiques (**Benzair, 2005**).

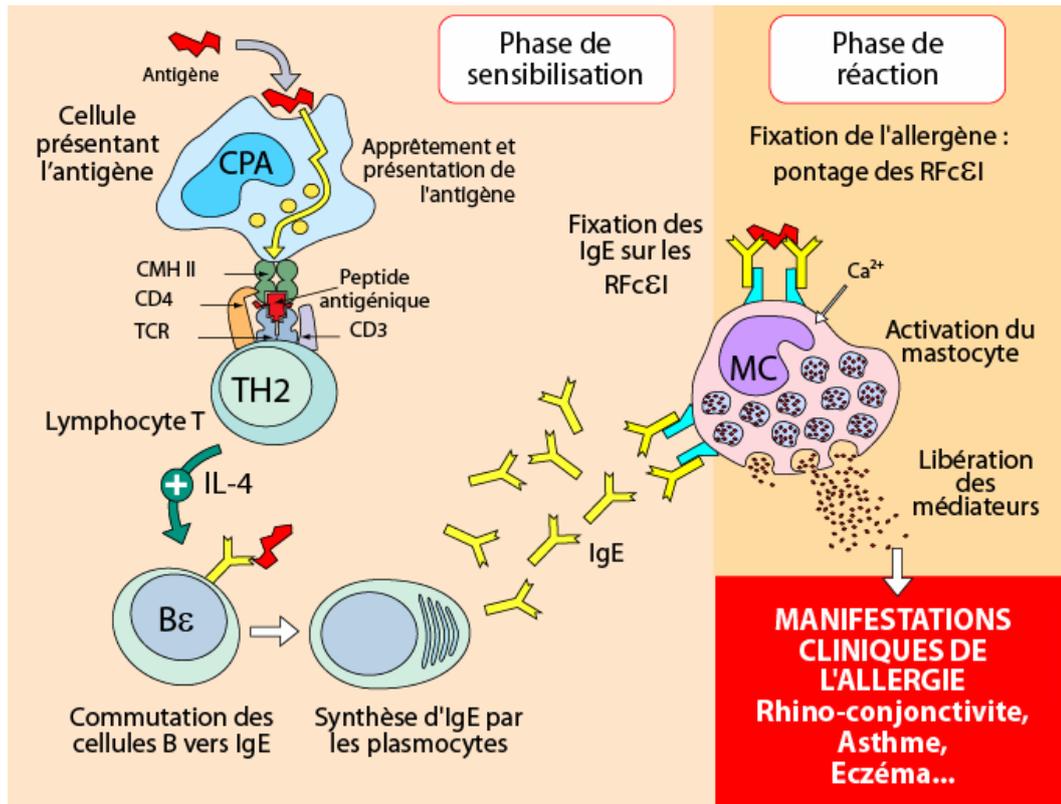


Figure 10: Mécanismes de la réaction allergique.

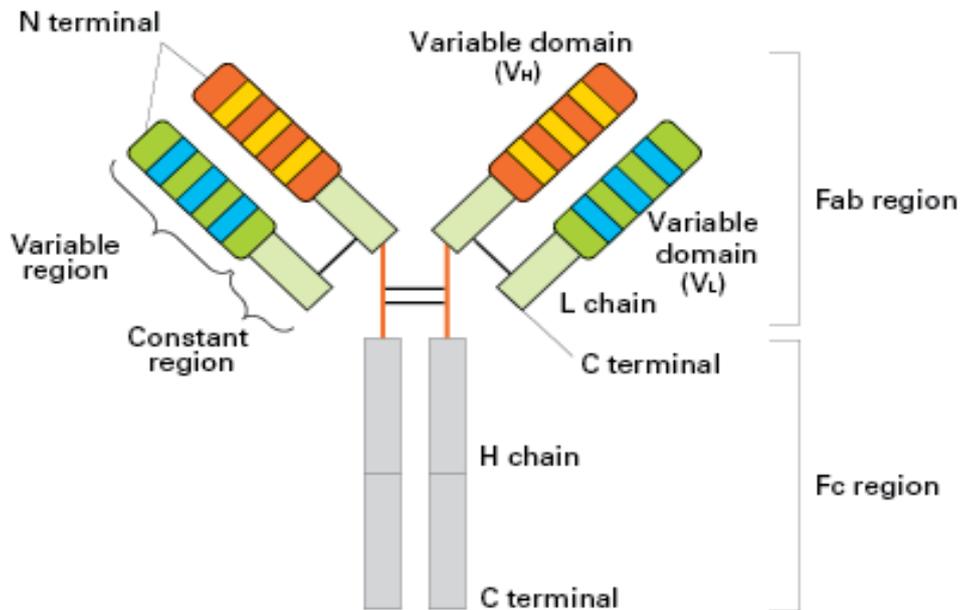


Figure 11 : Structure d'IgE.

II.2.2. Les polynucléaires :

Appelés encore granulocytes car leurs noyaux sont plurilobés. Ces noyaux renferment plusieurs lobes réunis entre eux par des fins ponts nucléaires : cette lobulation est favorable aux mouvements cellulaires. Les polynucléaires sont synthétisés dans la moelle osseuse où ils sont stockés avant de passer dans le sang en se répartissant dans deux secteurs à peu près égaux : le secteur marginal, dans lequel les PN sont collés à l'endothélium vasculaire et remis en circulation en fonction des besoins, et le secteur circulant, dans lequel ils ne séjournent que très peu de temps, leur passage dans les tissus étant continuel [15].

Leurs durée de vie est très courte (36 h.) et ils possèdent des granulations caractéristiques qui permettent de les séparer en mastocytes (Mc), éosinophiles (Eo) et basophiles (Ba) (Guillermou, 2001) (Tableau 2).

II.2.2.1. Les mastocytes :

Ils sont distribués dans tout l'organisme, notamment au niveau des tissus périphériques, ou localisés autour des petits vaisseaux dans la peau et les muqueuses (digestive et respiratoire principalement). Leur nombre est compris entre $(1 \text{ à } 7) \times 10^6 / \text{g}$ des tissus pulmonaires, dont 60% sont situés dans les parois des trachées bronchiques et bronchiolaires (Athmani et Zoubeidi, 1994).

Deux catégories de mastocytes ont été identifiées sur la base de leurs localisations tissulaires, de l'aspect de leurs granules et des médiateurs libérés :

- Les mastocytes muqueux : Contrôlés par des lymphocytes T, ces cellules, présentes dans les muqueuses gastro-intestinales, nasales, bronchiques et dans les alvéoles pulmonaires, sont capables de produire la tryptase, de l'histamine, de la PGD₂.
- Les mastocytes séreux : Ils sont présents dans le derme et dans le tissu conjonctif. Ce type de cellules indépendant des lymphocytes T, produit de la tryptase et de la chymase et, comme médiateurs, de l'histamine, de la PGD₂, de l'héparine-sulfate et de la cathepsine [16] [17].

Les mastocytes sont caractérisés par l'expression du récepteur de haute affinité pour la partie Fc des IgE (FcεRI), des récepteurs de faible affinité qui fixent les complexes immuns à IgG et non des IgG libres, ainsi que des récepteurs pour les anaphylatoxines C3a et C5a (Abbas et Lichtman, 2009).

Ils sont également caractérisés par la présence de nombreux et volumineux granules cytoplasmiques capables d'exocytose en cas d'activation membranaire pour libérer des médiateurs préformés (**Fig. 12**). Les granules intra-cytoplasmiques des mastocytes contiennent des glycaminoglycanes sulfatés combinés à des protéases neutres (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidase) ainsi que de l'héparine portant l'histamine. L'activation des mastocytes induit une augmentation du Ca^{++} intracellulaire, une solubilisation des granules et leur exocytose, avec libération de médiateurs (histamine et héparine), de protéases et des facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles (ECF-A) et pour les neutrophiles (NCF). L'histamine est le médiateur le plus actif, il est responsable de la contraction des muscles lisses (trachée, bronche, bronchioles), de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, du prurit et de l'éternuement (**Abbas et Lichtman, 2009**).

II.2.2.2. Les basophiles :

Décrits pour la première fois en 1879 par Ehrlich, ce sont les plus petits des granulocytes qui peuvent être colorés avec les colorants basiques (**Fig. 13**). Ils se présentent dans la circulation en nombre réduit (<0.2% des leucocytes granulaires) (**Lydyard et Col., 2002**) [18]. Ils proviennent d'un progéniteur spécifique dans la moelle osseuse et assurent leur différenciation par les interleukines IL3 et IL4, avec un temps de maturation d'environ 7 jours. Leur durée de vie, chez le sujet normal, est de l'ordre de 2 à 3 semaines. Il existe cependant, chez les atopiques, une augmentation significative du nombre des polynucléaires basophiles sanguins ($70/\text{mm}^3$ contre $50/\text{mm}^3$ chez les sujets témoins) et de leurs précurseurs (**Athmani et Zoubeidi, 1994**) [19].

Les polynucléaires basophiles sont fonctionnellement proches des mastocytes avec qui partagent les récepteur des IgE de type $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ et RII . Les basophiles ont des récepteurs de forte affinité aux IgE qui sont responsables de leur activation en cas d'allergie. Leur contenu, riche en histamine et d'autres médiateurs, est déversé dans les tissus, sous l'influence d'anticorps IgE sensibilisés par des allergènes spécifiques [19] [20].

II.2.2.3. Les éosinophiles :

Appelés aussi polynucléaires acidophiles. Ce sont des cellules arrondies, et présentent un noyau à deux lobes réunis par un pont chromatinien (**Fig. 14**). Le cytoplasme des éosinophiles est volumineux et contient de nombreuses granulations renfermant des molécules et des protéines spécifiques : MBP (Major Basic Protein) qui est impliquée dans les

lésions bronchiques au cours de l'asthme, ECP (Eosinophil Cationic Protein) libéré après activation via le Fc α R et les Fc δ R, EDN (Eosinophil Derived Neurotoxin), EPO (Eosinophil Peroxydase) libéré après activation via le Fc ϵ RI par des anticorps IgE (**Parham, 2003**).

Les polynucléaires éosinophiles sont également capables de synthétiser plusieurs interleukines (l'IL-1, l'IL-3, l'IL-5, l'IL-6), du TGF β (transforming growth factor beta), du TNF (tumor necrosis factors) et du GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factors) (**Roitt et Col., 2001**).

Les éosinophiles sont capables de phagocyter des complexes immuns à IgG, des Ags recouverts d'IgA ou d'IgE. Ils ont en outre une contre les parasites en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et participent à certaines manifestations allergiques comme l'asthme (**Rabhi, 2001**) [20].

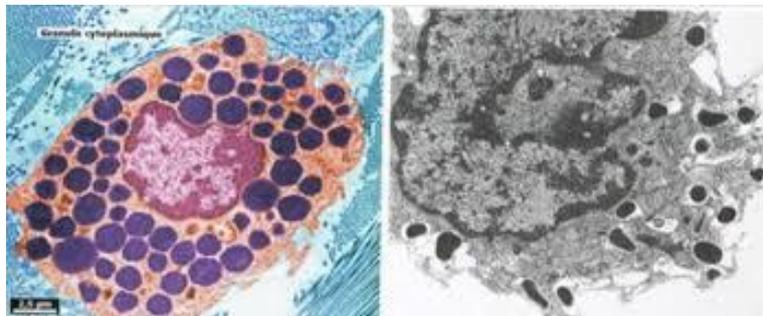


Figure 12 : Aspect morphologique des mastocytes.

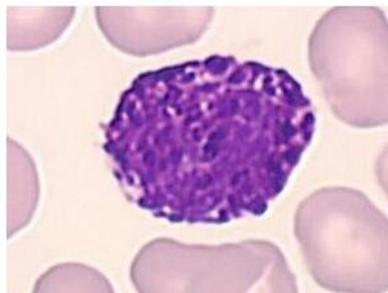
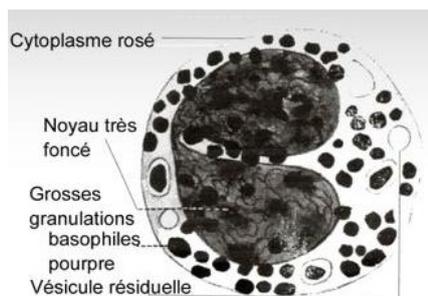


Figure 13 : Aspect morphologique des basophiles.

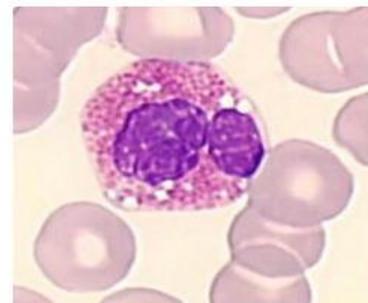


Figure 14 :Aspect morphologique des éosinophiles.

Tableau 2 : Les caractéristiques générales de la lignée granulocytaire (Espinosa et Chillet,2006).

Granulocytes Caractéristiques	Basophiles	Eosinophiles	Mastocytes
	Lignée	Myéloïde.	Myéloïde.
Distribution	Sanguine (env. 75/ μ l).	Sanguine (40 à 300/ μ l) puis tissulaire.	Tissulaire.
Taille	10 à 12 μ m.	10 à 15 μ m.	10 à 20 μ m.
Demi-vie sanguine	5 à 7 h.	12 à 24 h.	1 à 6 mois.
Signes particuliers	Noyau fissuré Nombreux gros granules.	Noyau bilobé Nombreux granules.	Noyau important, très nombreux granules cytoplasmiques.
Marqueurs caractéristiques	RFc ϵ 1 CD 63	RFc ϵ 1 CD 9	RF ϵ 1 tryptase
Rôles principaux	- Réponse inflammatoire allergique. - Immunité anti infectieuse.	- Réponse inflammatoire allergique. - Immunité antiparasitaire.	-Mise en place de la réaction inflammatoire. - Réactions allergiques. - Défenses antimicrobiennes.

II.2.3. Les principaux médiateurs et leurs effets biologiques :

Les médiateurs libérés se subdivisent en deux groupes :

- Le premier groupe contient les médiateurs préformés qui sont synthétisés avant la liaison avec l'antigène et stockés dans les granules, le plus connu est l'histamine.
- Le second groupe comprend les médiateurs néoformés dérivants de l'acide arachidonique, qui sont synthétisés après que les molécules d'allergènes entrent en contact avec les IgE. Ce sont essentiellement des prostaglandines (PGE).

Dans le **tableau n°3** sont récapitulés les principaux médiateurs impliqués dans le processus allergique.

II.3. Physiopathologie de l'asthme :

II.3.1. Définition de l'asthme :

L'asthme est une maladie bronchique dont la définition reste, depuis de nombreuses années, symptomatique et descriptive. Du point de vue clinique, l'asthme est défini comme étant une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, généralement accompagné d'épisodes récidivants d'essoufflement, oppression thoracique, toux et sifflements. Du point de vue physiologique, c'est une obstruction bronchique variable et réversible, qui se produit spontanément ou sous l'effet du traitement bronchodilatateur (**Espinosa et Chillet, 2006**).

L'asthme se caractérise par une association d'un bronchospasme qui touche les muscles lisses et tout l'arbre trachéo-bronchique et d'une inflammation bronchique : œdème pariétal et une hypersécrétion muqueuse, accompagnée souvent d'une desquamation épithéliale à l'origine des bouchons muqueux [14].

II.3.2. Types d'asthme :

L'asthme est une maladie multifactorielle qui peut résulter à la fois de facteurs génétiques et d'agents infectieux (asthme intrinsèque) mais aussi de facteurs environnementaux; l'allergie en est la cause principale (asthme extrinsèque). Tous ces facteurs concourent à des degrés divers au développement d'une réaction inflammatoire [13].

II.3.2.1. Asthme allergique :

L'asthmatique allergique subit les agressions de son environnement. Les allergènes les plus susceptibles de déclencher les crises d'asthme sont les pollens, les poils d'animaux, la poussière, ainsi que certains aliments (contenant notamment des sulfites) et médicaments.

La réaction allergique est un mode de réponse du système immunitaire au contact d'un allergène, réponse d'une telle intensité qu'elle entraîne des effets nocifs. Dans l'asthme allergique, elle se manifeste par une libération de substances chimiques (l'histamine) qui provoquent une inflammation des muqueuses et un rétrécissement important de la lumière bronchique (broncho constriction). La sensibilisation à un ou plusieurs allergènes peut provenir d'une prédisposition génétique [13].

Tableau 3 : Les principaux médiateurs et leurs effets biologiques (*Espinosa et Chillet, 2006*).

Médiateurs	Molécules sécrétoires	Cellules productrices	Effets biologiques
Médiateurs préformés	Histamine	Mc, Ba, Eo	Augmentation de la perméabilité vasculaire (œdème), Vasodilatation, sécrétion de mucus, contraction des muscles lisses.
	Enzymes (protéase).	Mc, Ba, Eo	Dégradations tissulaires.
	Protéine basique.	Eo	Cytotoxique, activation des Ba, Mc.
Médiateurs néoformés	Prostaglandines D ₂	Mc	Vasodilatation, broncho constriction, attraction des granulocytes, agrégation des plaquettes.
	Leucotriènes C4, D4, E4	Mc, Ba, Eo	Broncho constriction, sécrétion du mucus, augmentation de la perméabilité vasculaire (œdème).
	PAF (facteur d'action de plaquette)	Mc, Eo, Neutrophile	Attraction des Eo, Broncho constriction, augmentation de la perméabilité vasculaire (œdème), dégranulation des plaquettes.
	Bradykinine.	-	Hyperalgie, vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire, Broncho constriction.
	DTO (dérivés toxiques de l'oxygène)	Mc	Lésion tissulaires, apoptose.
	NO (monoxyde d'azote.	Mc	Hyperalgie, vasodilatation.
Cytokines	Facteurs d'inflammation : TNF- γ , IL-1, IL-6.	Mc	Action sur l'endothélium pour favoriser le recrutement des leucocytes pour la phase tardive.
	Facteurs d'immuno régulation IL-4, IL-13, IL-3, IL-5, GM-CSF, IL-9.	Mc, Ba, Eo. Mc, Eo. Mc	Réponse Th2, commutation de classe vers IgE, renforcement de l'activation et de la production des Ba, Eo, Mc, différenciation terminale des Eo.
	Chimiokines	Mc, Eo.	Recrutement et l'activation des cellules de la réaction immunitaire.
Neuromédia teurs	Substance P, Peptide vaso intestinale actif	Neurones sensitifs.	Activation des Mc, Vasodilatation.

II.3.2.2. L'asthme non allergique :

L'asthme intrinsèque est un asthme qui n'est pas d'origine allergique, c'est-à-dire qu'on ne retrouve aucune allergie susceptible d'expliquer les symptômes. On pense qu'environ 10 à 40% des asthmes sont intrinsèques.

Les symptômes sont les mêmes que dans l'asthme allergique : dyspnée sifflante, toux, oppression dans la poitrine [14].

II.3.3. Caractéristiques de l'asthme :

II.3.3.1. La réaction inflammatoire locale de la muqueuse bronchique:

L'inflammation est le support essentiel de l'asthme quelle qu'en soit l'étiologie, allergique ou non allergique (**Aouacheri et Salem, 1994**).

Les muqueuses sont plus fragiles que la peau, elles séparent le milieu intérieur de l'extérieur par un simple épithélium protégé par le mucus. La surface de la muqueuse héberge le plus grand complexe immunitaire humorale actif de l'organisme.

Les muqueuses sont particulièrement exposées aux microorganismes et sont leurs principaux moyens d'entrée. De manière stratégique, elles sont l'objet d'une surveillance toute particulière de la part du système immunitaire (**Espinosa et Chillet, 2006**).

L'étude des biopsies bronchiques démontre qu'au niveau de la muqueuse altérée, on observe :

- ✓ Une perte de la ciliature bronchique.
- ✓ Une destruction irrégulière de la couche épithéliale.
- ✓ Une présence importante d'éosinophiles et des lymphocytes activés au niveau du chorion de la sous muqueuse et également un épaissement de la membrane basale dû à un dépôt de collagène responsable de l'activation des myofibroblastes bronchiques (**Aouacheri et Salem, 1994**).

II.3.3.2. Les effecteurs de l'inflammation :

Outre les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles et basophiles, il existe de nombreuses cellules immunitaires qui sont impliquées dans la réaction inflammatoire :

II.3.3.2.1. Les cellules T auxiliaires:

Les cellules TCD4 peuvent se différencier par au moins deux voies pour devenir des cellules T inflammatoires :

Des cellules Th1 qui sont produites dans le cas où le microenvironnement est riche en IL-12 (produite par les monocytes et les macrophages activés) et en IFN γ (produite par les cellules NK sous l'influence de l'IL-12 et du TNF α). Les Th1 provoquent l'activation des macrophages, leur permettant de détruire les pathogènes internalisés.

Des cellules Th2 qui sont produites en cas de concentration optimale en IL-4 (produite par les mastocytes et les lymphocytes B à IgE). Les Th2 aident les cellules B à se diviser, à se différencier et à produire des anticorps (**Tableau 4**).

La majorité des cellules Th sont des CD4⁺. Celles-ci reconnaissent l'antigène présent à la surface des cellules présentatrices de l'antigène en association avec les molécules de classe II codées par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (**Male, 2005 ; Rabhi, 2001**).

II.3.3.2.2. Les macrophages alvéolaires :

Les macrophages alvéolaires situés à la surface de tout l'arbre aérien, constituent une interface entre les branches et les alvéoles (**Scheinmann et DeBlic, 1995**).

Comme fonction principale, les macrophages alvéolaires phagocytent les particules ou les substances solubles étrangères atteignant l'alvéole. Leur activation peut être non spécifique aux IgE dépendantes grâce à leur récepteur de faible affinité Fc3RII. Cette activation dont le degré est corrélé à la sévérité de l'asthme, se traduit par une libération de LTB4, de PAF-acéther, de thromboxanes et de cytokines IL-1, TNF α , Le GM-CSF qui active les éosinophiles attirés dans les voies aériennes et qui peut être libéré plus facilement par les macrophages d'asthmatiques que par ceux des sujets sains. En revanche, les macrophages alvéolaires des asthmatiques accusent une nette diminution de leur réponse aux facteurs stimulants la synthèse d'AMPc et ceci d'autant plus que l'asthme est plus sévère (**Aouacheri et Salem, 1994 ; Scheinmann et DeBlic, 1995**).

II.3.3.3. Modulation de la réaction inflammatoire bronchique par les LCT :

Les deux types des cellules T auxiliaires participent au développement des cellules cytotoxiques (LTC). Ces dernières sont capables de détruire les cellules cibles infectées par

des virus, ou des cellules allo-géniques. La majorité des LTC sont des CD8⁺ reconnaissant l'Ag associé avec des molécules de CMH de classe I à la surface de la cellule cible. Des sous populations de cellules cytotoxiques (LTC1, LTC2) se différencient selon les types de cytokines qu'elles produisent (**Male, 2005**).

Les LTC et leurs médiateurs solubles sont impliqués dans la régulation de la production d'IgE, mais ils peuvent également intervenir dans la réaction inflammatoire locale. Chez le cobaye, un travail expérimental récent a démontré qu'au cours de la réaction tardive inflammatoire, il y a une accumulation accrue de LTC dans la paroi bronchique, s'accompagnant d'un accroissement des résistances (**Aouacheri et Salem, 1994**).

II.4. Manifestation et signes d'asthme :

II.4.1. Les crises d'asthme :

Les bronches sont les conduits dans lesquels l'air circule pour arriver aux poumons. Chez une personne asthmatique, la paroi interne des bronches (muqueuse bronchique) est habituellement irritée. Cette inflammation permanente rend les bronches très sensibles et elles réagissent de façon excessive.

En présence de certains facteurs, la muqueuse produit une grande quantité de mucus (substance qui protège les bronches) et les muscles qui entourent les bronches se contractent. Les bronches et leurs ramifications se rétrécissent et le passage de l'air devient de plus en plus difficile, surtout lors de l'expiration : c'est la crise d'asthme (**Fig. 15**) (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Evaluation du degré de la gravité de la crise d'asthme (Aidaoui et Col., 1997).

Degré de la crise Paramètres	Bénigne	Modérée	Sévère	Arrêt respiratoire
Position du malade	Allongé	Assis	Penché en avant	
Parole	Facile	Entrecoupée	Monosyllabe	Ne peut pas parler
Cyanose	-	-	+	++
Fréquence respiratoire	25	25-30	>30/mn	
Sifflements	Modérés	Forts	Très faibles	Absents
Rythme cardiaque	< 120	120	>120	Bradycardie
La mesure du Débit expiratoire de pointe	80%	50-70%	< 50%	Impossible à mesurer

II.4.2. La sévérité de l'asthme :

La sévérité de l'asthme est très différente d'une personne à une autre. On définit quatre stades d'asthme, en fonction de la fréquence des symptômes (notamment la nuit) et de la valeur des mesures du souffle (en pratique, on utilise souvent le débit expiratoire de pointe) [15].

- **Stade 1** : l'asthme est dit « intermittent » s'il y a moins d'une crise d'asthme par semaine (crises brèves et absence de symptômes entre les crises). Le DEP est normal en dehors des crises et varie peu. La fonction respiratoire est normale. Une personne asthmatique sur deux en France a un asthme intermittent.
- **Stade 2** : l'asthme est dit « persistant léger » s'il y a plusieurs crises d'asthme par semaine (mais pas plusieurs par jour) et si les crises peuvent perturber l'activité physique et le sommeil. Le DEP est normal (supérieur à 80 % de la valeur idéale).
- **Stade 3** : l'asthme est dit « persistant modéré » s'il y'a au moins un symptôme d'asthme par jour ou des réveils la nuit assez fréquents (au moins une fois par semaine), si l'usage des bronchodilatateurs d'action rapide (traitement de crise) est

quotidien ou si les crises affectent la qualité de vie. Le DEP évolue entre 60 et 80 % de la valeur idéale et il varie davantage au cours de la journée.

- **Stade 4** : l'asthme est dit « persistant sévère » si les symptômes sont fréquents ou permanents, les crises fréquentes, l'activité physique limitée, les réveils nocturnes habituels : la qualité de vie en est souvent affectée. Les EFR sont anormales, la variation quotidienne du DEP est importante.

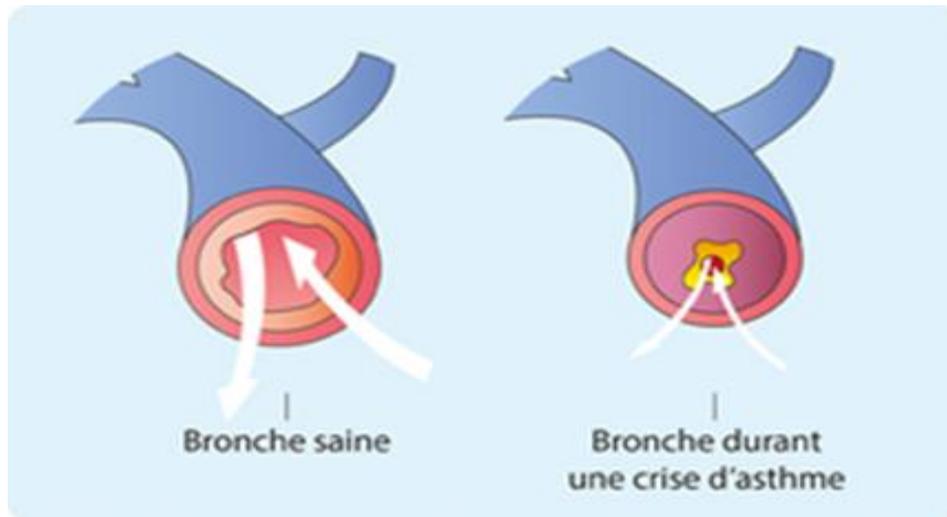


Figure 15 : La crise d'asthme au niveau des bronches.

III. Prévention et diagnostic:**III.1. La lutte contre l'asthme :**

De 100 à 150 millions de personnes souffrent d'asthme à travers le monde et leur nombre est en nette augmentation. Cette affection serait responsable de plus de 180 000 cas par an [16]. L'asthme ne se guérit pas mais se soigne. De ce fait, le patient doit prendre certaines mesures de prévention, telles que :

III.1.1. Facteurs allergiques (tableau 5) :

- Pas d'animaux dans la maison.
- Humidité relative à 40%.
- Eviter oreillers et douillettes de plumes.
- Pour les acariens : éviter tapis et animaux en peluche, envelopper les matelas dans des enveloppes en plastique, et maintenir l'humidité à 40% [17].

III.1.2. Facteurs non allergiques :

- Pas de fumeur dans la maison.
- Bien aérer la maison.
- Eviter si possible le contact avec les infections [17].

III.1.3. Vaccination :

Le vaccin joue un rôle dans la protection immunitaire, qu'il s'agit d'une action au niveau du macrophage ou du lymphocyte, impliqués dans la réaction inflammatoire

La vaccination anti grippale est recommandée pour tous les asthmatiques, quel que soit leur âge (à partir de six mois).

Etre asthmatique ne dispense pas de la vaccination, au contraire puisque les personnes souffrant d'asthme risquent des complications graves suite à une infection grippale. En effet, les sujets asthmatiques sont sensibles aux infections, et la survenue d'une infection microbienne ou virale peut être un facteur aggravant de la gêne respiratoire [18].

Tableau 5 : Recommandations à prendre en considération afin d'éviter les effets des allergènes communs.

Allergènes communs	Mesures de prévention
Animaux domestiques, squames animales, poiles.	<ul style="list-style-type: none"> • Trouver un foyer accueillant pour votre animal domestique. • Vous décidez de garder votre animal domestique, ne le laissez pas entrer dans votre chambre à coucher ou s'installer sur le mobilier. • Vous devez laver et brosser votre animal domestique une fois par semaine.
Acariens de poussière.	<ul style="list-style-type: none"> • Couvrir votre matelas et vos oreillers d'une housse de protection contre les acariens ou d'une housse en plastique ou en vinyle. Scellez-le à l'aide d'un ruban. • Gardez le taux d'humidité de la maison à moins de 50%; les acariens de poussière n'aiment pas les endroits peu humides. • Gardez votre chambre à coucher bien ordonnée : les livres, les boîtes et les vêtements qui traînent peuvent s'empoussiérer. • Eviter de donner aux enfants atteints d'asthme des jouets en peluche, car ils accumulent la poussière. • Utiliser l'aspirateur sur les tapis et les moquettes au moins une fois par semaines. • Lavez votre literie à l'eau chaude et séchez-la dans la sècheuse chaude une fois par semaine. Séchez la literie à haute température pour au moins 45 minutes; c'est le chaud qui tue les acariens. Lavez de la même façon les jouets en peluche. • Epoussetez les endroits fréquentés une fois par semaine à l'aide d'un chiffon humide. Porter un masque ou une bande de chiffon propre et humide pendant l'époussetage.
Pollens, mauvaises herbes, fleurs, arbres.	<ul style="list-style-type: none"> • Fermez vos fenêtres pour empêcher les pollens d'entrer. durant les périodes de température élevée, passez plus de temps à l'intérieur (à l'air climatisé). • Eviter de sortir durant les périodes chaudes et humides, surtout si la densité pollinique est élevée (période du printemps). • Vérifiez la densité pollinique dans votre secteur pour confirmer la densité pollinique du pollen auquel vous êtes allergiques. • Si vous êtes sorti durant une période de densité pollinique élevée : changer vos vêtements lorsque vous rentrez et prenez une douche pour se débarrasser des pollens présents sur votre peau et vos cheveux.

III.2. Diagnostic de l'asthme :

L'interrogatoire est la première étape du diagnostic de l'allergie, Il doit permettre de confirmer l'hypothèse de l'allergie, suivi par un examen clinique qui consiste en un examen général (poids, tension artérielle) et un examen ciblé sur les organes souvent touchés par l'allergie (la peau, les poumons, le nez, les bronches) [19].

Dans les affections atopiques, comme la rhinite allergique ou l'asthme extrinsèque, les tests cutanés sont les plus utilisés, en particulier le "prick test". Les tests de provocation nasale, bronchique ou orale sont les plus informatifs, mais peuvent être dangereux (**Chape et Col, 2004**).

III.2.1. Tests allergiques cutanés :

Ils peuvent déterminer si le patient présente une sensibilisation allergique ou non à un élément donné (aliment, substance présente dans l'environnement tels que pollens, acariens, poils d'animaux ou encore médicament, venin de guêpe, d'abeille, etc.) capable de déclencher une réaction immunitaire [20]. Il existe quatre types de tests allergiques habituellement utilisés. Il s'agit de :

- Prick tests (multi test, aiguilles de Marrow Brown) (**Fig.16**).
- Intradermoréaction.
- Patch tests (tests épi cutanés par timbres) (**Fig. 17**).
- Cuti-réaction [21].

Les prick tests sont les tests les plus courants pour repérer une allergie. Il s'agit de tests cutanés de détection des IgE spécifiques in vivo. Ils permettent de tester la réaction de l'organisme vis-à-vis au moins 25 allergènes en une seule fois. Des petites quantités d'allergènes sont introduites par scarification (de 1mm de longueur) dans la peau du dos ou de l'avant-bras, grâce à une minuscule aiguille. Si l'individu testé présente une sensibilité à un allergène quelconque, cela se manifestera par un gonflement, de la rougeur autour du périmètre de la scarification et des démangeaisons intenses. Le médecin traitant mesurera la papule dans le quart d'heure qui suit, et toute marque qui mesure plus de 3 mm de diamètre sera considérée comme un résultat positif (**Rowlands, 2000**).

Cette technique est rapide, non douloureuse, reproductible dans le temps et bien acceptée même par des très jeunes enfants. La confirmation des résultats des tests cutanés, qui est souvent recommandé, se fait par des tests biologiques (**Khiati, 1990**) [17].



Les différents extraits allergéniques et les lancettes.



Etape 1: Le dépôt de la goutte.



Etape 2: Le picage.



Etape 3 : La lecture de la réaction.

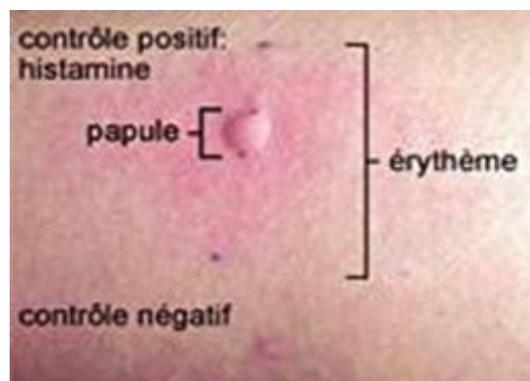


Figure 16 : Les étapes de la méthode de Prick test.

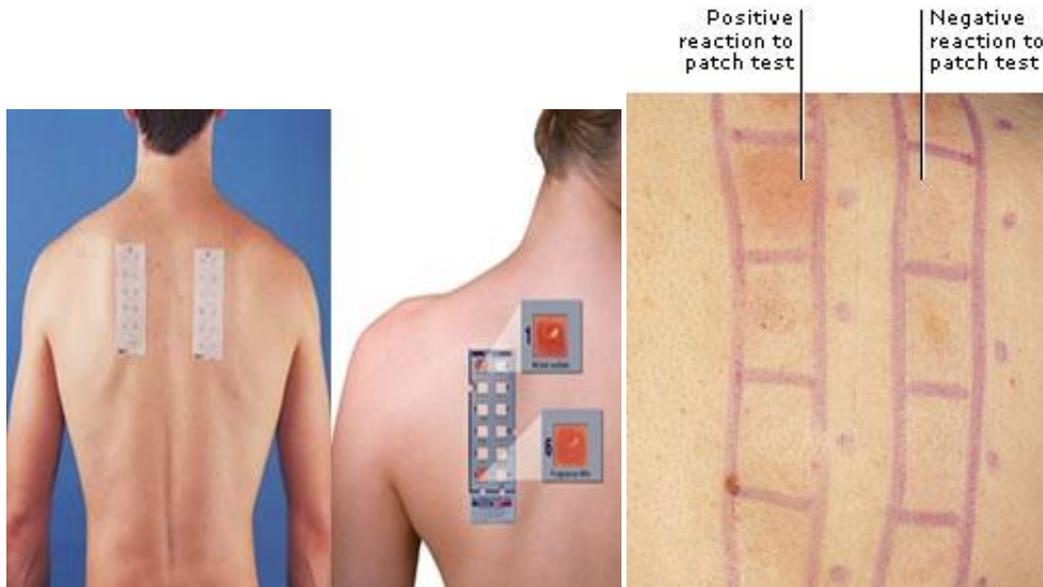


Figure 17 : Les étapes de patch test.

III.2.2. Les tests biologiques :

Le test le plus fréquemment pratiqué est le dosage des immunoglobulines E (anticorps intervenants dans la réaction allergique), spécifiques du ou des allergène(s) suspecté(s). Ce dosage permet de retrouver des traces biologiques spécifiques de l'allergie et de déterminer l'allergène responsable des symptômes (Lydyard et Col., 2002) [17].

III.2.2.1. Le radioallergosorbent test :

Le RAST est un test in vitro qui sert à mesurer le taux sanguin d'IgE spécifiques que le système immunitaire du patient a pu produire vis-à-vis d'un allergène donné (pollen, acariens, produit alimentaire, etc.).

C'est une forme adaptée de la technique radio immunologique RIA, dont le principe est basé sur l'utilisation d'un antigène (l'allergène) fixé de façon covalente sur un support solide, généralement des disques de cellulose. Le sérum contenant éventuellement des Acs spécifiques est mis en contact de l'allergène fixé. Seules les IgE réagissant avec cet allergène sont détectés au moyen d'anticorps anti-IgE radio marqués (Fig. 18) [20]. Le taux de la radioactivité mesuré à la fin du test permet alors d'apprécier la concentration des IgE sériques, et par conséquent la gravité de la sensibilisation : plus la concentration est élevée plus la probabilité d'une réaction allergique vis-à-vis de l'allergène testé est vraisemblable.

Les taux des IgE spécifiques sont généralement exprimés en unités arbitraires/ml ou de manière semi quantitative par des scores RAST de 0 à 9 où 0 est négatif, 1 est limité, 2 et 3 sont relativement positifs, alors que 4 à 6 sont considérés comme fortement positifs.

Ce test plus spécifique, mais moins sensible que les tests cutanés à lecture immédiate, peut être utilisé de manière conjointe avec le prick test, ou seule quand le prick test n'est pas l'instrument adéquat, surtout quand le patient présente un eczéma étendu sur tout le corps ou s'il est traité par les médicaments qui peuvent modifier la réaction cutanée, comme les anti-histamines (Rowlands, 2000 ; Chape *et Col.*, 2004).

III.2.2.2. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay:

Il s'agit d'un procédé couramment employé par les laboratoires pour le dépistage sérologique du SIDA, des maladies infectieuses (bactériennes, virales et parasitaires). Le test s'applique généralement pour le dosage des anticorps circulants, présents dans le sérum et dirigés contre l'agent infectieux (virus, bactérie ou autre), grâce à l'utilisation d'un anticorps (IgE) couplé à une enzyme, par opposition au test RIA dans lequel l'Ac est marqué par un isotope radioactif (Fig. 19).

Le test peut être mis à profit pour la détection et/ou le dosage d'un allergène ou de l'agent d'infection recherché, par l'utilisation d'un antisérum spécifique contenant des anti-IgE marqué par une enzyme. Cette dernière peut transformer un substrat spécifique en un produit coloré dont l'intensité de coloration indiquera la quantité d'enzyme présent et par conséquent la concentration de la substance dosée.

Bien qu'il existe des nombreuses variantes des tests ELISA, il semble que l'ELISA sandwich est la plus convenable à cette application, car l'Ag à capter, qu'il soit allergène, virus ou bactérie, sera pris entre deux Ac monoclonaux : l'Ac de capture fixé sur le support inerte et l'Ac traceur (anti-IgE marqué) (Lydyard *et Col.*, 2002) [21] (Fig. 19).

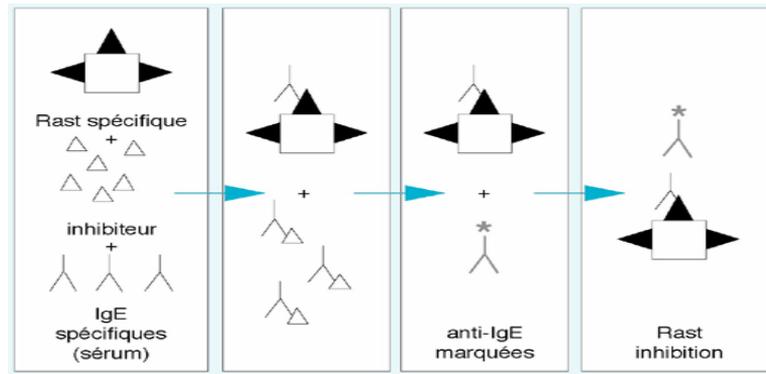


Figure 18 : Principe de la méthode RAST (Chape *et Col.*, 2004).

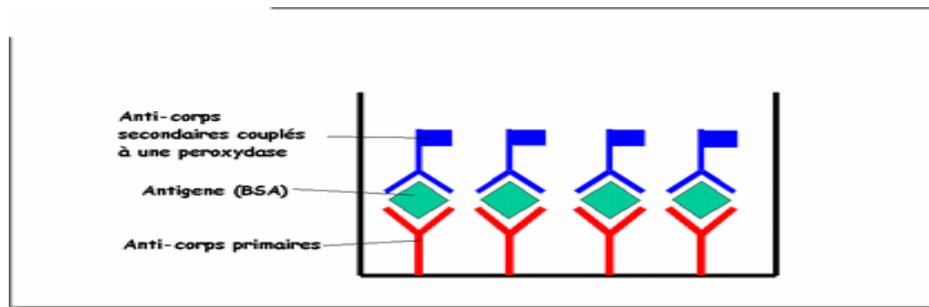


Figure 19 : Principe de l'ELISA sandwich (Lydyard *et Col.*, 2002).

III.2.2.3. Le test de dégranulation des basophiles humains :

Les basophiles sensibilisés sont mis en contact avec les allergènes correspondants, ce qui conduit à la dégranulation de ces cellules. L'évaluation (T.D.B.H.) se fait soit par dosage de l'histamine dans le surnageant (test "d'histamine libération"), soit par mesure des changements morphologiques sur la cellule en cryométrie de flux. Les résultats de cette mesure morphologique sont exprimés en pourcentage ; si les résultats sont supérieurs à 50%, la réaction allergique est considérée comme positive (Khiati, 1990).

Il existe par ailleurs, un test spécifique dit « Test d'activation des basophiles » "Basotest®" qui pourrait être intéressant pour explorer les intolérances aux médicaments, en particulier l'aspirine (Le sallin *et Col.*, 2004).

III.2.2.4. Dénombrement des globules blancs :

Le dénombrement des globules blancs est un test qui se réalise *in vitro*. Il se repose sur le comptage des globules blancs maintenus en présence de la solution de Lazarus (100 ml d'eau distillée + 5 ml d'acide acétique + quelque goutte de bleu méthylène). Cette solution agit en provoquant la destruction des GR et laisse les GB intacts (Aouacheri *et Salem*, 1994).

Le test consiste à mélanger, dans un tube à essai, environ 400 µl de réactif Lazarus avec 20 µl de sang hépariné. De cette suspension, on dépose 50 µl sur une cellule Malassez recouverte par une lamelle, on laisse le liquide se sédimer pour mieux distinguer les cellules. On procède ensuite au dénombrement sous un microscope photonique(MP).

Le nombre obtenu est multiplié par 200, et ce pour savoir combien il y' a de GB dans un millimètre cube du sang total. La valeur 200 est retrouvée à partir du calcul suivant :

- Le volume de la cellule de Malassez est de 1mm^3 , soit l'équivalent de 1 µl.
- La dilution du sang est de $(1/20^\circ)$ avec le réactif Lazarus.
- Le nombre (X) de GB trouvé dans une bande de cellule Malassez représente le $(1/10^\circ)$ du volume total de cette cellule.

On multiplie ce nombre par la dilution $(1/20^\circ)$ et par le volume d'une bande de la cellule Malassez $(1/10^\circ)$.

Donc :

$$x/\text{mm}^3 = (X \times 1/20) \times 1/10 \Rightarrow X \times 200.$$

Les résultats obtenus sont comparés avec les normes suivantes :

- Chez l'adulte sain, le nombre des GB est compris entre 4000-10000 cellules.
- Chez l'enfant, le nombre des GB est compris entre 4000- 12000 cellules.

Dans le cas où le nombre des GB dépasse la norme, on parle d'une hyperleucocytose (augmentation du nombre du GB dans le sang circulant). Cela laisse à suspecter un état de sensibilisation chez la personne examinée sans pour autant être sûr qu'il est atteint d'une allergie. Pour confirmer celle-ci, on doit lui faire un test de dénombrement des polynucléaires (Ba, Eo) (Aouacheri et Salem, 1994).

III.2.2.5. Dénombrement des basophiles et des éosinophiles :

Il repose sur la coloration de May Green Walde, GIEMSA (MGG) des globules blancs et ceci soit manuellement ou par des méthodes automatiques (Hymatek).

A partir du sang hépariné, on dépose une goutte sur une lame de verre préalablement nettoyée à l'éther. L'étalement se fait avec une lame rodée pour confectionner un bon frottis (ni fin, ni épais) qui doit avoir une tête, un corps, et une queue dentée et on laisse sécher.

L'étalement de la goutte doit se faire avec souplesse pour ne pas provoquer l'éclatement des cellules. Après le séchage, les frottis doivent être colorés. Cette coloration nous permet de différencier les cellules présentes dans ce frottis, et elle est réalisable en deux étapes :

- La première consiste en la coloration du frottis pendant 3 à 6 min. par le réactif May Green Walde, qui permet de fixer et de colorer les granulations ainsi que le noyau.
- La deuxième est consacrée à la coloration de frottis pendant 20 min. par le réactif GIEMSA responsable de la coloration du cytoplasme.

Chacune de ces deux étapes est suivie par un lavage des lames par l'eau du robinet afin d'éliminer le surplus du colorant. On laisse sécher, puis on procède au dénombrement cellulaire sous un MP ordinaire par l'objectif à émergence.

Ce dénombrement se fait par un comptage de 100 cellules regroupant les polynucléaires neutrophiles (PN), (Eo), (Ba), les lymphocytes et les monocytes (MN).

Dans le sang, chez un sujet sain, le taux sérique d'éosinophiles est compris entre 1 à 3%. En ce qui concerne les basophiles, le taux sérique doit être inférieur ou égale à 1% (Aouacheri et Salem, 1994).

III.2.3. Les tests de provocation bronchiques :

Les tests de provocation bronchiques (à la métacholine, d'effort, etc.) ont pour but de déterminer si le patient présente une allergie ou une intolérance à un produit déterminé (aliment, médicament, substance utilisée sur les lieux du travail). Pour ce faire, le test consiste à exposer l'organe cible à la substance suspecte en doses croissantes dans les conditions réelles tout en prenant les précautions nécessaires afin d'éviter d'éventuelles manifestations allergiques sévères ou dangereuses [22]. Le volume expiratoire maximale/seconde (VEMS) est mesuré de manière très régulière. Un abaissement d'au moins 20% de celui-ci est considéré comme représentatif d'une broncho constriction significative qui survient comme effet secondaire suite à la présence de l'antigène [23].

Ces tests ne sont pas réalisés de façon systématique mais seulement dans certains cas (par exemple en cas de doute persistant après tous les tests cités précédemment) où ils doivent être bien évidemment pratiqués sous étroite surveillance médicale [17].

I. Objectif et choix de la région d'étude

I.1. Objectif :

Ce travail vise à la réalisation d'une étude statistique, rétrospective ayant pour objectif l'estimation de la prévalence de l'asthme dans la région d'Annaba où cette maladie connaît une grande propagation parmi la population. Notre étude épidémiologique a porté sur un effectif de 312 malades provenant de localités différentes de la wilaya d'Annaba, et ont été admis au centre hospitalo-universitaire d'Annaba (CHU Ibn Rochd d'Annaba service pneumologie) pour un asthme sévère, durant trois années successives: 2013, 2014, 2015. Tous les renseignements concernant ces patients ainsi que les motifs de leur hospitalisation ont été recueillis en se référant aux données enregistrées au niveau du service d'accueil de l'hôpital.

I.2. Présentation de la région d'étude :

La wilaya d'Annaba est une région côtière, située au Nord-est de l'Algérie, qui s'étend sur une superficie d'environ 1 439 km². La population résidente est estimée, selon le dernier recensement général de l'habitat et de la population (RGHP) de 2008, à 609 499 habitants [24]. L'agglomération englobe plusieurs villes (El Bouni, Sidi-Salem, El Hadjar, Sidi Amar, Kherraza), qui forment à présent une véritable couronne autour de la ville d'Annaba et dont les liens avec cette dernière sont de plus en plus denses.

Cette région est caractérisée par son tissu industriel dense, par son climat méditerranéen, chaud en été et humide en hiver et par son air pollué.

En 2002 la wilaya s'est dotée d'un réseau de surveillance de la qualité d'air qui mesure les principaux polluants présents dans l'atmosphère, ce qui a permis d'avoir une idée sur les principales zones polluées de la ville.

Le réseau est composé de quatre stations:

1. Une station installée dans la région d'El- Bouni, qui mesure les polluants PM10, NO₂, SO₂. Il s'agit d'une zone industrielle, très peuplée, dans laquelle sont implantées de nombreuses usines et entreprises, à savoir :
 - L'usine ASMIDAL spécialisés dans la fabrication d'engrais chimiques, qui est placée à proximité des habitants de la région d'EL- Bouni ;

- Entreprise KIMIAL spécialisés dans la fabrication de détergents et de céramique ;
- Société FCM pour fabrication de carrelage monocouche ;
- Entreprise DECOPLAST qui fabrique des produits destinés au secteur de la plasturgie;
- Société AGRITEC de fertilisants ;
- Usine Métal Packaging de métallurgie ;

2. Une station de référence installée dans la région de Sidi-Amar proche du complexe sidérurgique d'El Hadjar. Elle mesure les polluants PM10 et NO₂.

La région de Sidi-Amar est également caractérisée par la présence de certaines entreprises industrielles telles que :

- Le complexe sidérurgique d'El-Hadjar (SIDER) spécialisé dans la production d'acier.
- Le complexe métallurgique d'Allelik spécialisé dans la transformation métallique ;
- Entreprise PROCIM spécialisée dans les constructions métalliques ;
- Société industrielle SIDEST spécialisé dans la production de détergents.

3. Une station de mesure des polluants PM10, NO₂ et O₃, située à neuf kilomètres au sud de la ville d'Annaba, à proximité de l'aéroport.

4. Une station de mesure des polluants PM10 et NO₂, située au centre-ville d'Annaba. C'est une zone qui est fortement marquée par la grande circulation des véhicules.

II. Expression des résultats statistiques des trois années d'étude

II.1. Répartition en fonction de l'origine des malades

Afin de déterminer la prévalence de l'asthme dans les principaux secteurs de la wilaya d'Annaba, nous avons réparti l'ensemble des résultats fournis par le service d'accueil du CHU d'Annaba et enregistrés durant les trois années précédentes 2013, 2014 et 2015, en fonction de la provenance des malades (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Récapitulation des données statistiques enregistrées pendant trois années successives (2013, 2014 et 2015), en fonction de la provenance des malades.

Provenance	Année 2013		Année 2014		Année 2015	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
<i>Annaba ville</i>	28	9	21	6,7	30	9,6
<i>El-Bouni</i>	38	12,1	34	10,9	25	8
<i>Sidi Salem</i>	9	2,9	11	3,5	13	4
<i>Sidi Amar</i>	17	5,4	13	6,1	12	3,7
<i>El-Hadjar</i>	22	7	14	4,5	17	5,3
<i>Kherraza</i>	3	0,9	-	-	5	1,6
Total	117	37,3 %	93	30,7 %	102	32 %

La figure ci-dessous (**Fig. 20**) relative aux données statistiques présentées dans le tableau précédent en fonction de l'origine des patients, montre que la répartition de la maladie varie d'un secteur à l'autre. Les secteurs d'El-Bouni et d'Annaba ville enregistrent les taux les plus élevés d'atteintes asthmatiques avec respectivement 12,1% et 9% de l'effectif global, au cours de l'année 2013, et 36% et 23% au cours de l'année 2014. Toutefois, durant l'année 2015, la ville d'Annaba a enregistré le plus grand pourcentage d'asthme par rapport à toutes les autres localités, soit un taux de 9,6%. Ensuite, viennent les secteurs de Sidi Salem, Sidi Amar et El-Hadjar avec un degré d'affection moyen allant, par rapport à l'effectif global, de 2,9 à 7% dans l'année 2013, de 3,5 à 6,1% dans l'année 2014 et de 3,7 à 5,3% dans l'année 2015. L'ampleur des affections pulmonaires, en particulier l'asthme, observées surtout au sein des habitants d'El-Bouni et d'Annaba est liée au fait que ces deux localités sont quasiment exposées aux émissions gazeuses dégagées par le complexe phosphatier ASMIDAL (principalement SO₂) accentuées par les vents dominants du Sud-ouest qui transportent, à partir des usines industrielles limitrophes, de nombreuses espèces chimiques nocives sous forme de gaz, fumée, particules solides, corrosifs, etc..., qui peuvent altérer profondément la qualité de l'air, en augmentant par voie de conséquence l'intensité des affections qui touchent la voie respiratoire [25].

Les villes d'El- Hadjar et de Sidi Amar de par leur situation géographique localisée auprès de plusieurs unités industrielles ne sont pas à l'abri d'une pollution atmosphérique généralisée qui est à l'origine de l'apparition de quelques maladies respiratoires graves comme l'asthme allergique et la bronchite chronique dont un grand nombre de la population, notamment urbaine, en souffre ces dernières années. A cela s'ajoute l'effet des émissions de gaz provenant des moyens de transports (transports routiers et ferroviaires), ce qui s'explique par les taux d'asthme relativement élevés et invariables d'une année à une autre dans ces deux secteurs très peuplés de la wilaya d'Annaba [25].

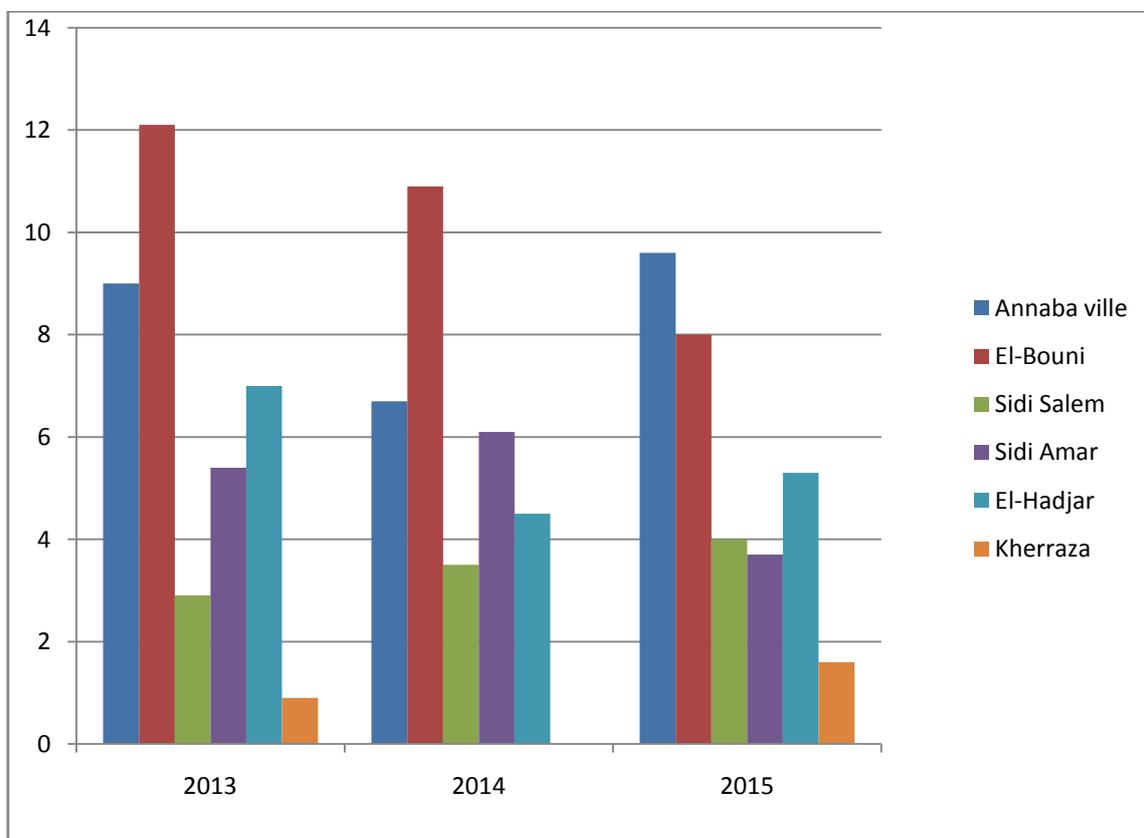


Figure 20 : Variation du nombre des cas d'asthme recensés en fonction de l'origine des malades durant les années 2013, 2014 et 2015.

II.2. Répartition saisonnière :

Dans le tableau suivant (**Tableau 7**), nous avons réparti l'effectif total enregistré durant les trois années d'étude en fonction de la période (la saison) d'admission des malades à l'hôpital. D'après la figure correspondant à ce tableau (**Fig. 21**), On remarque une nette variation dans le nombre de patients selon les saisons ; les atteintes asthmatiques augmentent considérablement pendant l'hiver et l'été avec des taux proportionnés enregistrés au cours des trois années d'étude, soit respectivement, par rapport à l'effectif total, 11,8 et 10,5% durant l'année 2013, 13,7 et 12,8% durant l'année 2014, 12,5 et 11,8% durant l'année 2015, et diminuent de manière significative pendant l'automne.

Tableau 7 : Répartition saisonnière des malades asthmatiques recensées durant les trois années d'étude.

Saison Années	<i>Hiver</i>		<i>Printemps</i>		<i>Été</i>		<i>Automne</i>	
	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
2013	37	11,8	14	4,5	33	10,5	5	1,6
2014	43	13,7	18	5,7	40	12,8	11	3,5
2015	39	12,5	26	8,3	37	11,8	9	2,8
Total	119	38 %	58	18,5 %	110	35,1 %	25	7,9 %

L'augmentation dans le nombre des malades pendant l'hiver peut être due au froid qui favorise les infections des bronches, fréquemment dues à des virus, comme celui de la grippe, ce qui augmente les symptômes d'asthme, tandis que pendant l'été un climat sec associé à un taux d'humidité très élevé qui dépasse souvent 70% dans la zone littorale de la wilaya d'Annaba, multiplie davantage les risques d'infections respiratoires [25].

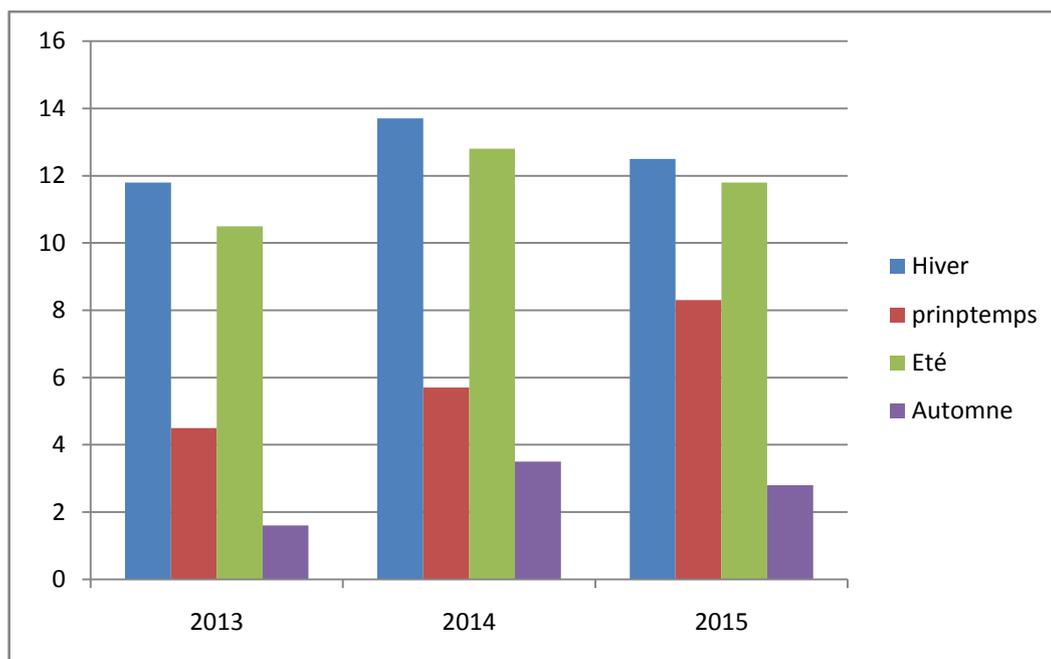


Figure 21 : Répartition saisonnière des asthmatiques recensés durant les années 2013, 2014 et 2015.

II.3. Répartition selon l'âge :

La répartition de l'effectif total des asthmatiques selon l'âge au cours des années 2013, 2014 et 2015, est présentée dans le **Tableau 8**.

Tableau 8 : Répartition, selon l'âge, des asthmatiques recensés durant les trois années d'étude.

Tranches d'âge Année	1 – 5 ans		6 – 12 ans		13 – 30 ans		31 – 50 ans		> 50 ans	
	<i>N^{bre} de cas</i>	%	<i>N^{bre} de cas</i>	%	<i>N^{bre} de cas</i>	%	<i>N^{bre} de cas</i>	%	<i>N^{bre} de cas</i>	%
2013	48	15,3	26	8,3	4	1,3	8	2,6	24	7,7
2014	39	12,5	15	4,8	8	2,6	13	4,2	20	6,4
2015	31	10	22	7	12	3,8	16	1,9	26	8,3
Total	118	37,8%	63	20,1%	24	7,7%	37	8,7%	70	22,4%

D’après l’histogramme présenté dans la **Figure 22**, il s’avère que la tranche d’âge la plus affectée est celle correspondant aux petits enfants (de 1 – 5 ans) dont les taux prédominants constamment, durant les trois années d’étude, les autres tranches d’âge. Ce résultat s’explique par une prédisposition génétique chez les nouveau-nés à développer précocement un asthme. En plus, plusieurs facteurs peuvent provoquer des symptômes d’asthme, en particulier les infections virales, fréquentes chez les enfants d’âge préscolaire, ainsi que le tabagisme parental qui est également une cause principale d’asthme chez l’enfant [25]. En 2^{ème} position, vient la tranche d’âge concernant les malades ayant plus de 50 ans. Chez les sujets âgés, le tabagisme ainsi que le vieillissement naturel sont les deux facteurs primordiaux de l’asthme chronique et de l’obstruction bronchique des voies aériennes chez cette catégorie d’âge [25].

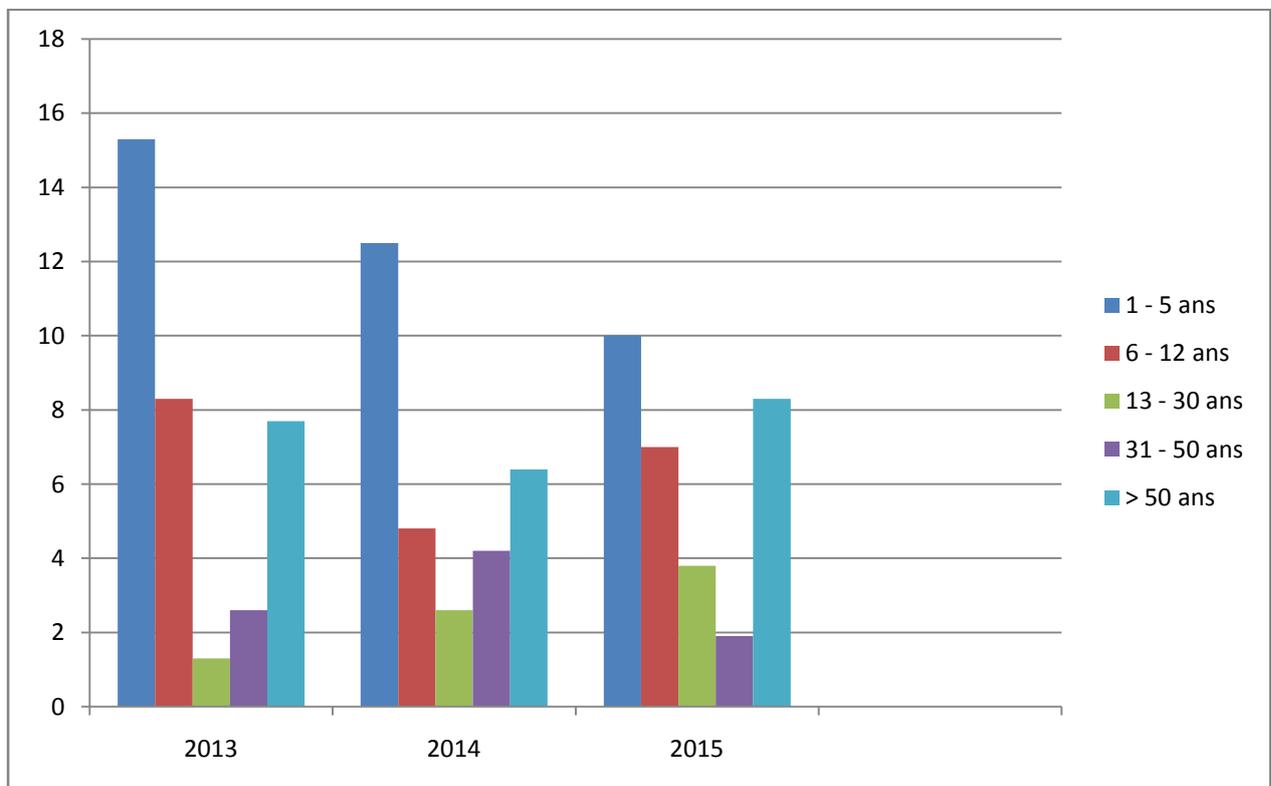


Figure 22 : Répartition selon l’âge des asthmatiques recensés durant les années 2013, 2014 et 2015.

II.4. Répartition selon le sexe :

Les données statistiques indiquées dans le **Tableau 9**, réparties en fonction du sexe des malades, ont permis de dresser l'histogramme présenté ci-dessous (**Fig. 23**) à partir duquel on constate que le sexe masculin est plus touché par la maladie que le sexe féminin. En effet, sur les trois années d'étude, le nombre global des asthmatiques du sexe masculin est plus supérieur que celui du sexe féminin (58,3% contre 41,7%). Cette différence dans les taux d'affection peut être expliquée par le mode de vie propre à chaque sexe, notamment celui de l'Homme qui est marqué par certaines habitudes, tels que le tabagisme et la consommation de boissons alcoolisées qui sont les effecteurs principaux du développement rapide de l'allergie en asthme chronique [25]. De plus, il semble que les jeunes garçons sont plus susceptibles que les fillettes à contracter l'asthme, probablement parce que leurs voies aériennes sont plus étroites. Toutefois, d'après nos résultats, le taux des malades féminins reste important parce que les filles après l'âge de puberté deviennent plus nombreuses à être concernées par telle maladie que les garçons, et ce à cause de l'effet des hormones féminines qui créent une réactivité bronchique particulière [25].

Tableau 9 : Répartition, selon le sexe, des asthmatiques recensés durant les trois années d'étude.

Année \ Sexe	<i>Masculin</i>		<i>Féminin</i>	
	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
2013	68	21,8	56	17,9
2014	55	17,6	40	12,8
2015	59	18,9	34	10,9
Total	182	58,3%	130	41,7%

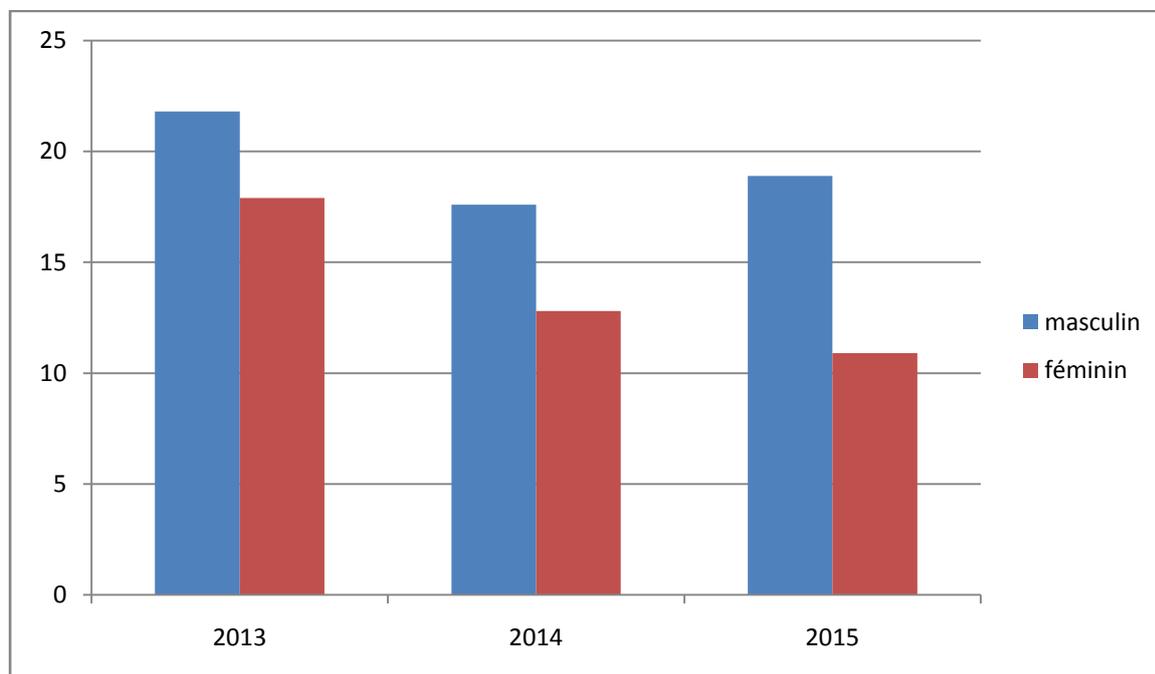


Figure 23 : Répartition selon le sexe des malades recensés durant les années 2013, 2014 et 2015.

Conclusion :

L'environnement joue un rôle dans la dérégulation du système de défense immunitaire, et apparaît de plus en plus impliqué de manière directe dans l'expression pathologique de l'allergie et son développement au stade d'asthme chronique.

Malgré l'amélioration des conditions d'hygiène et de la nourriture, l'allergie, notamment respiratoire (hypersensibilité immédiate), demeure l'un des problèmes de santé les plus fréquemment rencontrés. Elle semble être due en premier lieu aux conséquences liées à la pollution par divers polluants qui, à faible concentration dans l'air, jouent un rôle majeur dans l'apparition des maladies allergiques.

L'allergie respiratoire est caractérisée par une hyperproduction des polynucléaires et d'immunoglobulines E dirigées contre des allergènes. L'augmentation d'immunoglobuline E, des éosinophiles et des basophiles n'est nullement spécifique de l'asthme car une allergie respiratoire peut également concerner la sphère O.R.L. (rhinite, rhume des foins, laryngite) ; c'est généralement l'allergie saisonnière.

Les médicaments ne sont pas le seul moyen pour lutter contre la maladie. C'est pourquoi, il est important que toute personne soit consciente d'éviter tout ce qui déclenche des crises (les stimulants qui irritent et enflamment les voies respiratoires, et qui aggravent l'asthme), et qu'elle fasse de temps en temps un bilan de tests allergiques.

La pollution atmosphérique qui apparaît un fléau généré beaucoup plus dans les villes industrielles, est l'un des facteurs majeurs de risque d'apparition d'affection respiratoire tel que l'asthme. Bien que celui-ci se développe généralement sur un terrain immunitaire favorable aux allergies, plusieurs autres facteurs physiques et chimiques sont incriminés, notamment les substances éjectés dans l'air par les usines de transformations chimiques.

Les résultats obtenus à l'issue de notre étude épidémiologique dans plusieurs régions de la Wilaya d'Annaba, ont démontré que les agglomérations situés à proximité des endroits industriels sont les plus touchées. En outre, l'asthme peut concerner toutes les catégories d'âge et touche beaucoup plus, de manière covalente, les nourrissons et les âgés, en raison soit d'une prédisposition génétique ou de certains effets environnementaux, tels que les facteurs climatiques et saisonniers qui jouent un rôle clé dans l'aggravation de cette pathologie.

Résumé :

L'hypersensibilité immédiate est une réaction allergique, qui est déclenchée par différents facteurs prédisposant ou favorisant. L'évolution de l'hypersensibilité provoque une inflammation des muqueuses respiratoires, due à la libération des médiateurs inflammatoires à partir des cellules effectrices tels que les polynucléaires (mastocytes et basophiles).

Les symptômes sincères de cette inflammation pourront alors se traduire par des rhinites, de la toux, voire une crise d'asthme. La prévention de ces maladies respiratoires est réalisée par la réduction des aéro-contaminants. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, la réalisation des tests cutanés et/ou des examens biologiques, mais dans certains cas de doute on réalise des tests de provocation.

Notre étude statistique qui a concerné un effectif de 312 asthmatiques hospitalisés durant les années 2013, 2014 et 2015 au CHU d'Annaba, a montré un taux d'incidence de l'asthme très important dans les villes d'Annaba et d'El-Bouni. Cette maladie prédomine pendant l'hiver et l'été, en particulier chez les nourrissons, les petits enfants et les âgés.

Mots clés : Hypersensibilité ; Asthme ; Étude statistique ; Région d'Annaba.

Abstract :

The immediate Hypersensitivity is an allergic reaction which is released by different predisposing or favoring factors. The Hypersensitivity evolution causes an inflammation of mucous membranes respiratory, by the liberation of the inflammatory mediators from effectors cells such as polynuclear (mastcells and basophilic).

The sincere symptoms of this inflammation would be translated by Rhinitis, cough, or we can see an asthma crisis. The prevention of this sickness breathing materializes by the reduction of air-contaminating; the diagnosis is based on interrogation and clinical examination, the realization of skin tests and/or of biological examination. But in some case of doubt we realize the provocation test.

Our statistical study which involved an effective of 312 asthma patients hospitalized during the years 2013, 2014 and 2015 at the University Hospital center of Annaba, showed an incidence rate of asthma very important in the cities of Annaba and El Bouni. This disease prevalent during winter and summer, especially in infants, small children and elderly.

Key words: Hypersensitivity ; asthma ; Statistical Study ; City of Annaba.

ملخص :

الحساسية المفرطة عبارة عن رد فعل تحسسي، ناتج عن مختلف العوامل الوراثية أو المؤثرة. إن تطور فرط الحساسية يسبب التهاب الغشاء المخاطي في الجهاز التنفسي، من خلال إطلاق وسطاء التهابات من الخلايا المستجيبة مثل خلايا النوى (الخلايا القاعدية).

الأعراض الحقيقية لهذا الالتهاب تتمثل في التهاب الأنف والسعال أو حتى نوبة الربو. ويتم تحقيق الوقاية من هذه الأمراض التنفسية عن طريق الحد من الملوثات الهوائية. ويستند التشخيص على الفحص السريري والتحقيق واختبارات الجلد و / أو الاختبارات المعملية، ولكن في بعض حالات الشك في أن إجراء اختبارات التحدي.

دراستنا الإحصائية انطوت على عينة من 312 مريض ربو خلال السنوات 2013 و 2014 و 2015 مسجلة بالمركز الإستشفائي الجامعي لولاية عنابه، يتضح أن معدلا لإصابة بهذا المرض مهم جدا في مدينتي عنابه والبوني. من خلال هذه الدراسة يتبين أن الربو أكثر انتشارا خلال فصل الشتاء والصيف، خاصة عند الرضع والأطفال الصغار وكبار السن.

كلمات المفتاح : فرط الحساسية؛ الربو؛ دراسة إحصائية ؛ منطقة عنابه.

Références Bibliographiques

Abbas A.K. et Lichtman A.H. (2009): Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Paris. 283 pages : 188-202

Aidaoui H ., Ait Khaled N. et Alouache H.(1997) :Prise en charge de l'asthme de l'adulte.45pages.

Aouacheri W. et Salem L. (1994) : L'asthme : maladie allergique. Mémoire pour le diplôme d'études supérieures. (D.E.S). Biochimie. Université d'Annaba. 43 pages.

Athmani F. et Zoubeidi A. (1994) : Contribution à l'étude de l'impact de la pollution sur le taux des IgE. Université Immunitaire d'Annaba. 36 pages.

Bach J.F. et Chatenoud L. (2002) : Immunobiologie. Médecine- sciences Flammarion. 4 ème édition. 369 pages.

Benzair A. (2005) : Immunologie: Les connaissances de bases. Office des publications unitaires. 244 pages.

Boumendjel M.A. (2007) : Synthèse des IgE et asthme allergique. Thèse de doctorat en biochimie. Université d'Annaba. 168 pages.

Bousquet J., Godard P. et François- Bernard M. (1993):Allergologie. Ellipses. 495 pages.

Chape H, Haeney M, Misbah S. et Snowden N. (2004) : Immunologie clinique. De Beck 4eme édition. 358 pages.

Espinosa E. et Chillet P. (2006) : Immunologie. Ellipses. 432 pages.

Guillermou D. (2001): Mécanisme de l'immunité. Ellipses.96 pages.

Harrison T.R. (1994):Principes de médecine interne. Médecine science Flammarion. 2118 pages.

Khiati M. (1990) :L'asthme chez l'enfant. Office des publications universitaires. 121 pages.

Lavergne F. (2001) :Asthme. Esestem. 79 pages.

Le sallin J., Lambert C., Magnan A. et Ortolan .D (2004) : Biologie en allergologie piège du diagnostic en pratique courante. Elsevier. 670 pages.

Lydyard P., Whelan A. et Fanger M.(2002) : L'essentiel en immunologie. Berti. 384 pages.

Male D. (2005) : Immunologie aide-mémoire illustré. De Boeck université 4eme édition.141 pages.

Male D., Brostoff J., Roth B. David. et Ivan R.(2007) : Immunologie. Elveier Masson, 600pages:467-539.

Parham P. (2003) : Le système immunitaire. De Boeck. 407 pages.

Pastoret P. P., Govaerts A. et Bazin H. (1990) : Immunologie animale. Médecine-sciences Flammarion. 740 pages.

Rabhi H. (1991) : Immunologie générale. Office des publications unitaires. 219 pages.

Rabhi H. (2001) : Manuel d'immunologie. Office des publications universitaires. 182 pages.

Roitt I., Brostoff J. et Male D.(2001): Immunologie. Boeck 3eme édition. Masson. 479 pages.

Rowlands B.(2000) : Les allergies et l'asthme. SAND. 160 pages.

Scheinmann P. et DeBlic J. (1995) :L'asthme (progrès en Pédiatrie 12). Doin. 324 pages.

Site web :

[1]. L'asthme

<http://www.aawm-dz.org/2012/01/31/problematique-de-lasthme/>

[2]. Manifestation de l'allergie respiratoire

<http://www.axasante.fr/dossiers/les-allergies-respiratoire-l-asthme-et-l-allergie-de-la-peau/manifestation-de-l-allergie>. Consulte le (04 /02/2016).

[3]. Hypersensibilité :

[http://www.fr.wikipidea.org/wiki/hypersensibilité%C3%A9\(allergies\)](http://www.fr.wikipidea.org/wiki/hypersensibilité%C3%A9(allergies)). Consulte le (04/02/2016).

[4]. La maladie asthmatique :

http://www.pays-loire.assurance-maladie.fr/fileadmin/PAYS-LOIRE/publications/maladie_asthmatique_PDF. Consulté le (16/02/2016).

[5]. L'asthme :

http://www.caducee.net/dossier_specialises/pneumologie_asthme.asp. Consulté le (11/02/2016).

[6]. L'asthme : épidémiologie, facteurs de risque, diagnostic, formes cliniques, évolution :

http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/cour_année_2001/pneumologie/évolution-asthme.pdf. Consulté le (07/02/2016).

[7]. Améliorer l'information sur la prévention de l'asthme et des allergies :

http://www.lorraine.drir.gouv.fr/div_env/prse/theme27.pdf. Consulté le (02/02/2016).

[8]. Les trophallergènes:

<http://www.dictionnaire.reverso.net/francais-définition/trophallerg%C3%A8>. Consulté le (05/02/2016).

[9]. Allergie respiratoire chez l'enfant et chez l'adulte :

<http://www-santé-ujf-grenoble.fr/sante/corpus/discipline/pneumo/pathrespaigne/115/leconimprim.pdf>. Consulté le (20/02/2016).

[10]. Risque du tabac :

http://www.asthmaction.com/asthme_academy/tabac.htm. Consulté le (16/02/2016).

[11]. Les risques du tabagisme :

<http://www.tabac-info-service.fr/article/33>. Consulté le (21/02/2016).

[12]. L'asthme :

<http://www.lasante.net/maladies/asthme.htm> . Consulté le (17/02/2016).

[13]. Hypersensibilité et asthme :

<http://www.remcomp.fr/asmanet/asthme> . Consulté le (25/02/2016).

[14]. Asthme : diagnostic et traitement.

<http://www.eurekasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>. Consulté le (27/02/2016).

[15]. Asthme : causes et symptômes

<http://www.asthme.ooreka.fr> › Causes et symptômes. Consulté le (21/02/2016).

[16]. Les symptômes d'asthme :

<http://www.prevention.ch/asthme.htm>. Consulté le (28/02/2016).

[17]. Asthme et urticaire :

<http://www.asthme-allergies.org/asthme>. Consulté le (22/03/2016)

[18]. Asthme et crise d'asthme

<http://www.ameli-sante.fr/asthme/comprendre-lasthme-chez-ladulte-et-chez-len>. Consulté le (28/03/2016).

[19]. Association pulmonaire

www.pq.poumon.ca/diseases-maladies/asthma-asthme. Consulté le (04/04/2016)

[20]. Qu'and les bronches s'encombrent

www.allodocteurs.fr/.../asthme/asthme-quand-les-bronches-s. Consulté le (09/04/2016)

[21]. Ligue pulmonaire

www.liguepulmonaire.ch/fr/maladies-et-consequences/asthme.html. Consulté le (12/04/2016)

[22]. Diagnostic asthme

<http://www.eurekasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>. Consulté le (19/04/2016).

[23]. Les tests médicaux

<http://www.asthme.ooreka.fr> › Traitements. Consulté le (24/04/2016)

[24]. La wilaya d'Annaba.

https://fr.wikipedia.org/wiki/Wilaya_d'AnnabaConsulte le (28/05/2016)

[25]. Interprétation.

<http://www.sante-medecine.journaldesfemmes.com> > ... > Asthme