



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur

et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences

de la Terre et de l'Univers

Département Biologie

Laboratoire de biologie moléculaire et immunologie



MEMOIRE

Présenté par

Mekdad Mohamed Nouri

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Intitule :

Impact des AGCC et de la Vit D sur les valeurs spirométriques de l'enfant souffrant d'asthme allergique

Sous la direction de Docteur Chahrazede El Mezouar

Soutenu le 17-07-2021, devant le jury composé de :

Président ARIBI Mourad Professeur Université de Tlemcen

Examineur NOUARI Wafaa MCB Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Remerciements

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire de biologie moléculaire Appliquée et immunologie (BIOMOLIM) université de Tlemcen sous direction du professeur Mourad Aribi.

En préambule à ce mémoire, je tiens à remercier le bon Dieu, tout Puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace et la patience pour dépasser toutes les difficultés et d'accomplir ce modeste travail.

Mes grands remerciements à Mme ELMEZOUAR CHAHRAZED pour son engagement et son soutien et efforts ainsi que pour sa patience et ses remarques.

Mes chers remerciements à Me ARIBI MOURAD, professeur responsable de la spécialité d'immunologie.

Un grand merci au Dr Nouari Wafaa pour sa disponibilité sa gentillesse et ses précieuses directives tout au long de mon master

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

Mes remerciement anticipés vont aux membres du Master 2 Immunologie.

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance à mes chers parents, pour les vertus qu'ils ont cherché à développer en nous. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis tout au long de mes études pour mon éducation et ma formation je dédie ce modeste travail à la lumière de mes jours la source de mes efforts le bonheur de ma vie ma chère maman, et à L'homme de ma vie mon soutien moral mon chère père.

À mes très chers frères Fayçal, Housseem pour leur encouragement permanent et leur soutien moral.

À la flamme de mon cœur, mon âme le bonheur de ma vie et ma seconde moitié Nadjet.

À ma très chère grand-mère maternelle, Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À la mémoire de mes grands-pères et mon grand-mère Qui ont été les plus précieux, et toujours dans mon cœur, Je vous dédie aujourd'hui ce modeste travail. Qu'Allah, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

À tous les membres de ma famille Mekdad et kherrouche.

À mes très chers amis : Sidi Mohamed Bouyelfane, Abdessamed, Youcef, Walid, Abderrahmane, Amer, Ghani, Djabour, Boubouh, Amimar, Khaled, et mes collègues que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent.

Merci d'être toujours là pour moi.

Tables de matières :

Introduction.....	1
Revue de la littérature.....	3
1. Asthme.....	3
1.1. Définition.....	3
1.2. Types d asthme.....	3
1.2.1. Inflammation éosinophile.....	4
1.2.2. Inflammation non éosinophile.....	4
2. Asthme allergique pédiatrique.....	5
2.1. Généralité.....	5
2.2. Etiologie d'asthme.....	5
2.2.1. Causes génétiques.....	6
2.2.1.1. Prédisposition génétiques.....	6
2.2.1.2. Epi génétiques.....	7
2.2.2. Causes environnementales.....	7
2.2.2.1. Les allergènes d'intérieurs	7
2.2.2.1.1. Les acariens	7
2.2.2.1.2. Les animaux a fourrures.....	8
2.2.2.1.3. Moisissure et l'humidité.....	8
2.2.2.2. Les allergènes d extérieurs.....	8
2.2.2.2.1. Les grains de pollen	8
2.2.2.2.2. Le tabagisme passive	9
2.3. Epidémiologie d'asthme.....	9
2.4. Exacerbations d'asthme.....	11
2.5. Physiopathologie d'asthme allergique	12
2.5.1. Profile inflammatoire et cytokines	12
2.5.2. Remodelage tissulaire	13
2.5.3. Processus immunologique	13
2.6. Diagnostic.....	15
2.6.1. Examen différentiel	15
2.6.2. Examen clinique	15
2.6.3. Evaluation de la fonction pulmonaire	15
2.6.4. Radiographie du thorax	16
2.6.5. Bilan allergique	16
2.7. Traitement et contrôle	17

3. Asthme allergique et microbiote intestinale.....	20
3.1. Généralité.....	20
3.2. Hache intestin poumons.....	21
3.3. Microbiote intestinale et système immunitaire.....	21
3.4. Résultats des études systématique.....	22
4. Association fibres alimentaires et vitamine D	24
4.1. Généralité.....	24
4.1.1. Fibres alimentaires	24
4.1.2. Vitamine D	24
4.2. Profile inflammatoire au cours de la prise des fibres alimentaires et la vitamine D.....	25
Conclusion	28
Références bibliographiques	29

LISTE DES TABLEAUX :

Tableaux 1.1 : Différents gènes susceptibles dans l'asthme allergique pédiatrique (Bunyavanich et Schadt., 2015).

Tableaux 1.2 : Les altérations génétiques majeures identifiées dans diverses études sur l'asthme (Bunyavanich et Schadt., 2015).

Tableaux 1.3 : Les associations entre humidité excessive / moisissures et impact sanitaire selon l'OIM, l'OMS et l'Anses.

Tableaux 1.4 : Modifications inflammatoires de type 2 couramment identifiées dans l'asthme.

Tableau 1.5 : Les critères de planification de traitement et de contrôle d'asthme (Al dandachi, 2013).

Tableau 1.6 : La stratégie de traitement et de contrôle d'asthme selon ces différents stades selon GINA 2021.

Tableau 1.7 : Les doses des corticoïdes prescrit par le praticien pour les enfants asthmatiques âgés de 6 à 11 ans (GINA, 2021).

Tableau 1.8 : Résultats des études d'association des bactéries de microbiote intestinale et la sensibilisation allergique et l'asthme chez les enfants (Zimmermann et al., 2019).

Tableau 1.9 : Classifications des fibres alimentaires (Papathanasopoulos and Camilleri, 2010).

Tableau 2.1 : Les groupes d'étude.

Tableau 2.2 : Critères de sélection des enfants asthmatiques.

Tableau 3.1 : Statistiques de 78 sujets asthmatiques inclus dans l'étude.

Tableau 3.2 : Statu de 78 sujets asthmatiques inclus dans l'étude.

Tableau 3.3 : Statistique de la population d'étude selon le sexe.

Tableau 3.4 : Statistiques de la population d'étude selon l'âge.

Tableau 3.5 : Statistique de la population d'étude selon l'IMC.

Tableau 3.6 : Statistique de la population d'étude selon l'atopie.

Tableau 3.7 : Statistique de la population d'étude selon la région.

Tableau 3.8 : Statistique de la population d'étude selon la classification.

Tableau 3.9 : Statistique de la population selon le type d'asthme.

Tableau 3.10 : Statistique de la population d'étude selon le test cutané.

Tableau 3.11 : La moyenne des valeurs des quatre groupes avant/après la supplémentation.

Tableau 3.12 : Moyenne de rapport Tiffeneau avant/après la supplémentation.

Tableau 3.13 : Les statistiques de Vems avant/après la supplémentation.

Tableau 3.14 : Niveau de contrôle GINA 2019.

Tableau 3.15 : Statistique de niveau de contrôle GINA 2019.

Tableau 3.16 : Statistique de la population d'étude après la supplémentation.

Tableau 4.1 : Différentes études montrant la possibilité de contrôler l'asthme allergique pédiatrique à partir d'un régime alimentaire.

LISTE DES FIGURES :

Figure1.1 : Les types d asthme selon l endotype, le phénotype et la nature d inflammations.

Figure1.2 : Association asthme et interaction gène environnement.

Figure1.3 : La prévalence d asthme allergique dans le monde.

Figure1.4 : Mappemonde de la prévalence d asthme cliniques.

Figure1.5 : Remodelage tissulaire dans l'asthme.

Figure1.6 : Mécanisme immuno-pathologique de l'asthme allergique.

Figure1.7 : Les volumes respiratoires chez les enfants asthmatiques.(V_T = volume courant, CVL= capacité vitale lente, CPR= capacité pulmonaire totale, VR= volume résiduel.)

Figure1.8 : L éducation immunité-microbiote intestinale et pulmonaire.

Figure 3.1 : Diagramme en bâton d effectif des sujets d étude selon le sexe.

Figure 3.2 : Répartition d'âge de la population pédiatrique en bâton.

Figure 3.3 : Répartition de la population d'étude selon IMC.

Figure 3.4 : L effectif de la population selon l atopie en bâton.

Figure 3.5 : L effectif de la population d étude e digramme en bâton.

Figure 3.6 : Diagramme en bâton d effectif de la population d étude selon la classification.

Figure 3.7 : Effectif de la population selon le type d asthme en bâton.

Figure 3.8 : L effectif de la population d étude selon le test cutané en diagramme en bâton.

Figure 3.9 : Diagramme en bâton des moyennes avant/après la supplémentation.

Figure 3.10 : Diagramme en bâton de moyenne de rapport Tiffeneau avant/après la supplémentation.

Figure 3.11 : Diagramme en bâton de la moyenne de Vems avant/après la supplémentation.

Figure 3.12 : Effectif de niveau de contrôle GINA 2019 en bâton.

Figure 3.13 : Diagramme en bâton de la population d'étude après la supplémentation.

LISTE DES ABREVIATIONS :

AGCC : Les acides gras a chaines courtes.

Th2 : Lymphocytes T helper 2.

IL_4, 5, 6, 9, 13, 14, 10, 25, 33 : Interleukines 4, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 25, 33.

IgE : Immunoglobulines E.

NIH : National institute of health Guidelines on asthma.

CDC : Centre de contrôle et la prévention contre les maladies.

SARP : Cohorte du programme de recherche sur l'asthme sévère.

ORMDL3: Orosomucoid-like 3.

GSDMB: Gasdermin B.

CD23 : Cluster de la différenciation 23.

IL_4rA : Interleukine 4 récepteur de type A.

GATA3: Trans-acting T cell specific transcription factor 3.

STAT6: Signal Transducer and Activator of Transcription 6.

MYB: Myeloblastosis gene.

WDR36: Repeat-containing protein 36.

TNC: Tenascin C.

NPRS1: Neuropeptide S receptor.

UPAR: Urokinase plasminogen activator surface receptor.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

DerF1: Dermatophagoides Farinae.

DerP2: Dermatophagoides Pteronyssinus.

IOM: Institute of medicine of the national academies.

WHO: World health organization.

ANSES: French agency for food, environment and occupational, health & safety.

AIR MAG: Asthma Insight and reality in the Maghreb.

ILC2 : Cellule lymphoïde innée de type 2.

DC: Cellule dendritique.

TARC: Thymus- and activation-regulated chemokine.

PGD2 : Prostaglandine D2.

PGE2 : Prostaglandine E2.

LB: Lymphocytes B.

LT: lymphocytes T.

T reg : Lymphocytes T régulatrices.

IgA : Immunoglobulines A.

IgG2, 4 : Immunoglobulines G2, 4.

CV : Capacité vital.

CPT : Capacité pulmonaire totale.

DEP : Débit expiratoire de pointe.

V_T : Volume courant

CVL : Capacité vitale lente

CPR : Capacité pulmonaire totale.

VR : Volume résiduel.

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde.

GINA: Global Initiative for Asthma.

ICS : Corticostéroïde inhalé.

OCS : Corticostéroïde orale.

SABA: Short acting β_2 adrenergic receptor agonists.

LABA: Long acting β_2 adrenergic receptor agonists.

LTRA : Leucotriènes receptor antagonistes.

MART : Maintenance and reliever therapy with ICS_formoterol.

BIE : Broncho constriction induite par l'effort.

DF : Fibres alimentaires.

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde.

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire.

Th1 : Lymphocytes T helper 1.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

IMC : Indice de masse corporelle.

Th17: Lymphocytes T helper 17.

CCR_7: C-C chemokine receptor type 7.

TNF_α: Tumor Necrosis Factor alpha.

TGF_β: Transforming growth factor beta.

ASM : Les cellules des muscles lisses des voies aériennes.

MMP: Protéinases.

Ffar2: Free fatty acid Receptor 2.

C2 : Acétate.

C3 : Propionate.

C4 : Butyrate.

GPR : Protéine G.

GPR109a : Protéine G 109a.

Résumé :

L'asthme allergique pédiatrique est un trouble inflammatoire chronique qui affecte les sujets les plus jeunes, pendant lequel l'exposition à un allergène induit à une réponse immunitaire provoquant des symptômes épisodiques, un régime alimentaire riche en vitamine D et en fibres alimentaires peut modifier le profile inflammatoire et améliorer le délai d'exacerbations, leur supplémentation est une option thérapeutique potentielle qui suscite un intérêt particulier.

Mots clé :

Asthme allergique pédiatrique, microbiote intestinale, vitamine D, fibres alimentaires.

Abstract:

Pediatric allergic asthma is a chronic inflammatory disorder that affects the youngest subjects, during which exposure to an allergen induces an immune response causing episodic symptoms, of which a diet rich in vitamin D and dietary fiber may alter the profile inflammatory and improve the time to exacerbations, their supplementation will be a potential therapeutic option.

Key words:

Pediatric allergic asthma, gut microbiota, vitamin D, dietary fiber.

Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires, touchant 339 million personnes dans le monde, sa prévalence dans les états unis est de 8.3 % avec une tendance temporelle à l'augmentation au cours des 60 derniers années.

Une caractéristique prédominante est un schéma d'écoulement d'aire obstructif réversible sur le spiromètre et se manifeste souvent par une toux, respiration sifflante et/ou production de mucosités avec des exacerbations fréquentes, des visites aux urgences et la gestion de comorbidités. L'asthme entraîne une augmentation des couts en soins de santé et une qualité de vie moindre pour les patients et leurs familles (Saeed et al., 2020).

Des études récentes montrent une association accrue entre le microbiote intestinale et les maladies respiratoires notamment l'asthme allergique.

Il semble y avoir une fenêtre critique de colonisation qui se produit pendant la petite enfance dans laquelle les communautés microbiennes intestinales façonnent la maturation immunitaire et confèrent une susceptibilité à l'inflammation allergique des voies respiratoires.

Les mécanismes par lesquels la communauté microbienne intestinale influence les réponses immunitaires et la physiologie pulmonaire « l'axe intestin poumons », sont toujours au cours de définition, mais incluent la différenciation altérée des populations des cellules immunitaires et la production locale des métabolites qui affectent les sites distaux (Ver Heul et al., 2019).

Dernièrement, des études et quelques essais cliniques suggèrent que la croissance mondiale des maladies respiratoires est largement associée à des changements alimentaires, notamment une consommation réduite en vitamine D et en fibres alimentaires (Zhang et al., 2016).

La vitamine D est obtenue par l'exposition aux ultraviolets et l'alimentation. Les recherches définissent la vitamine D comme un puissant immuno modulateur capable d'atténuer les signaux inflammatoires dans plusieurs types cellulaires impliqués dans les réponses inflammatoires et d'augmenter les cytokines anti inflammatoires, sa carence a été associée à une inflammation accrue, à des exacerbations et des mauvais résultats globaux chez les patients asthmatiques (Hall and Agrawal, 2017).

Introduction

D'autres études montrent que les fibres alimentaires ont des effets positifs sur la santé.

La littérature scientifique montre aussi que l'apport en fibres alimentaires semble améliorer la fonction immunitaire mesurée par les acides gras à chaînes courtes « les AGCC » au niveau de l'axe intestin-poumon (Korczak et al., 2017), diminuent la capacité des cellules dendritiques à provoquer l'inflammation allergique des voies respiratoires à médiation cellulaire TH2. La supplémentation en vitamine D et en fibres alimentaires pourrait être une option thérapeutique potentielle.

1_Asthme :

1_1_Définition :

Selon, national institute of health Guidelines on asthma (NIH Guidelines) en 2007, l'asthme est défini comme un trouble respiratoire qui provoque une inflammation chronique des voies aériennes(Mims, 2015), caractérisé par une hyperproduction des cellules immunitaires en particulier les éosinophiles , les mastocytes , les lymphocytes T , les macrophages , les neutrophiles et les cellules épithéliales qui causent une inflammation locale, cette inflammation provoque des épisodes récurrents, une respiration sifflante, un essoufflement , une oppression thoracique et la toux , en particulier la nuit ou tôt le matin(Boulet et al., 2019).

L'inflammation provoque également une augmentation de l'hyperréactivité bronchique à une variété des stimulateurs (Walter et al., 2015).

1_2_Types d'asthme :

L'asthme est généralement discuté en termes d'endotype, ou sous typages en fonction des mécanismes biologiques.

Il existe plusieurs types d'asthmes : toux, asthme d'effort, asthme allergique, asthme à éosinophilie (inflammation de type 2), asthme pédiatrique, asthme de l'adulte, asthme résistant aux stéroïdes, asthme induit par l'aspirine et asthme lié à l'obésité (Coren J., 2013);(Fajt et Wenzel., 2015).

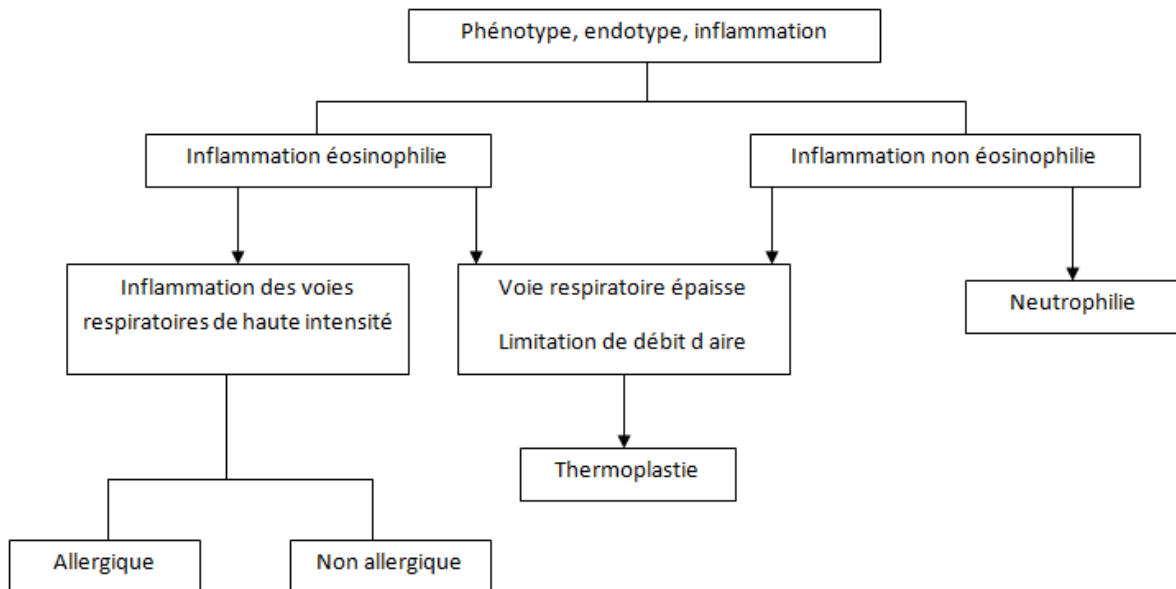


Figure 1.1 : Les types d'asthme selon l'endotype, le phénotype et la nature d'inflammations.

1_2_1_ L'inflammation éosinophile :

L'asthme à éosinophile est principalement provoqué par les cytokines de type 2, auparavant connue sous le nom de Th2 lorsque le producteur prédominant de ces cytokines étant supposé être le T helper de type Th2, d'où la découverte des cellules lymphoïdes innées de type 2 comme faible prévalence mais puissante source des cytokines IL₄, 5 et 13. D'autres cytokines de type 2 conduisent à un changement de nomenclature.

L'asthme à éosinophile peut être allergique et non allergique, la maladie allergique correspond à un stéréotype d'asthme, étant souvent d'apparition précoce avec un fond atopique et un taux IgE élevé (Jones et al., 2018).

1_2_2_ L'inflammation non éosinophile :

Le phénotype d'asthme non éosinophile (principalement Neutrophile) est caractérisé par une absence apparente d'inflammation provoquée par les Th2 et une prédominance neutrophilique dans les voies respiratoires (Moore et al., 2007).

2_ Asthme allergique pédiatrique :

2_1_ Généralité :

L'asthme allergique est la maladie chronique la plus courante pendant l'enfance, environ la moitié des enfants asthmatiques présentent les symptômes avant l'âge de 3 ans (Devonshire and Kumar, 2019).

Selon le centre de contrôle et la prévention contre les maladies (CDC), la prévalence d'asthme chez les enfants âgés de 5 à 11 ans et 12 à 17 ans a été 9.6 % et 10.5 % respectivement en 2016 (Haktanir Abul and Phipatanakul, 2019).

Selon la cohorte du programme de recherche sur l'asthme sévère (SARP), les enfants asthmatiques graves, étaient de sexe masculin avec une fonction pulmonaire et une masse corporelle normal. Les enfants souffrant d'asthme présentent un nombre d'éosinophiles, une sensibilisation à l'allergène et des niveaux d'IgE très élevés (Teague et al., 2018).

Les sujets atteints d'asthme allergique présentent les symptômes suivants : un essoufflement, une respiration sifflante, une toux et oppression thoracique, les symptômes peuvent être déclenchés par une sensibilisation à un allergène.

2_2_ Etiologies :

Elles ne sont pas connues, mais les facteurs de risque sont identifiés et l'interaction gène-environnement joue un rôle très important dans le déclenchement de la maladie chez les enfants (Mims, 2015).

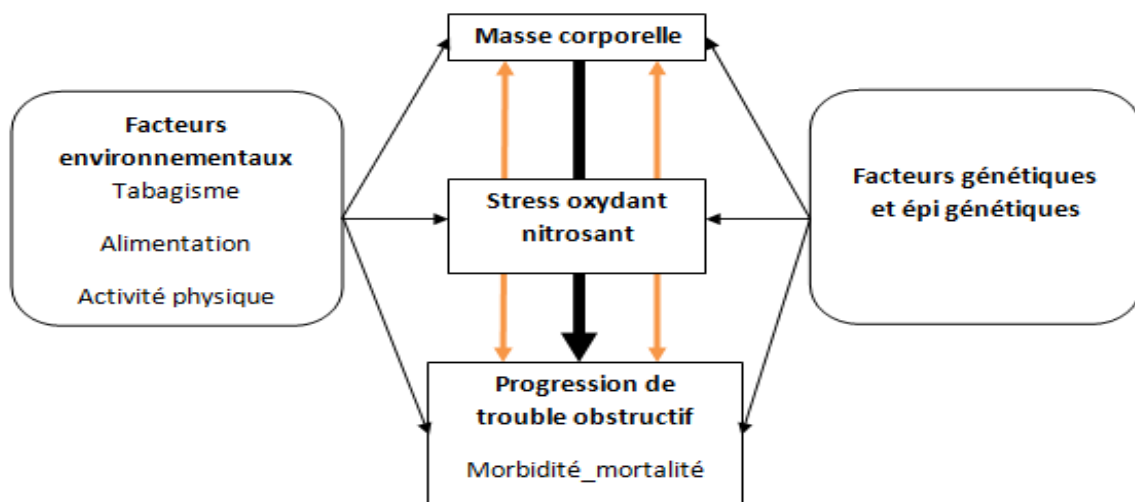


Figure1.2 : Association asthme et interaction gène environnement.

2_2_1_ Causes génétiques :

La génétique joue un rôle très important dans la causalité de l'asthme, dont l'héritabilité varie entre 35 % et 95 % (Ober et Yao., 2011).

Des généticiens identifient des centaines des gènes associés à un risque accru d'asthme, il a également été démontré que les variations épi génétiques dans la manière de la traduction génétique participe dans le développement de l'asthme (Holloway et al., 2010);(Harb et Renz., 2015).

Tableaux 1.1 : Différents gènes susceptibles dans l'asthme allergique pédiatrique (Bunyavanich et Schadt., 2015).

Groupe fonctionnel possibles	Gènes
Protéine repliant dans le réticulum endoplasmique	ORMDL3, GSDMB, ZBPBW
Atopie	CD23, IL_4RA, IL_13, GATA3, STAT6
Eosinophiles	MYB, WDR36, IL_33
Réponse tissulaire	TNC, NPSR1, UPAR

2_2_1_1_ Prédisposition génétique :

L'asthme s'est avéré être héréditaire dans de nombreuses études. Récemment, des preuves ont été acquises qu'il est familial lorsqu'il est évalué par plusieurs phénotypes comme l'atopie et l'hyperréactivité.

De plus, des études ont montré que l'hérédité, des taux élevés d'IgE sériques totales, un marqueur de l'atopie, est mieux adaptée dans une analyse de ségrégation lorsqu'un modèle à deux locus a été appliqué que lorsqu'un modèle à un locus a été appliqué.

Cela suggère que plus d'un gène est impliqué dans cette maladie complexe. La recherche de gènes dans l'asthme a maintenant conduit à plusieurs localisations sur le génome, y compris des gènes sur les chromosomes 5, 11 et 12, ces dernières régions chromosomiques ont été répliquées dans plusieurs études.

Ainsi des études d'association ont montré que plusieurs polymorphismes dans les régions chromosomiques sont liés à l'atopie, l'hyperréactivité et l'asthme(Postma, 1999).

2_2_1_2_ Épi génétique :

L'épi génétique fait référence aux caractéristiques de l'ADN qui modifient l'expression du gène mais sont indépendants de la séquence nucléotidiques tels que la méthylation d'ADN, l'hydroxylméthylation et les modifications d'histones qui entraîne généralement une dérégulation de l'inflammation (Breton et al., 2014).

Tableaux1.2 :Les altérations génétiques majeures identifiées dans diverses études sur l'asthme (Bunyavanich et Schadt., 2015).

Mécanismes d'épi génétiques	Exemples possibles dans l'asthme
Méthylation d'ADN	Régulation à la baisse des régulateurs de l'inflammation Augmentation de la Méthylation lors de l'exposition au fumé de tabac L'héritage maternel
Modification des histones	Modification de profile inflammatoire des cellules T

2_2_2_ Causes environnementales :

L'environnement intérieur et extérieur contient de nombreuses expositions qui influencent le développement de l'asthme et la morbidité (Diette et al., 2008).

La sensibilisation et l'exposition aux allergènes intérieurs y compris les acariens, les rongeurs, les blattes et les animaux domestiques, aggravent le contrôle de l'asthme et la fonction pulmonaire chez les enfants, d'où 80 % des enfants asthmatiques d'âge scolaire sont sensibilisés à au moins 1 allergène intérieur (Naja et al., 2018).

2_2_2_1_ Les allergènes d'intérieurs :

2_2_2_1_1_ Les acariens :

Les allergènes DerF1 et DerP2 sont les espèces d'acariens les plus communs, Dermatophagoides Farinae et Dermatophagoides Pteronyssinus respectivement.

Ce sont des membres microscopiques de classe des arachnides et ont besoin de l'humidité pour survivre, environ 30 % à 60 % des enfants atteints y sont sensibilisés (Weiss et al., 2001).

2_2_2_1_2_ Les animaux à fourrure :

Le chat et le chien sont les poils d'intérieur les plus courants des animaux domestiques, environ 25 % à 65 % des enfants asthmatiques y sont sensibilisés.

Les allergènes des animaux à fourrure adhèrent aux vêtements, aux murs, aux meubles et autres surfaces rembourrées, et sont également transportées sur des petites particules qui leur permettent de rester en vol pendant une longue période.

L'absence de l'animale d'intérieur n'exclue pas l'exposition aux allergènes que ce soit directe ou indirecte par un transfert passif d'allergène (Almqvist et al., 2001).

2_2_2_1_3_ Moisissure et l'humidité :

Environ 12.2 % des cas y sont sensibilisés aux (Byeon et al., 2017), les protéines allergènes des moisissures varient selon les espèces.

Les moisissures d'intérieur les plus courants sont l'Aspergillus et le Penicillium alors que les moisissures d'extérieurs courants sont le Cladosposium, l'Alternaria et l'Eicocum. Ces microorganismes dépendent de l'humidité pour assurer leur croissance (Naja et al., 2018).

2_2_2_2_ Les allergènes d'extérieur :

2_2_2_2_1_ Les grains de pollen :

Les pollens sont ceux qui sont suffisamment petits pour être transportés par le vent (Gautier and Charpin, 2017).

Chez la plupart des patients, l'allergie au pollen induit une rhino conjonctivite, ainsi que l'hyperréactivité bronchique qui augmente pendant les saisons de pollinisation (Beier et al., 2003).

2_2_2_2_2_ Le tabagisme passive :

La relation entre le tabagisme passif, l'exacerbation de l'asthme infantile et l'hospitalisation est bien connue, la fumée de tabac contient des particules solides et des composés organiques semi volatils et volatils qui agissent comme des irritants respiratoires, dans les Etats Unis plus que 200000 exacerbations sont associées au tabagisme passif(Gautier and Charpin, 2017).

Dans une étude transversale sur 2250 jeunes asthmatiques, 17.3 % ont déclaré la consommation de la fumé de tabac, et parmi les non-fumeurs 53.2 % étaient exposés au tabagisme passif, donc la fumée de cigarette est un contributeur majeur de déclenchement d'exacerbations (Kit et al., 2013).

Tableaux 1.3 :L'association entre humidité excessive / moisissures et impact sanitaire
Selon l'OIM, l'OMS et l'Anses.

Les autorités sanitaires	IOM	WHO	ANSES
Symptômes bronchiques (toux et respiration sifflante)	+	+	+
Occurrence de l'asthme	0	0	+ enfants + asthme chez les adultes
Exacerbations d'asthme	+	+	+
Pneumonie d'hypersensibilité	+	+	+

Remarque: «+» signifie que l'association a été acquittée et «0» signifie qu'elle ne l'a pas été.

2_3_ Epidémiologie :

L'asthme est un syndrome hétérogène qui touche plus de 300 millions de personnes dans le monde, dont 25 millions parmi eux sont des américains, il s'agit aussi de la maladie chronique la plus fréquente de l'enfant (Stern et al., 2020), avec une prévalence de 8.3%, dont près de 10 % d'enfants d'âge de 5 à 14 ans, les garçons ont une incidence de 9.3 % par rapport aux filles 7.3%. l'indice est plus élevé chez ceux qui vivent sous le seuil de pauvreté par une prévalence de 10.9%, les Afro américains ont plus d'asthme allergique que les blancs 9.9 % contre 7.4 % (Azmeah et al., 2020).

Une étude a estimé que la prévalence de l'asthme allergique est de 14.1 % en république Dominicaine, de 25.7 % dans les pays d'Amérique latine chez les enfants âgé de 13 à 14 ans, 30.9 % Cuba, le Venezuela de 29.7 %, 23.2 % dans Costa Rica, 21.8 % dans Porto Rico, 20.5 % dans le Panama, de 18.3 % dans le Honduras (Sun et al., 2017).

En Algérie :

D'après AIR MAG (asthma Insight and reality in the Maghreb) conduit en 2008 a estimé la prévalence de l'asthme à 3,1% en Algérie pour la population générale des adultes et de 4,1% chez les enfants (Nafti et al., 2009).

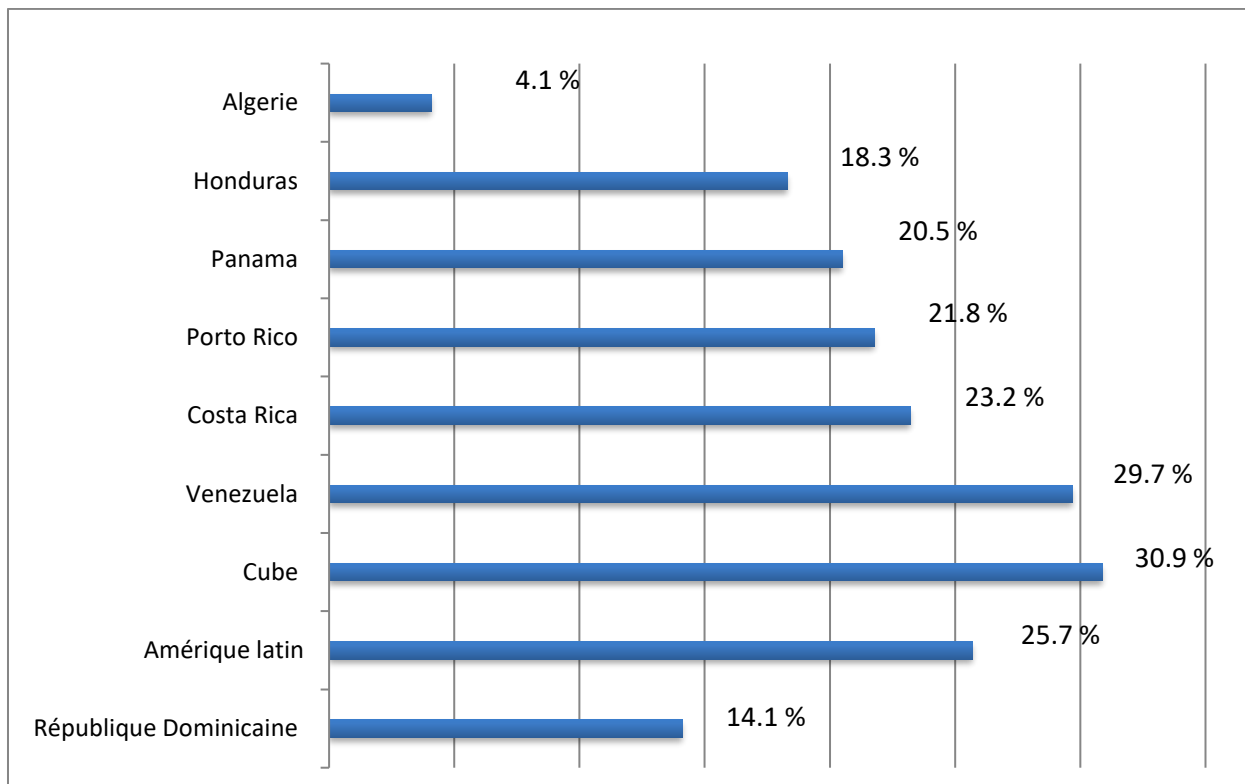


Figure1.3 : La prévalence d asthme allergique dans le monde.

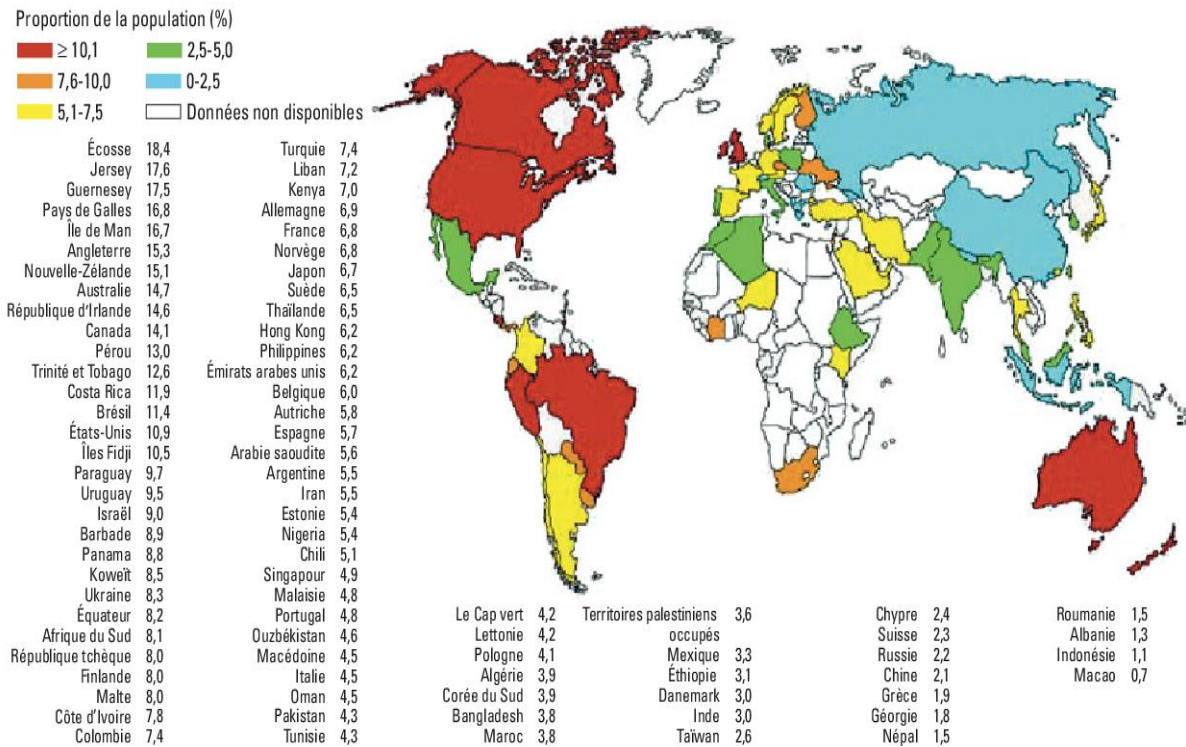


Figure1.4 : Mappemonde de la prévalence d asthme.

2_4_ Exacerbation de l'asthme :

L'exacerbation de l'asthme est définie comme une augmentation progressive des symptômes, essoufflement, toux, et respiration sifflante, les exacerbations surviennent généralement chez les sujets souffrant d'asthme préexistant, mais aussi peuvent être la première manifestation d'asthme.

Le plus souvent, les poussées ou les crises d'asthme surviennent à la suite d'une infection virale des voies aériennes supérieures, d'une exposition à un allergène, ou d'une mauvaise observance des médicaments (Maselli and Peters, 2018).

Cependant, même avec des soins optimaux, environ 10 % des patients asthmatiques connaîtront une exacerbation majeure nécessitant un changement de traitement, des corticostéroïdes oraux, une visite aux urgences ou une hospitalisation une fois par an (Bateman et al., 2004).

2_5_ physiopathologie de l'asthme allergique :

2_5_1_ profile inflammatoire et cytokines :

L'inflammation de voies aériennes inférieures est due très souvent à la combinaison d'une prédisposition génétique et environnementale, avec une altération du microbiote et des métabolites de système biologique.

La plupart des sujets asthmatiques ont une inflammation de type 2, d'après les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), cette inflammation est associée à un ensemble de profils des cytokines tels que IL_4, 5, 13 et IL_14, et à des cellules inflammatoires, les éosinophiles, mastocytes, les basophiles, les Th2 et les plasmocytes produisant des immunoglobulines de types E IgE (Mims, 2015).

Ce type d'inflammation est couramment observé chez les sujets atteints de maladies allergiques, de troubles éosinophilies ou ayant des infections parasitaires.

Les cellules épithéliales des voies respiratoires jouent un rôle très important dans la régulation de l'inflammation via les cytokines IL_25, 33, et le lymphopoéitine stromale thymique (Fahy, 2015).

Tableaux 1.4 : Modifications inflammatoires de type 2 couramment identifiées
Dans l'asthme.

Type cellulaire des voies respiratoire	Changement inflammatoire
Cellules épithéliales	Augmentation d IL_33 et de lymphoéitine stromale thymique
Lymphocytes	Augmentation du biais Th2 avec une régulation à la baisse des cellules T reg Augmentation d IL_4, 5, 13 et la production des IgE par les plasmocytes
Eosinophiles	Accumulation Médie par I IL_5
Mastocytes et basophiles	Augmentation de l affinité des IgE

2_5_2_ remodelage tissulaire :

Le remodelage tissulaire est une pléthore d'altérations pathologiques qui se produisent dans les voies respiratoires inférieures.

Les modifications pathologiques de la muqueuse comprennent une hyperplasie et une métaplasie des cellules en coupe avec une production accrue du mucus.

Sous la muqueuse, l'hypertrophie des muscles lisses, les dépôts de collagène et les glandes muqueuses plus grosses dominent les changements observés, conduisant à une augmentation de la production de mucus dans les voies respiratoires pendant les épisodes chez les sujets asthmatiques (Mims, 2015).

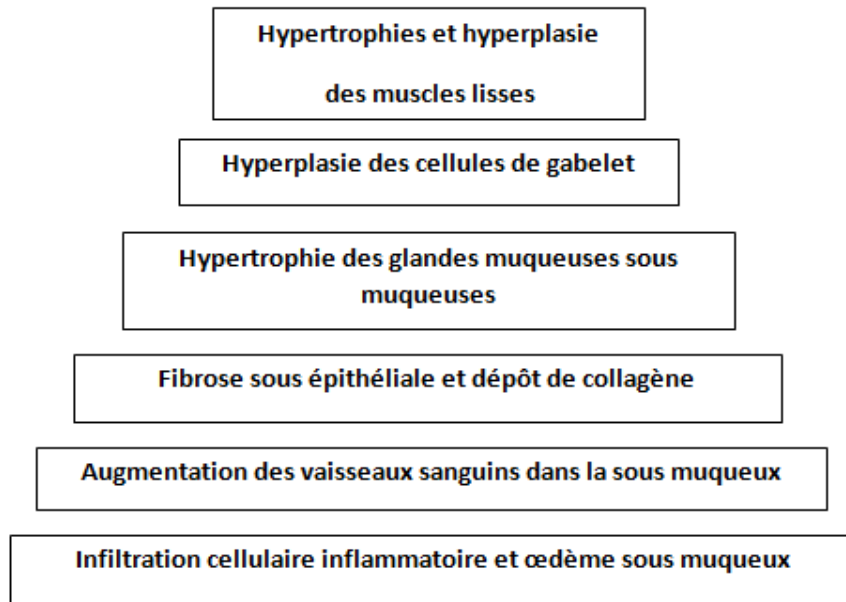


Figure1.5 : Remodelage tissulaire dans l'asthme.

2_5_3_ processus immunologique :

L'exposition aux allergènes conduisant à une inflammation Th2 ou IgE/Th2, endommage la barrière épithéliale et entraîne une production des cytokines, IL_33, IL_25 et de lymphopoéitine stromale thymique.

Ces cytokines agissent sur les cellules ILC2, DC et les Th2, entraînant la production des cytokines anti inflammatoire telles que l'IL_4, 5 et 13 qui ont un rôle central dans l'asthme allergique. L'IL_4 et l'IL_13 poussent la commutation

isotypique des anticorps à passer aux IgE dans les lymphocytes B. L'IL₁₃ peut aussi agir sur les cellules musculaires des voies respiratoires provoquant une broncho constriction et contribuant à un remodelage tissulaire.

L'actions d'allergène, et de l'IL₄ et 13 sur les cellules épithéliales des voies respiratoires induit à une attraction des éosinophiles et des chimiokines tels que la chimiokine dérivée des macrophages et la chimiokine régulée par l'activation TARC, cela attire les cellules Th₂ vers les voies respiratoires.

La réticulation des IgE par l'allergène sur les mastocytes induit à la libération de l'histamine, de Leucotriènes et des prostaglandines PGD₂ et PGE₂, qui favorisent la broncho constriction des vois aériennes au cours des crises épisodiques d'asthme(Edwards et al., 2017).

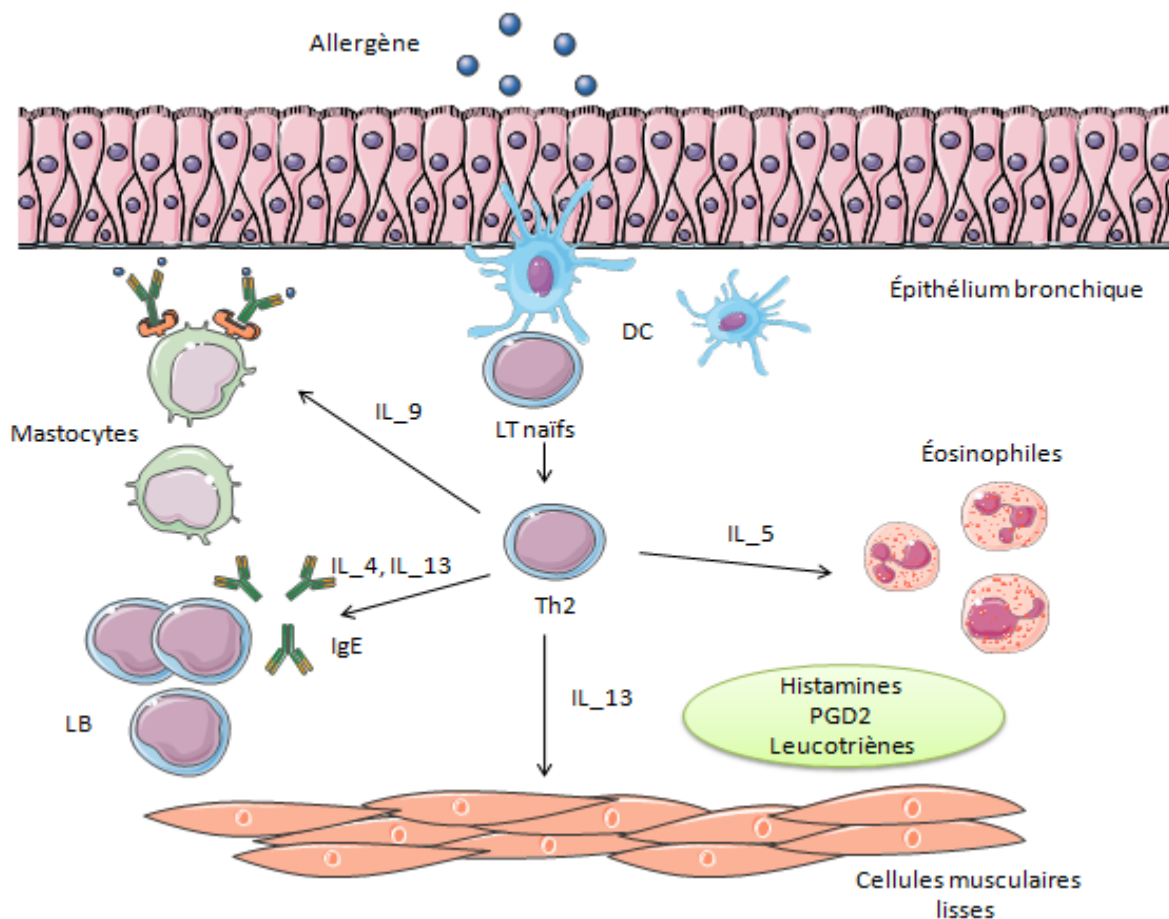


Figure1.6 : Mécanisme immuno-pathologique de l'asthme allergique.

(DC : cellule dendritiques, LB : lymphocytes B, IgE : immunoglobulines E, Th₂ : lymphocytes T helper, IL₄, 5,9, 13 : interleukines 4, 5,9, 13, PGD₂ : prostaglandine D₂).

2_6_ Diagnostique

Le diagnostic d'asthme comprend généralement 4 étapes :

- ✓ Confirmer le diagnostic et éliminer un faux asthme.
- ✓ Rechercher les facteurs favorisants.
- ✓ Évaluer la sévérité.
- ✓ Définir (apprécier) les modalités évolutives.

Le diagnostic se fait différemment selon l'âge du patient.

L'interrogatoire est un élément capital dans le diagnostic, il précisera les symptômes, les périodes et les circonstances de leur survenue. Il permet également de chercher le terrain atopique personnel et familial, l'histoire de l'asthme, les manifestations associées, le profil psychologique du patient et l'existence d'un reflux gastro-œsophagien ou d'une sinusite chronique (Huchon, 2001).

2_6_1_ Diagnostic différentiel :

D'autres pathologies que l'asthme seront évoquées :

- Bronchiolite oblitérante.
- Corps étranger endo-bronchique.
- Dyskinésies trachéo-bronchiques (malacies).
- Mucoviscidose.
- Infections ORL récurrentes (surtout virales).
- Radiographie du thorax anormale.
- Déficit immunitaire (IgA, IgG2, IgG4) (Lemaire, 2008).

2_6_2_ Examen clinique :

L'examen clinique doit être complet.

Chez un asthmatique l'examen intercritique est normal, à l'inverse chez un asthmatique en crise, il y a une expiration laborieuse et une polypnée avec sibilances présentes aux deux temps de la respiration. En cas de crise il faut chercher également des signes de gravité orientant la prise en charge (Huchon, 2001).

2_6_3_ Evaluation de la fonction respiratoire :

Permet de reconnaître et quantifier l'obstruction bronchique, et donc d'apprécier de façon objective le contrôle de l'asthme.

Spiromètre : très utile au diagnostic permettant une évaluation objective de l'obstruction. Elle permet la mesure des volumes et des débits d'air, tels que la capacité vitale (CV), la capacité pulmonaire totale (CPT), le débit expiratoire de pointe (DEP), le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) (Guide SAD, 2010).

Ces mesures sont prises par des spiromètres (Dautzenberg, 2005).

Mesure du DEP : Permet d'évaluer l'obstruction des bronches proximales, le dépistage des exacerbations et le contrôle de leur niveau de gravité. La mesure se fait par un débitmètre de pointe (peak-flow meter) (Huchon, 2001).

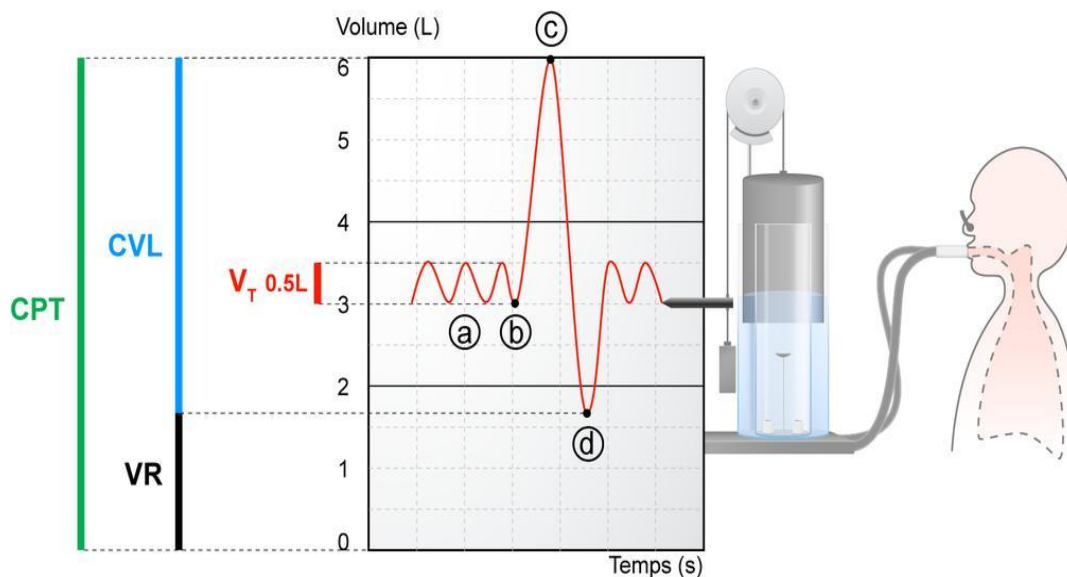


Figure 1.7 : Les volumes respiratoires chez les enfants asthmatiques.

(V_T = volume courant, CVL = capacité vitale lente, CPR = capacité pulmonaire totale, VR = volume résiduel.)

2_6_4_ Radiographie du thorax :

Examen nécessaire pour la recherche de distension, d'un éventuel infiltrat ou de trouble de ventilation. Il permet d'argumenter le diagnostic différentiel (CHRETIEN et J, 1990).

2_6_5_ Bilan allergologie :

Il a un rôle dans la précision de l'atopie.

Les tests cutanés : moyens les plus utilisés et les plus fiables pour explorer le terrain allergique. Réalisés sans limite d'âge, leur lecture doit être corrélée à l'histoire clinique. La méthode de référence reste les pricks tests (Guide SAD, 2010).

Le dosage des IgE spécifiques : Ils explorent les IgE spécifiques contre un allergène donné (méthode de référence : CAP SYSTEM). Leur dosage doit être

orienté en fonction des données cliniques. Ces tests, très coûteux, sont réservés aux cas discordants ou difficiles (Guide SAD, 2010).

2_7_ traitement et contrôle :

Le traitement de l'asthme implique une approche personnalisée, qui comprend une éducation à l'autogestion, un plan d'actions écrit sur l'asthme et une formation sur les inhalateurs, pour les enfants, cela comprend les parents, les soignants et les enseignants (Papi et al., 2018).

La détermination du niveau de contrôle de la maladie permet au praticien d'adapter le schéma thérapeutique afin d'obtenir une prise en charge optimale et de diminuer le nombre d'exacerbations (Al dandachi, 2013), selon le tableau dessous :

Tableau 1.5 : Les critères de planification de traitement et de contrôle d'asthme

(Al dandachi, 2013).

Critères	Contrôles	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Symptômes diurnes	≤ 2 fois par semaines	> 2 fois par semaines	3 ou plus de critères d'asthme partiellement contrôlé présente dans n'importe quelle semaine
Symptômes ou réveils nocturnes	Aucune	Présente	
Recours au traitement variabilité	≤ 2 fois par semaines	> 2 fois par semaines	
Limitation des activités	Aucune	Présente	
Fonction pulmonaire (VEMS/DEP)	Normale	< 80% de valeur prédite ou de la meilleure valeur personnelle	

Le traitement chez les enfants asthmatiques est ajusté selon les besoins individuels de chaque patient, pour cela deux types de médicaments sont utilisés en fonction de la gravité de la maladie, le tableau ci-dessous montre les types de médicaments et la dose pour chaque palier :

Tableau 1.6 : La stratégie du traitement et du contrôle d'asthme selon ces différents stades selon GINA 2021.

Palier de la maladie	Contrôleur préférés pour contrôler les symptômes et éviter les crises	Autres options contrôleurs	Autres possibilités
<ul style="list-style-type: none"> Palier 1 symptômes moins de deux fois par mois 	ICS à faible dose pris chaque fois que SABA est pris	CSI à faible dose quotidienne	au besoin agoniste bêta 2 à courte durée d'action (ou MART de soulagement des CSI-formatérol à faible dose)
<ul style="list-style-type: none"> Palier 2 symptômes deux fois par mois ou plus mais moins d'une fois par jour 	ICS corticostéroïde inhalé à faible dose quotidienne	antagonistes quotidien des récepteurs des Leucotriènes (LTRA), ou ICS faible dose prise chaque fois que SABA prise	
<ul style="list-style-type: none"> Palier 3 symptômes presque tous les jours, ou réveil avec asthme une fois par semaine ou plus 	ICS-LABA à faible dose, ou ICS à dose moyenne, ou ICS-formatérol à très faible dose d'entretien et de soulagement (MART)	ICS-LTRA à faible dose	
<ul style="list-style-type: none"> Palier 4 symptômes presque tous les jours, ou réveil avec asthme une fois par semaine ou plus et fonction pulmonaire faible 	ICS-LABA à dose moyenne ou thérapie d'entretien et de soulagement ICS-formatérol à faible dose (MART)	ajouter du tiotropium ou ajouter du LTRA	
	Des OCS de courte durée peuvent également être nécessaires pour les patients présentant un asthme sévère non contrôlé		

<ul style="list-style-type: none"> • Palier 5 	se référer pour une évaluation phénotypique, une dose plus élevée d'ICS-LABA en complément du traitement, par exemple anti-IgE	ajoutez des anti-IL ₅ ou des OCS à faible dose, mais tenez compte des effets secondaires	
---	--	---	--

Comparativement aux médicaments utilisés pour d'autres maladies chroniques, la plupart des médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme ont des ratios thérapeutiques très favorables. Les options pharmacologiques pour le traitement à long terme de l'asthme se répartissent en trois catégories principales :

Médicaments de contrôle : ces médicaments contiennent des CSI et sont utilisés pour réduire l'inflammation des voies aériennes, contrôler les symptômes et réduire les exacerbations et le déclin connexe de la fonction pulmonaire (O'Byrne et al., 2009), les doses des CSI-formatérol, prises lorsque les symptômes apparaissent et avant l'exercice. La dose et le régime des médicaments de contrôle doivent être optimisés pour minimiser le risque d'effets secondaires des médicaments, y compris les risques de nécessiter des corticostéroïdes oraux OCS (GINA, 2021).

Tableau 1.7 : Les doses des corticoïdes prescrits par le praticien pour les enfants asthmatiques âgés de 6 à 11 ans (GINA, 2021).

ICS : corticoïdes inhalés	Dose d ICS (msg)		
	Faible	Moyenne	Forte
- Dipropionate de béclométhasone	100-200	>200-400	>400
- Dipropionate de béclométhasone	50-100	>100-200	>200
- Budésonide	100-200	>200-400	>200
- Budésonide	250-500	>500-1000	>1000
- Ciclesonide	80	>80-160	>160
- Furoate de fluticasone	50	50	n.a
- Propionate de fluticasone	50-100	>100-200	>200
- Propionate de fluticasone	50-100	>100-200	>200
- Furoate de mométasone	100	100	>200

Médicaments de soulagement dits les analgésiques : ceux-ci sont fournis à tous les patients pour le soulagement nécessaire des symptômes de rupture, y compris lors de l'aggravation de l'asthme ou des exacerbations. Ils sont également recommandés pour la prévention à court terme de la broncho constriction induite par l'exercice (BIE) (Nwaru et al., 2020). Les analgésiques comprennent l'ICS-formotérol à faible dose selon les besoins, ou le SABA selon les besoins (GINA, 2021).

Traitements d'appoint pour les patients souffrant d'asthme sévère : ils peuvent être envisagés lorsque les patients présentent des symptômes persistants et/ou des exacerbations malgré un traitement optimisé avec des médicaments de contrôle à dose élevée généralement une dose élevée de CSI plus un LABA, et le traitement des facteurs de risque modifiables (GINA,2021).

3_ Asthme allergique et microbiote intestinal :

3_1_ Généralité :

L'asthme est une maladie respiratoire chronique courante qui touche plus de 300 millions de personnes dans le monde. Les caractéristiques cliniques de l'asthme et son étiologie immunologique et moléculaire diffèrent largement d'un patient à l'autre. La compréhension des subtilités de l'asthme a évolué au point que les approches de la médecine de précision, y compris l'analyse du microbiote, sont de plus en plus reconnues comme un élément important de la gestion de la maladie. Le microbiote pulmonaire et intestinal joue de nombreux rôles importants dans le développement, la régulation et le maintien de réponses immunitaires saines(Barcik et al., 2020).

La dysbiose microbienne dans les poumons et l'intestin dans l'asthme peut être causée par de nombreux facteurs liés au mode de vie et aux expositions environnementales. Un déséquilibre entre les souches bactériennes symbiotiques et pathologiques dans l'intestin et le poumon peut entraîner une altération du développement immunitaire et des réponses inflammatoires inappropriées, mais on ne sait toujours pas si le déséquilibre est la cause ou l'effet de la maladie.

3_2_ hash intestins poumons :

Notre flore intestinale affecte notre fonction métabolique et la réponse immunitaire de l'organisme, l'alimentation joue un rôle important dans la détermination de la composition de la flore intestinale.

Les métabolites ne sont pas seulement produits en régulant l'immunité du système digestif, mais affectent également des organes distants, tels que les poumons et le cerveau.

La dysbiose bactérienne est un type de bactéries intestinales impliquées dans de nombreuses maladies pulmonaires, notamment les allergies et l'asthme (Anand and Mande, 2018).

De plus en plus de preuves appuient la «réponse muqueuse commune», selon laquelle les effets du microbiote intestinal sur l'immunité muqueuse peuvent influencer les réponses immunitaires dans des sites muqueux éloignés, y compris le poumon (Mestecky, 1987).

3_3_ Microbiote intestinal et système immunitaire :

Au cours des dernières décennies, le progrès de notre compréhension de l'écologie microbienne nous ont permis d'apprécier le rôle important des communautés microbiennes dans le maintien de la santé humaine, car le microbiote intestinal a été lié à la fois dans des modèles expérimentaux et des études cliniques à la prédisposition à l'asthme.

Il semble y avoir une «fenêtre critique» à la colonisation qui se produit pendant l'enfance lorsque les communautés microbiennes dans l'intestin établissent une maturation immunitaire et confèrent une sensibilité à l'inflammation allergique des voies respiratoires.

Les mécanismes par lesquels les communautés microbiennes intestinales influencent les réponses immunitaires pulmonaires sont encore au cours de définition, mais incluent la différenciation variable des groupes de cellules immunitaires importants dans l'asthme et la production locale de métabolites affectant des sites éloignés.

Pris ensemble, ces résultats indiquent une association étroite entre les communautés microbiennes, le développement de l'immunité de l'hôte et le développement d'une inflammation allergique des voies respiratoires.

Une meilleure compréhension de ces relations augmente le potentiel des thérapies microbiennes ciblées pour améliorer ou prévenir l'asthme (Barcik et al., 2020).

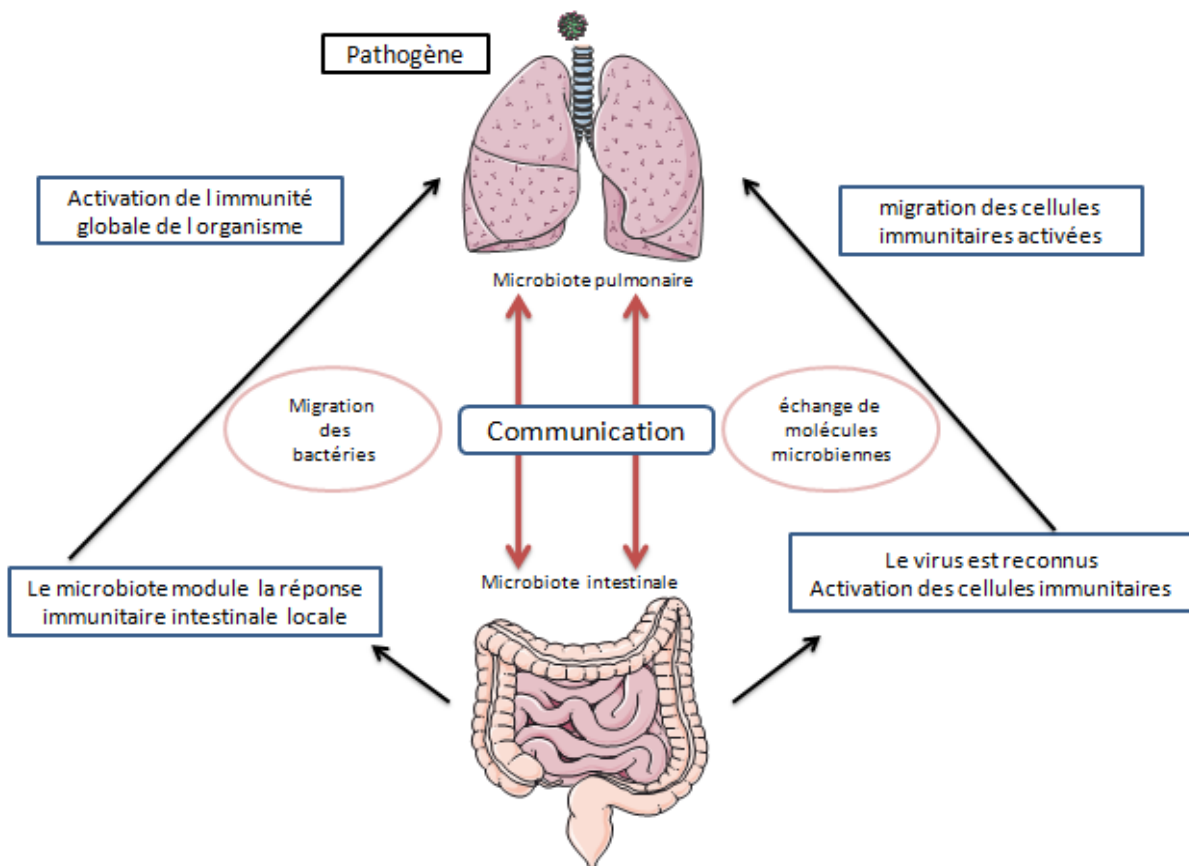


Figure 1.8 : L'équation immunité-microbiote intestinal et pulmonaire.

3_4_ Résultats des études systématiques :

Une étude systématique effectuée en 2018, aboutie à un totale de 47 études rapportant les résultats de 11954 échantillons de selles provenant de 3071 enfants souffrants de différents types d'allergies.

Les 5 études résumées dessous montrent l'association entre le microbiote intestinal, la sensibilisation allergique et l'asthme chez ces enfants (Zimmermann et al., 2019).

Tableau 1.8: Résultats des études d'association des bactéries de microbiote intestinale et la sensibilisation allergique et l'asthme chez les enfants (Zimmermann et al., 2019)

Auteur Pays d'étude Année de publication	Echantillons totaux	Techniques d'analyse des selles	Age à la Collecte des selles	Age à la Mesure des résultats	Résultats mesurés	Principaux résultats
Arrieta et al Équateur 2017	27 70 97	Pcr	3 mois	5 ans 5 ans	Questionnaire sur les symptômes de respiration sifflante	Enfants atteints de respiration sifflante atopique: <ul style="list-style-type: none"> • Aucune différence dans la diversité bactérienne ou fongique à 3 mois. • Plus grande abondance relative des genres Streptococcus et Ruminococcus à 3 mois. • Abondance relative plus faible des genres Bacteroides et Bifidobacterium à 3 mois. • Plus grande abondance relative des champignons P kudriavzevii à 3 mois.
Stiemsma et al Canada 2016	39 37 113	Real time pcr	3mois 12 mois	3,6,12,18,30,36,48 et 60 mois	Questionnaire sur les symptômes d acné et asthme Examen clinique de l'eczéma, rhinite et asthme	Enfants asthmatiques: <ul style="list-style-type: none"> • pas de différence de diversité bactérienne à 3 et 12 mois. • plus faible abondance relative du genre Lachnospira à 3 mois. • plus grande abondance relative de l'espèce C néonatale à 12 mois.
Fujimura et al États Unis 2016	72 226 596	pcr	1 mois 12 mois	1,6,12,24 et 48 mois	Questionnaire sur les symptômes d asthme Examen clinique d asthme	Enfants atteints d'atopie et d'asthme: <ul style="list-style-type: none"> • une moindre abondance relative des genres Bifidobacterium, Akkermansie et Faecalibacterium à 1 et 6 mois. • une plus grande abondance relative des genres Candida et Rhodotorula à 1 et 6 mois. • Aucune association entre la diversité du microbiote et l'atopie ou l'asthme ne risque.
Van Nimwegen et al Hollande 2011	942 10 952	Culture Pcr	1 mois	3,7,12,24,40 et 60 mois	Questionnaire sur les symptômes d asthme Examen clinique d asthme	Enfants asthmatiques de 72 à 84 mois: <ul style="list-style-type: none"> • plus fréquemment colonisé par l'espèce C difficile à 1 mois.
Vael et al Belgique 2011	24 86 110	DGGE	21 jours	21 jours, 6,12,18,24, et 36 mois	Questionnaire sur les symptômes d asthme	Les nourrissons présentant un risque accru d'asthme (respiration sifflante et eczéma et antécédents familiaux positifs d'asthme): <ul style="list-style-type: none"> • plus fréquemment colonisée par l'espèce B fragilis et C. coccoides à 21 jours.

4 Association Fibres alimentaire et vitamine D :

4_1 Généralités :

4_1_1 Fibres alimentaires :

Les fibres alimentaires (DF) sont des résidus alimentaires d'origine végétale qui résistent à l'hydrolyse par les enzymes alimentaires humaines, les fibres alimentaires sont composées de cellulose, d'hémicellulose et de lignine (Trowell et al., 1976), les fibres alimentaires comprennent les polysaccharides analogues ayant un effet bénéfique sur la santé .

La variation des propriétés des fibres alimentaires influe leur effet physiologique, ils sont classés en fibres alimentaires solubles et non solubles selon la solubilité dans l'eau, la fermentation microbienne dans le gros intestin et la viscosité (Papathanasopoulos and Camilleri, 2010).

Tableau 1.9 : Classifications des fibres alimentaires (Papathanasopoulos and Camilleri, 2010)

Fibres alimentaires solubles	Fibres alimentaires insolubles
la pectine	La cellulose
les gommes	L hémicellulose
les polysaccharides	La lignine

La teneur en fibres dans l'alimentation influence le microbiote intestinal, qui produit plusieurs métabolites qui à leur tour, influencent les réponses immunitaires et métaboliques alors que les maladies des voies respiratoires sont souvent associées à une inflammation intestinale influençant la modification de la signalisation dans les cellules épithéliales pulmonaires par la modulation de la production des cytokines inflammatoires.

4_1_2 Vitamine D :

La vitamine D assure l'équilibre entre le phosphore et le calcium en favorisant leur absorption au niveau intestinal elle intervient également dans le processus de la division cellulaires du système immunitaire.

La vitamine D a deux origines. Une partie de la vitamine D est synthétisée par la peau sous l'influence des rayons ultraviolets du soleil, qui transforme le

cholestérol en vitamine D. Si l'exposition au soleil est adéquate, nous fabriquons entre 60 à 70% de vitamine D (source interne).

La vitamine D peut également être apportée par les aliments (source externe), dont les produits particulièrement riches en vitamine D sont les poissons gras et l'huile de foie de morue, dans une moindre mesure, du lait, du beurre, des jaunes d'œufs, du foie de veau et quelques champignons

Au cours de la dernière décennie, il y a eu un intérêt croissant sur le rôle de la vitamine D dans l'asthme. De nombreuses études ont suggéré qu'une carence en vitamine D peut jouer un rôle dans la gravité des symptômes. Vitamine D et son activation démontrent que le récepteur de la vitamine D a des effets immuno modulateurs et des propriétés anti-inflammatoires. Il a été proposé que grâce à ce récepteur, la vitamine D peut atténuer les effets, les réponses immunitaires innées et adaptatives à travers son effets sur les cellules dendritiques, les macrophages et T et B(Stern et al., 2020).

La vitamine D peut également jouer un rôle dans les voies respiratoires recombinaison, par modification des cellules épithéliales, alvéolaires, macrophages et transcription directe de cytokines stimulant l'inflammation.

Dans les modèles animaux, une carence en vitamine D a entraîné un remodelage accru des voies respiratoires, une augmentation de l'éosinophilie bronchique, une diminution des cellules T régulatrices, et une augmentation de l'expression De NF-KB.

4_2_ profile inflammatoire au cours de la prise des fibres alimentaires et de la vitamine D :

Dans l'atopie et l'asthme allergique, l'interaction complexe entre les cellules et les médiateurs inflammatoires et l'altération de la tolérance immunogène favorisent les lésions des voies respiratoires provoquant les symptômes d'asthme et les exacerbations (Ali and Nanji, 2017).

Récemment des études suggèrent que la croissance mondiale des maladies allergiques des voies respiratoires est largement associée à des changements alimentaires. Notamment, une consommation réduite des fibres alimentaires et de la vitamine D.

Par conséquent, une supplémentation appropriée en fibres alimentaires et en vitamine D pourrait potentiellement prévenir les maladies allergiques des voies respiratoires (Zhang et al., 2016).

Auparavant, le rôle immuno modulateur de la vitamine D est soutenu par la présence de VDR et l'hydroxylation de la 25(OH) D dans les types cellulaires pertinents, y compris les macrophages et les cellules dendritiques (Paul et al., 2012).

Les données expérimentales ont suggéré que les fibres alimentaires et la vitamine D, inhibent de manière significative l'expression des cytokines Th2 (Zhang et al., 2016), et inhibent aussi la synthèse d'IL_4 par les cellules T naïves cultivées, il a été démontré aussi que la vitamine D réduit les niveaux d'IL_4 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire chez les modèles murins (Paul et al., 2012).

La vitamine D peut influencer la pathogénèse de l'asthme par la modulation des cellules T reg, dont l'association avec les fibres alimentaires induit à une sécrétion accrue d'IL_10 qui favorise la différenciation des LT naïves en T régulatrices avec des taux réduits des IgE (Zhang et al., 2016).

Néanmoins, l'altération de la balance Th1/Th2 est un indicateur important des changements fonctionnels dans la suppression de la réponse immunitaire aberrante et de l'inflammation des éosinophiles dans les maladies allergiques et comme expliqué, l'interleukine-10, une cytokine anti-inflammatoire, a freiné et même mis fin à l'inflammation.

En ce sens, la régulation à la hausse de l'expression de l'IL-10 pourrait bien être un autre mécanisme potentiel de suppression de la réponse immunitaire Th2 médiée par les fibres alimentaires et la vitamine D. De plus, le niveau inférieur d'IgE reflétait également objectivement l'atténuation de la réponse immunitaire Th2 et la tolérance immunitaire à l'antigène allergique.

Il est raisonnable de considérer que cet effet inhibiteur du supplément de fibres et de vitamine D sur l'inflammation des éosinophiles est lié à la suppression du biais Th2 de la réponse immunitaire et à l'équilibre de l'immunité Th1/Th2 (Zhang et al., 2016).

Problématique :

Les fibres alimentaires et la vitamine D sont des nutriments essentiels, ils ont un rôle très crucial dans le maintien de la santé humaine, ces aliments ont un effet remarquable sur la modulation de l'inflammation des voies aériennes supérieures dans les maladies respiratoires, notamment l'asthme allergique.

Leur supplémentation dans le régime alimentaire d'enfants asthmatiques fait l'objet de notre étude qui consiste à examiner leur effet sur l'inflammation et la régulation de la balance th1/th2 au cours de l'asthme allergique pédiatrique.

Objectif :

Examiner l'effet de la supplémentation en fibres alimentaires et en vitamine D sur le profile inflammatoire au cours de l'asthme allergique pédiatrique.

But :

Déterminer si la supplémentation en vitamine D et en fibres alimentaires diminuent les symptômes respiratoires et l'inflammation, et améliorent le délai des exacerbations chez les sujets jeunes souffrants d'asthme allergique.

Conclusion :

L'asthme est la pathologie chronique la plus fréquente en pédiatrie, cette maladie est caractérisée par l'hyperréactivité bronchique non spécifique, une inflammation chronique et un remodelage tissulaire de la structure des voies respiratoires au cours de laquelle nous pouvons influencer les médiateurs à travers la vitamine D et les fibres alimentaires.

L'asthme allergique est une inflammation médiée par les cellules T de type Th2 sensibilisée par des allergènes avec la stimulation des éosinophiles et des mastocytes par la sécrétion des cytokines anti inflammatoires IL4,5,13 qui augmentent l'inflammation des voies respiratoires.

La suppression de l'inflammation allergique est entraînée par des lymphocytes T régulatrices qui ont un rôle modulateur contrôlant le développement de l'asthme allergique inflammatoire en se développant vers un profil de T reg par la sécrétion d'IL10 qui inhibe la réponse Th2.

La vitamine D est une substance liposoluble qui joue un rôle dans l'infection respiratoire elle est nécessaire pour la régulation immunitaire, elle favorise la différenciation des lymphocytes T naïfs en T reg sécrétant des IL10.

Les fibres alimentaires sont des résidus alimentaires d'origine végétale, ils ont un effet immuno modulateur dans la régulation de la balance Th1/Th2 notamment dans l'altitude d'expression d'IL10.

Des études récentes montrent que la supplémentation en vitamine D et en fibres alimentaires ont un effet sur le profile inflammatoire dans plusieurs maladies notamment l'asthme allergique.

Références bibliographiques :

1. Al dandachi, G. (2013). Faisabilité d'un protocole de suivi des patients asthmatiques sortant des urgences après une crise. Université Paris Diderot - Paris 7.
2. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renstrom A, Hedren M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:694-8.
3. Ali, N.S., and Nanji, K. (2017). A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*.
4. Anand, S., and Mande, S.S. (2018). Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol* 9, 2147.
5. Arrieta MC, Arevalo A, Stiemsma L, Dimitriu P, Chico ME, Loo S, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142: 424-34.e10.
6. Azmeh, R., Greydanus, D.E., Agana, M.G., Dickson, C.A., Patel, D.R., Ischander, M.M., and Lloyd, R.D. (2020). Update in Pediatric Asthma: Selected Issues. *Disease-a-Month* 66, 100886.
7. Barcik, W., Boutin, R.C.T., Sokolowska, M., and Finlay, B.B. (2020). The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity* 52, 241–255.
8. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-844.
9. Beier J, Beeh KM, Kornmann O, Morankic E, Ritter N, Buhl R. Dissimilarity between seasonal changes in airway responsiveness to adenosine-5'-monophosphate and methacholine in patients with grass pollen allergic rhinitis: relation to induced sputum. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132(1):76–81.
10. Boulet, L.-P., Reddel, H.K., Bateman, E., Pedersen, S., FitzGerald, J.M., and O'Byrne, P.M. (2019). The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J* 54.

Références bibliographiques

11. Breton CV, Siegmund KD, Joubert BR, et al. Prenatal tobacco smoke exposure is associated with childhood DNA CpG methylation. *PLoS One*. 2014;9:e99716.
12. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:31–42.*
13. Byeon JH, Ri S, Amarsaikhan O, Kim E, Ahn SH, Choi IS, et al. Association between sensitization to mold and impaired pulmonary function in children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:509-16.
14. CHRETIEN, J., and J, M. (1990). Pneumologie.
15. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med*. 2013;15:243–249.
16. Dautzenberg, B. (2005). Guide pratique de l'asthme. MEDIGUIDE, masson.
17. Devonshire, A.L., and Kumar, R. (2019). Pediatric asthma: Principles and treatment. *Allergy Asthma Proc* 40, 389–392.
18. Diette GB, McCormack MC, Hansel NN, Breyse PN, Matsui EC. Environmental issues in managing asthma. *Respir Care* 2008;53:602-17.
19. Edwards, C.A., Xie, C., and Garcia, A.L. (2015). Dietary fibre and health in children and adolescents. *Proc Nutr Soc* 74, 292–302.
20. Edwards, M.R., Strong, K., Cameron, A., Walton, R.P., Jackson, D.J., and Johnston, S.L. (2017). Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140, 909–920.
21. Fahy JV. Type 2 inflammations in asthma present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:57–65.
22. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:299–310; quiz 311.
23. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016;22:1187-91.
24. Garcia-Larsen, V., Del Giacco, S.R., Moreira, A., Bonini, M., Charles, D., Reeves, T., Carlsen, K.-H., Haahtela, T., Bonini, S., Fonseca, J., et al. (2016). Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. *Allergy* 71, 433–442.
25. Gautier, C., and Charpin, D. (2017). Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *J Asthma Allergy* 10, 47–56.

Références bibliographiques

26. Haktanir Abul, M., and Phipatanakul, W. (2019). Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergy International* 68, 150–157.
27. Hall, S.C., and Agrawal, D.K. (2017). Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clinical Therapeutics* 39, 917–929.
28. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135: 15–24.
29. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 Suppl 2):S81–S94.
30. http://www.conseilscientifique.public.lu/content/dam/conseil_scientifique/publications/examens-laboratoire/vitamine-d-long.pdf
31. Huchon, G. (2001). *Pneumologie pour le praticien*.
32. Jones, T.L., Neville, D.M., and Chauhan, A.J. (2018). Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond)* 18, s36–s40.
33. Kim, C.H. (2021). Control of lymphocyte functions by gut microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cell Mol Immunol* 18, 1161–1171.
34. Kit BK, Simon AE, Brody DJ, Akinbami LJ. US prevalence and trends in tobacco smoke exposure among children and adolescents with asthma. *Pediatrics* 2013;131:407-14.
35. Korczak, R., Kamil, A., Fleige, L., Donovan, S.M., and Slavin, J.L. (2017). Dietary fiber and digestive health in children. *Nutrition Reviews* 75, 241–259.
36. Kurt E, Aklas A, Gulbas Z, Erginel S, Arslan S. The effects of natural pollen exposure on inflammatory cytokines and their relationship with nonspecific bronchial hyperresponsiveness in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(2):126–131.
37. Lemaire, E. (2008). *La pneumologie fondée sur les preuves*.
38. Maselli, D.J., and Peters, J.I. (2018). Medication Regimens for Managing Acute Asthma. *Respir Care* 63, 783–796.
39. Mestecky, J. (1987). The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol* 7, 265–276.
40. Mims, J.W. (2015). Asthma: definitions and pathophysiology: Asthma: definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy and Rhinology* 5, S2–S6.
41. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D *et al*. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's

Références bibliographiques

- Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 119 : 405 – 13.
42. Naja, A.S., Permaul, P., and Phipatanakul, W. (2018). Taming Asthma in School-Aged Children: A Comprehensive Review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 6, 726–735.
43. Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting beta2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55:1901872.
44. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011;242:10–30.
45. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:19-24.
46. Papathanasopoulos, A., and Camilleri, M. (2010). Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. *Gastroenterology* 138, 65-72.e1-2.
47. Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S.E., and Reddel, H.K. (2018). Asthma. *Lancet* 391, 783–800.
48. Paul, G., Brehm, J.M., Alcorn, J.F., Holguín, F., Aujla, S.J., and Celedón, J.C. (2012). Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 185, 124–132.
49. Pocket Guide for Health professionals updated. (2021). Global initiative for asthma, www.ginasthma.org.
50. Pocket Guide for Health professionals updated. (2020). Global initiative for asthma, www.ginasthma.org.
51. Postma, D.S. (1999). [Current opinions about asthma: genetic factors]. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 61, 575–591.
52. SAD, guide sur le diagnostique et la prise en charge de l'asthme de l'enfant, 2010.
53. Saeed, M.A., Gribben, K.C., Alam, M., Lyden, E.R., Hanson, C.K., and LeVan, T.D. (2020). Association of Dietary Fiber on Asthma, Respiratory Symptoms, and Inflammation in the Adult National Health and Nutrition Examination Survey Population. *Annals ATS* 17, 1062–1068.
54. Stern, J., Pier, J., and Litonjua, A.A. (2020). Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol* 42, 5–15.

Références bibliographiques

55. Stiemsma LT, Arrieta MC, Dimitriu PA, Cheng J, Thorson L, Lefebvre DL, et al. Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clin Sci* 2016;130:2199-207.
56. S. Nafti, S.T., M. El Ftouh, N. Yassine, A. Benkheder, H. Bouacha, M. Ali-Khoudja, H. Fakhfakh, S. Schück N. Texier, A. El Hasnaoui Prévalence de l'asthme dans les pays du Maghreb : étude AIRMAG. *Revue des Maladies Respiratoires*, janvier 2009. 26: p. 33.
57. Sun, W.W., Gupta, L., Andreae, A.E., Romutis, K., Borda, A.M., Sabu, P., McKenna, S., and Ryan, M. (2017). Prevalence of Pediatric Asthma Risk in Santo Domingo, Dominican Republic. *Ann Glob Health* 83, 293–299.
58. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, et al. Baseline features of the severe asthma Research program (SARP III) cohort: differences with age. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:545e54.e4.
59. Trowell, H., Southgate, D.A., Wolever, T.M., Leeds, A.R., Gassull, M.A., and Jenkins, D.J. (1976). Letter: Dietary fibre redefined. *Lancet* 1, 967.
60. Vael C, Vanheirstraeten L, Desager KN, Goossens H. Denaturing gradient gel electrophoresis of neonatal intestinal microbiota in relation to the development of asthma. *BMC Microbiol* 2011;11:68.
61. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128: 948-55, e1-3.
62. Ver Heul, A., Planer, J., and Kau, A.L. (2019). The Human Microbiota and Asthma. *Clinic Rev Allergy Immunol* 57, 350–363.
63. Walter, H., Sadeque-Iqbal, F., Ulysse, R., Castillo, D., Fitzpatrick, A., and Singleton, J. (2015). The effectiveness of school-based family asthma educational programs on the quality of life and number of asthma exacerbations of children aged five to 18 years diagnosed with asthma: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep* 13, 69–81.
64. Weiss ST, Horner A, Shapiro G, Sternberg AL, Group CAMPR. The prevalence of environmental exposure to perceived asthma triggers in children with mild-to-moderate asthma: data from the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:634-40.

Références bibliographiques

- 65.**Zhang, Z., Shi, L., Pang, W., Liu, W., Li, J., Wang, H., and Shi, G. (2016). Dietary Fiber Intake Regulates Intestinal Microflora and Inhibits Ovalbumin-Induced Allergic Airway Inflammation in a Mouse Model. *PLoS ONE* *11*, e0147778.
- 66.**Zimmermann, P., Messina, N., Mohn, W.W., Finlay, B.B., and Curtis, N. (2019). Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* *143*, 467–485.