

N° d'ordre :



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de Biologie
Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie, W 041 41 00

MEMOIRE

Présenté par
Amina BOUZIANE

En vue de l'obtention du

Grade de Master
Spécialité Immunologie
Thème

Effet de la vitamine D et des fibres alimentaires sur les
malondialdéhydes salivaires au cours de l'asthme allergique non
contrôlé chez l'enfant

Soutenu le 28 juillet 2019:

Sous la direction du Professeur Mourad ARIBI

Président	SMAHI Mohammed Chemseddine	MCA	Université de Tlemcen
Encadreur	NOUARI Wafa	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	ELMEZOUAR Chahrazede	MAA	Université de Tlemcen
Examinatrice	BRAHAMI Nabila	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2018/2019

C'est avec l'aide de dieu que j'ai pu arriver au terme de ce modeste travail, que je tiens à dédier le fruit de mes études

À mes chers parents que dieu les garde Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

A mes très chers sœurs Rim et Nour El Houda et mon frère Aymen, que dieu vous bénisse, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège.

A mon mari Fayçal et mon fils Housseem, que dieu vous bénisse, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège.

J'ai l'honneur et l'immense plaisir de dédier ce travail si modeste a vous : mes chères familles BOUZIANE et ZEMMOUR et AMMOUR.

Ce travail est dédié à toute la promotion IMMUNOLOGIE, ça été un grand plaisir de vous avoir connu.

A tous nos chères professeur pour leurs patience et leurs grand intérêt qu'ils nous ont apportés tous le long de notre parcours universitaire.

Introduction : L'asthme est un trouble chronique inflammatoire hétérogène commun des voies respiratoires, l'asthme allergique est un phénotype d'asthme commun avec des caractéristiques cliniques et biomarqueurs distinctes,

La vitamine D présente un intérêt particulier dans l'asthme en raison de ses effets immunomodulateurs

Les fibres alimentaires sont constituées de glucides non digestibles provenant de polysaccharides végétaux et d'oligosaccharides dérivés du lait maternel, L'asthme, l'eczéma, le rhume des foies et l'allergie alimentaire sont les troubles immunitaires les plus touchés par les modifications de l'apport en fibres alimentaires.

Malondialdéhyde est connu comme marqueur du stress oxydatif et atteint des taux sériques élevés en raison du tabagisme et du diabète sucré

Objectif : Evaluer le taux salivaire du MDA et chez les enfants asthmatiques et sujets sains

Matériels et méthode : dosage du MDA salivaire chez des enfants asthmatiques et des enfants sains

Résultats : En comparaison avec les témoins sains, Le résultat final montre que chez les enfants asthmatiques le taux salivaire de MDA diminué significativement associé à l'inflammation des voies respiratoire

Conclusion : l'asthme allergique entraîne une inflammation bronchique caractérisé par un Déséquilibre immunitaire

Mots clés : asthme, vitamine D, fibre alimentaire, MDA

Introduction: Asthma is a common chronic inflammatory joint disease of the respiratory tract, allergic asthma is a common asthma phenotype with distinct clinical features and biomarkers,

Vitamin D is of particular interest in asthma because of its immunomodulatory effects

Dietary fiber consists of indigestible carbohydrates derived from plant polysaccharides and oligosaccharides derived from breast milk. Asthma, eczema, hay fever and food allergy are the immune disorders most affected by dietary fiber intake.

Malondialdehyde is known as a marker of oxidative stress and has elevated serum levels due to smoking and diabetes mellitus

Objective: To evaluate the salivary rate of MDA and in children with asthma and healthy subjects.

Materials and method: Dosage of salivary MDA in children with asthma and healthy children

Results: In comparison with healthy controls, the final result shows that in children with asthma the salivary level of MDA decreased significantly associated with inflammation of the respiratory tract

Conclusion: allergic asthma causes bronchial inflammation characterized by an immune imbalance

Key words: asthma, vitamin D, dietary fiber, MDA

مقدمة: الربو هو مرض التهاب المفاصل المزمن الشائع في الجهاز التنفسي ، والربو التحسسي هو النمط الظاهري للربو الشائع مع السمات السريرية المميزة والعلامات الحيوية ، فيتامين (د) له أهمية خاصة في الربو بسبب آثاره المناعية

الالياف الغذائية تتكون من الكربوهيدرات غير القابلة للهضم المستمدة من السكريات النباتية و السكريات المخاطية المستمدة من حليب الأم ، والربو والأكزيما وحمى القش وحساسية الغذاء هي اضطرابات المناعة الأكثر تضررا من تناول الألياف الغذائية

يعرف Malondialdehyde بأنه علامة على الإجهاد التأكسدي ولديه مستويات مرتفعة من المصل بسبب التدخين ومرض السكري

الهدف: تقييم معدل اللعاب من MDA وفي الأطفال الذين يعانون من الربو والأشخاص الأصحاء

المواد والطرق: جرعات MDA اللعابية عند الأطفال المصابين بالربو والأطفال الأصحاء

النتائج: بالمقارنة مع الضوابط الصحية، تظهر النتيجة النهائية أنه عند الأطفال المصابين بالربو ، انخفض مستوى اللعاب من MDA بشكل كبير مع التهاب الجهاز التنفسي

الخلاصة: الربو التحسسي يسبب التهاب الشعب الهوائية الذي يتميز به الخلل المناعي

الكلمات الرئيسية: الربو، وفيتامين (د)، والألياف الغذائية، MDA

Ce travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (BIOMOLIM), Université de Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI.

Avant tout, je remercie DIEU le tout-puissant de m'avoir donné le courage, la volonté, la patience et la santé durant toutes ces années d'études. C'est grâce à lui que ce travail a pu être réalisé.

En guise de reconnaissance, je tiens à témoigner mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

Je tiens à remercier mon professeur Mourad ARIBI.

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

Mes remerciements s'adressent également à médecin Elmezouar Chahrazad, pour son soutien. Sa clairvoyance et ses compétences m'ont été d'une aide inestimable. Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et

celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire. Et pour terminer, je remercie du fond de mon cœur mes parents pour leur soutien inconditionnel. Ils sont notre source inépuisable de motivation.

Table des matières X

Résumé	iii
Abstract	iv
Résumé en arabe	v
Avant –propos	vi
Dédicace	vii
Table des matières	x
Table des figures	xi
Table des tableaux	xii
Table des abréviations	xiii
Introduction	1
Chapitre1: Revue de la littérature	2
1.1 Asthme	2
1.2 Asthme allergique	2
1.2.1 Définition	2
1.2.2 Épidémiologie	3
1.2.3 Étiologie	3
1.2.3.1 Facteurs étiologique de l'asthme allergique	4
1.2.3.1.1 Facteurs de l'hôte	4
1.2.3.1.2 Facteur environnementaux	4
1.2.4 Phénotype	5
1.2.4.1 Sensibilisation allergique	5
1.2.4.2 Symptômes en réponse à une exposition à un allergène	5
1.2.5 Biomarqueurs de l'asthme chez l'enfant	6
1.2.5.1 Biomarqueurs issus des voies aériennes	7

Table des matières	X
1.2.5.2 Biomarqueurs sanguins	8
1.2.6 Diagnostic de l'asthme chez les enfants	9
1.2.6.1 Critères clés pour le diagnostic de l'asthme chez les enfants	9
1.2.7 Traitement	10
1.3 Mécanismes immunopatologie de l'asthme allergique	10
1.3.1 La phase de sensibilisation	10
1.3.2 Immunité innée et adaptative	11
1.3.3 Effecteurs du répons inflammatoire	12
1.4 Vitamine D et rôle immuno-modulateur dans les allergies inflammatoire	13
1.4.1 Vitamine D	13
1.4.2 Vitamine D et l'asthme	14
1.4.3 Rôle immunomodulateur de la vitamine D	15
1.5 Fibres alimentaires et microbiote intestinal chez les asthmatiques	16
1.5.1 Fibres alimentaires	16
1.5.2 Effets des fibres alimentaires et de leurs métabolites sur la fonction des mastocytes	16
1.5.3 Composition du microbiome et sa relation avec le développement de l'asthme	17
1.6 Malondialdéhyde(MDA)	18
1.7 Problématique et objectif	18
1.7.1 Problématique	18
1.7.2 Objectif	18
1.7.3 But	18
Chapitre2:Matériels et méthodes	19
2.1 Patients	19
2.2 Critères d'inclusion	19

2.3 Critères de non inclusion	19
2.4 Critères d'exclusions	20
2.5 Modalité de recrutement et de collecte de données	20
2.6 Supplémentation= intervention avec protocole clair	20
2.7 Récupération de la salive	20
2.8 Dosage de MDA	21
2.8.1 Principe de dosage	21
2.8.2 Étapes de dosage	21
2.8.3 Préparation des solutions	22
Chapitre 3:Résultat	24
3.1. Taux salivaire du MDA	24
Chapitre 4 : discussion	26
4.1. Taux salivaire du Malondialdéhyde	27
Chapitre 5:Conclusion et perspective	28
Chapitre 6:Bibliographie	30

Figure 1.1: comparaison entre l'anatomie des voies respiratoire saines et malade	3
Figure 1.2: Prévalence de l'asthme dans le monde	3
Figure 1.3: Interaction des facteurs d'environnement et de susceptibilité de l'hôte dans la pathogènes de l'asthme	5
Figure 1.4: Sensibilisation des voies respiratoires dans l'induction d'asthme de types allergique	11
Figure 1.5: les cellules présentatrices d'antigènes dans les poumons	13
Figure 1.6: Structure chimique de la vitD3 et vitD2 avec des atomes de carbones marqués subissant un hydroxylation	14
Figure 1.7: Effets Immuno-modulateurs de la vitamine D sur les cellules inflammatoires dans l'asthme allergique	15
Figure 1.8: Inhibition de l'activation des mastocytes par les fibres alimentaires	17
Figure 2.1: Tube ECBU	21
Figure 2.2: Plaque à 96 puits	22
Figure 2.3: La densité optique (492nm)	22
Figure 2.4: La densité optique (620nm)	22
Figure 3.1: Les taux salivaire du MDA chez les enfants asthmatique supplémentés ou non à la vitamine D et fibres alimentaires	24

Tableau 1.1: Éléments définissant le phénotype

6

A

AA: Asthme allergique

APC: les cellules présentatrice d'antigène

B

BAL: broncho-alvéolaires inférieures

BHT: Butylated hydroxy-toluène

C

CDC: centre pour le contrôle et la prévention des maladies

COPD: maladies pulmonaire obstructive

E

EBC: condensé dans l'air expiré

EI: l'expectoration induite

F

FeNO: Oxyde nitrique expiré

G

GINA: Global Initiative for asthma

I

ICS: corticostéroïde inhalés

IFN γ : Interféran gamma

IL4: interleukine 4

IL12: Interleukine12

IL13: Interleukine13

IgE: immunoglobulines E

M

MC: Mastocyte

MDA: Malondialdéhyde

P

PNE: Pourcentage de polynucléaires éosinophiles

T

TBA: Acide thiobarbiturique

TCA: acide trichloracétique

TH1: T helper 1

TH2: T Helper2

U

UVB: Rayon ultraviolets B

V

VDR: récepteur de vitamine D

Introduction

L'asthme est une maladie hétérogène très répandue caractérisée par une obstruction variable des voies respiratoire (Silkoff et al. 2015), c'est un syndrome caractérisé par des accès intermittents d'essoufflement de respiration sifflante et de toux, apparait le plus souvent dans l'enfance (Locksley, 2010).l'asthme a été de plus en plus reconnue comme un complexe de plusieurs phénotypes (Gauthier et al., 2015)

Asthme allergique est un phénotype d'asthme commun avec des caractéristiques cliniques et biomarqueurs distinctes (Schatz and Rosenwasser, 2014)

La vitamine D présente un intérêt particulier dans l'asthme en raison de ses effets immuno-modulateurs. (Ali and Nanji, 2017), et peut jouer un rôle important dans l'asthme en inhibant l'inflammation (Gupta et al. 2012).

Il avait un effet sur la respiration sifflante et l'asthme chez l'enfant (Mak and Hanania, 2011), et sa carence est une évolution générale plus grave de la fonction pulmonaire et des symptômes chez les patients asthmatiques (Hall and Agrawal, 2017)

Au cours des dernières décennies, la prévalence des maladies allergiques a fortement augmenté dans les pays développés à mode de vie occidental, parallèlement à une consommation réduite de fibres alimentaires.

L'asthme, l'eczéma, le rhume des foins et l'allergie alimentaire sont les troubles immunitaires les plus touchés par les modifications de l'apport en fibres alimentaires. (Folkerts et al. 2018)

Malondialdéhyde est connu comme marqueur du stress oxydatif et atteint des taux sériques élevés en raison du tabagisme et du diabète sucré

Le but de ce travail est de démontrer l'effet de la vitamine D et les fibres alimentaires sur les Malondialdéhydes salivaires chez des enfants asthmatique et la comparaison avec des enfants sains.

1.1 Asthme :

L'asthme est un trouble inflammatoire chronique des voies aériennes (El Mahdi Boubkraoui et al., 2015) caractérisé par une obstruction qui peut s'améliorer spontanément ou disparaître seulement sous l'effet de la diminution de la sensibilité des voies respiratoires (van Aalderen, 2012). Il s'agit de la plus fréquente des maladies chroniques de l'enfant et représente un problème majeur de la santé publique (Bouzigon et al., 2015)

L'asthme a de nombreuses causes notamment l'exposition par inhalation à des allergènes et à des isocyanates (Cohn et al., 2004)

1.2 Asthme allergique :

1.2.1 Définition :

C'est la maladie non transmissible la plus répandue chez les enfants dans le monde (Nishima et al., 2019), c'est un trouble inflammatoire chronique associé à une obstruction variable des voies respiratoires et à une hypersensibilité bronchique (Papadopoulos et al., 2012)

L'asthme allergique est un aspect de la maladie atopique, la sensibilité aux allergènes commence à se manifester au niveau des surfaces muqueuses où les allergènes environnementaux rencontrent les épithéliums muqueux.

L'interaction d'allergène inhalé avec les cellules immunitaires sensibilisées dans les voies respiratoires entraîne un asthme allergique (Mukherjee and Zhang, 2011)

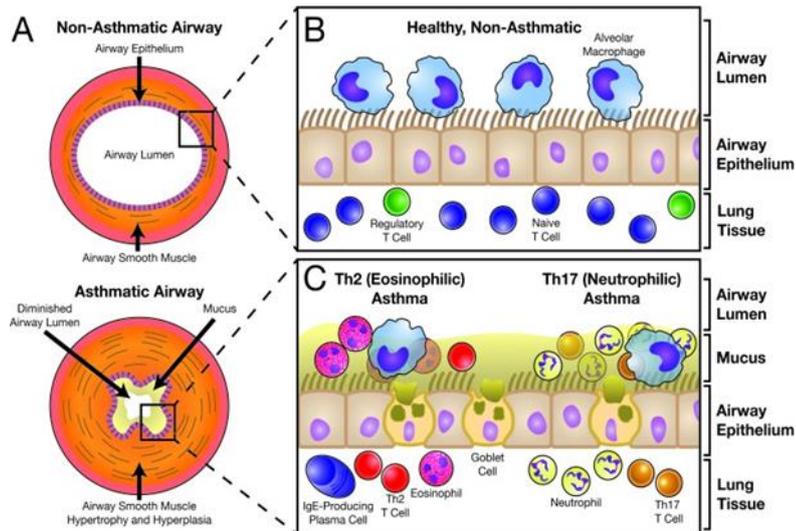


Figure 1.1 Comparaison entre l'anatomie des voies respiratoires saines et malades (Adami and Bracken, 2016)

1.2.2 Epidémiologie :

La prévalence de l'asthme est en augmentation depuis le décennie des années 1960 dans la plupart des régions du monde. La prévalence la plus élevée de la maladie a été observée dans les pays développés (Douros et al., 2017)

Il existe également des différences de prévalence de l'asthme par région géographique. De 2008 à 2010, il était le plus élevé dans le nord-est (8,8%), suivi du centre-ouest (8,7%), de l'ouest (8,0%), puis du sud (7,6%). (Loftus and Wise, 2016)

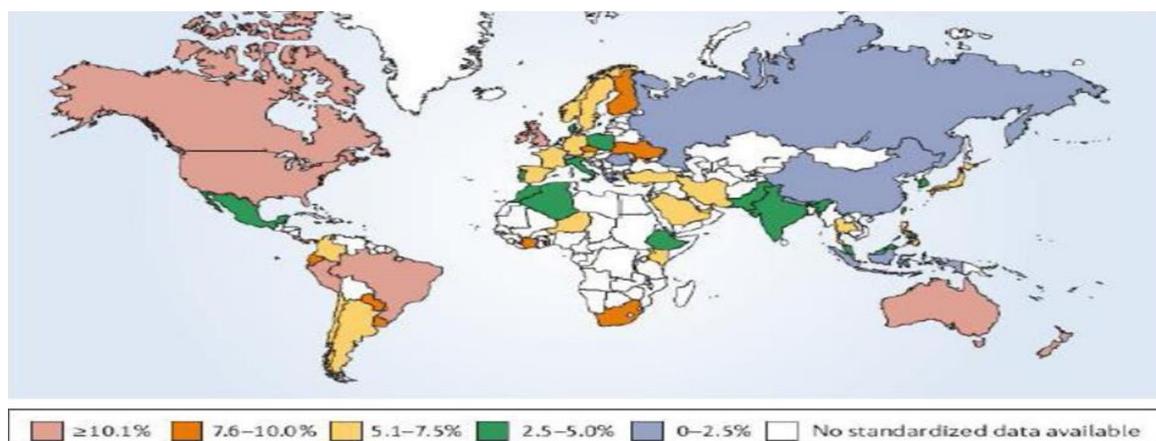


Figure 1.2 Prévalence de l'asthme dans le monde (Devereux, 2006)

1.2.3 Etiologie :

Chapitre 1 : revue de littérature

L'étiologie de l'asthme peut être multifactorielle, il s'agit d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux(Chabra and Gupta, 2019)

1.2.3.1 Facteurs étiologiques de l'asthme allergique :

De nombreux facteurs de risque d'asthme peuvent être divisés en facteurs hôtes et environnementaux.

1.2.3.1.1 Facteurs de l'hôte :

Génétique: peuvent être liés à la pathogenèse de l'asthme. Plusieurs gènes

- production d'anticorps IgE
- hyperréactivité des voies aériennes
- médiateurs inflammatoires (cytokines, chimiokines)
- facteurs de croissance et rapport entre Th1 et réponses immunitaires Th2(Ali and Nanji, 2017)

Sexe: L'asthme chez les enfants est plus fréquent chez les garçons que chez les filles et à l'âge adulte, c'est l'inverse.

La raison de ces différences entre les sexes est la taille des poumons est plus petite chez les hommes que chez les femmes à la naissance mais plus grande à l'âge adulte.

1.2.3.1.2 Facteurs environnementaux :

Allergènes: le rôle des allergènes dans le développement de l'asthme chez les enfants n'est toujours pas clair. Il dépend de l'allergène, de la dose, du moment de l'exposition et de l'âge de l'enfant

Infections: les infections respiratoires dans la petite enfance pourraient jouer un rôle protecteur contre le développement de l'asthme et des études ont montré qu'elles pouvaient développer un asthme plus tard dans la vie. (Ali and Nanji, 2017)

Fumée de tabac : il a été démontré que le tabagisme actif était un facteur de risque de développer de l'asthme.

Il est plus difficile de maintenir le contrôle de l'asthme chez les fumeurs asthmatiques que chez les non-fumeurs asthmatiques.

Chapitre 1 : revue de littérature

Une altération de l'inflammation des voies respiratoires et une insensibilité aux corticostéroïdes seraient les mécanismes à l'origine des effets indésirables du tabagisme chez les patients asthmatiques

Polluants extérieurs / intérieurs: l'exposition à la pollution de l'air extérieur et intérieur reste un facteur de risque important, tant pour le développement de l'asthme que pour le déclenchement des symptômes de l'asthme (Toskala and Kennedy, 2015).

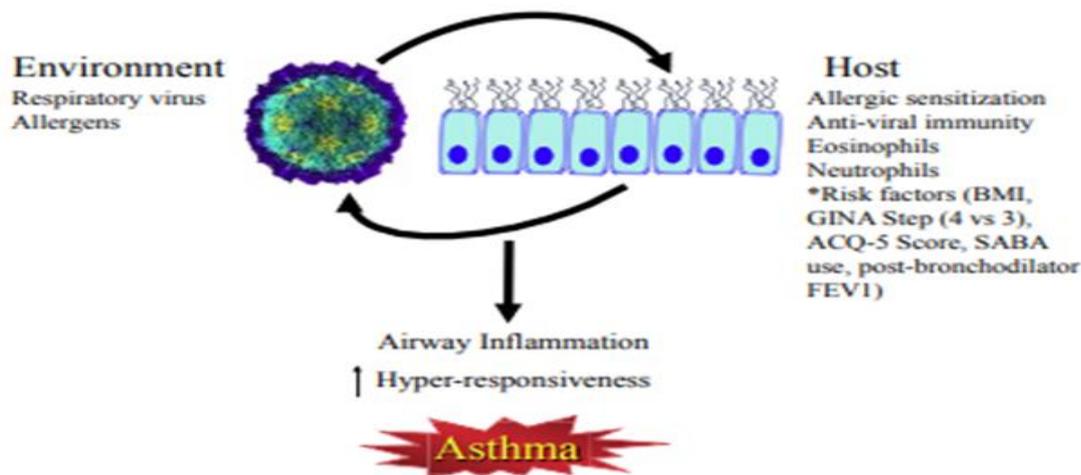


Figure.1.3 Interaction des facteurs d'environnement et de susceptibilité de l'hôte dans la pathogenèse de l'asthme. (Castillo et al. 2017)

1.2.4 Phénotype :

Deux éléments sont recommandés au besoin pour identifier le phénotype de l'asthme allergique: sensibilisation allergique et symptômes en réponse à l'exposition aux allergènes

1.2.4.1 Sensibilisation allergique: IgE spécifiques (démonstrées par des tests de perforation de la peau ou des IgE spécifiques dans du vitro tests) à au moins un groupe d'allergènes approprié

1.2.4.2 Symptômes en réponse à une exposition à un allergène: variation saisonnière (Non due à une infection) et / ou à des symptômes lorsqu'ils sont exposés à de l'herbe fraîchement coupée, de la poussière de maison, des moisissures, des chats, des chiens ou d'autres animaux à fourrure. (Schatz and Rosenwasser, 2014)

Dans l'asthme, l'âge et les déclencheurs peuvent être utilisés pour définir différents phénotypes de maladie.

Chapitre 1 : revue de littérature

Ces phénotypes sont probablement utiles car ils reconnaissent l'hétérogénéité de l'asthme chez l'enfant.(Bacharier et al. 2008).

Tableau 1.1 Éléments définissant le phénotype(Bacharier et al., 2008)

Age	Nourrissons (0-2 ans): la persistance des symptômes est un indicateur majeur de gravité Enfants d'âge préscolaire (3-5 ans) Chez les enfants d'âge préscolaire, le principal facteur de différenciation du phénotype de l'asthme est la persistance au cours de la dernière année. Ecoliers (6-17 ans) : le cas induits par les allergènes sont plus fréquents et visibles et la saisonnalité peut devenir évidente Adolescents l'asthme non atopique peut également commencer pendant l'adolescence
Gravité	La gravité est associée à la persistance et à l'absence de réponse au traitement. Bien que cela puisse être utile en tant que paramètre supplémentaire pour la définition des phénotypes gravité dépend aussi de l'âge.

1.2.5 Biomarqueurs de l'asthme chez l'enfant :

Un biomarqueur est un indicateur biologique quantifiable qui fournit une mesure objective de l'état de santé ou de la maladie.

Le biomarqueur idéal doit être mesuré dans un système de test analytique présentant des caractéristiques de performance bien établies, et doit comporter un ensemble de preuves scientifiques qui élucidera la signification physiologique, pharmacologique ou clinique des résultats du test. De plus, un biomarqueur valide doit disponibilité pratique et fiabilité.(Licari et al. 2018)

Chapitre 1 : revue de littérature

L'identification de nouveaux biomarqueurs dans l'asthme est attrayante mais nécessite d'évaluer leur pertinence et leur fiabilité par rapport à la pratique clinique

1.2.5.2 Biomarqueurs issus des voies aériennes :

Mesure de l'Oxyde nitrique expiré (FeNO) :

L'oxyde nitrique est l'un des régulateurs intrinsèques qui joue non seulement un rôle dans les processus physiologiques normaux tels que la vasodilatation, la bronchodilatation et la neurotransmission, mais est également important dans l'inflammation aiguë et chronique en raison de l'augmentation de la production pendant l'inflammation.

.La mesure du FeNO est recommandée pour détecter l'inflammation des voies respiratoires à éosinophiles, déterminer le risque de réactivité des stéroïdes, surveiller le degré d'inflammation (Lee et al., 2019)

Les niveaux de FeNO peuvent être influencés par plusieurs facteurs, notamment le tabagisme, l'alimentation, l'obésité, les variables somatiques. (Licari et al., 2018)

C'est un médiateur gazeux produit de manière endogène qui est un marqueur indirect de l'inflammation des voies respiratoires.

Certains spécialistes de l'asthme ont adopté l'utilisation de FENO en tant qu'outil clinique ambulatoire auxiliaire pour mesurer l'inflammation des voies respiratoires et le contrôle en série du contrôle de l'asthme chez des patients souffrant d'asthme difficile à contrôler, Des études chez les enfants suggèrent que FeNO est corrélé à la gravité

FeNO est généralement accepté comme marqueur de l'inflammation des voies respiratoires à éosinophiles(Dinakar et al., 2017)

Condensat de l'air expiré :

Cette méthode consiste à recueillir le liquide qui se dépose à la surface des voies aériennes. Ces gouttelettes sont vaporisées dans le flux aérien et recueillies par condensation lorsque les gaz expirés sont en contact avec du froid.

La technique est simple et non invasive puisque le sujet respire pendant environ 10 minutes.

Expectoration induite :

La production d'une expectoration induite est bien tolérée et bien standardisée.

Chapitre 1 : revue de littérature

Elle est induite par l'inhalation d'aérosols de sérum salé hypertonique de concentration croissante. La mesure du pourcentage de polynucléaires éosinophiles (PNE) dans l'expectoration induite (EI) est le marqueur clé de cette technique.(Taillé et al., 2016)

1.2.5.3 Biomarqueurs sanguins :

Taux d'IgE totales :

Les IgE existent sous forme de monomères consistant en deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, Bien que la fonction principale des IgE soit de fournir une immunité contre les parasites

Les IgE sont aujourd'hui principalement liées à des réactions allergiques, jouant un rôle essentiel dans l'hypersensibilité de type I, ces réactions incluent l'asthme allergique, la rhinite et la sinusite allergiques,

L'activation de la cascade allergique par les IgE, sous stimulation constante de l'allergène, conduit à l'établissement d'une inflammation allergique chronique dans les voies respiratoires des patients asthmatiques,(Samitas et al., 2015)

Les IgE spécifiques qui se développent en réponse à une exposition à un allergène se lient à son récepteur de haute affinité, FcεRI (FcεRI), principalement exprimé sur les mastocytes (MC), et au récepteur de faible affinité FcεRII ou CD23, sur les APC.

En plus de la médiation de la réponse d'hypersensibilité immédiate dans l'asthme allergique via l'activation de MC, les IgE spécifiques de l'allergène induit une réaction de phase retardée caractérisée par la masse afflux d'éosinophiles et d'autres cellules inflammatoires.(Kuruvilla et al. 2019)

Eosinophilie sanguine :

L'inflammation à éosinophiles est une caractéristique bien connue de l'asthme.

L'inflammation éosinophilique des expectorations est associée à la fonction pulmonaire et à la limitation persistante du flux d'air chez les enfants. Bien que le nombre d'éosinophiles dans les expectorations soit un biomarqueur largement utilisé Pour le diagnostic et la gestion de l'asthme chez les adultes et les enfants plus âgés(Lee et al., 2019)

Agit comme un facteur prédictif d'exacerbations sévères de l'asthme, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Chapitre 1 : revue de littérature

L'analyse des expectorations pour évaluer le pourcentage d'éosinophilie dans l'expectoration est considérée comme bénéfique pour le suivi objectif de l'asthme et l'orientation

d'interventions thérapeutiques sur mesure pour maintenir le contrôle et réduire les exacerbations chez les adultes asthmatiques,.(Licari et al. 2018)

1.2.6 Diagnostic de l'asthme chez les enfants :

L'asthme est diagnostiqué sur la base des symptômes et des tests objectifs de la fonction pulmonaire La spirométrie et la variabilité de l'obstruction des voies respiratoires expiratoires bien que l'étape initiale du diagnostic de l'asthme soit l'évaluation de la suspicion et des symptômes(Reddel et al., 2015)

Malgré l'apparition de nouveaux outils de diagnostic, le diagnostic repose toujours sur l'existence d'une obstruction des voies respiratoires variable et réversible. (Löwhagen, 2015) Et la démonstration de la variabilité du degré d'obstruction (Brigham and West, 2015)

1.2.6.1 Critères clés pour le diagnostic de l'asthme chez les enfants :

Dyspnée :

La dyspnée est l'un des symptômes cardinaux du diagnostic de l'asthme, de l'évaluation de la gravité et de la surveillance.

La dyspnée est rapportée par les patients comme indiquant un stimulus inconfortable souvent accompagné de multiples descripteurs, le plus commun étant l'oppression thoracique, la difficulté d'inspiration, l'inspiration non récompensée et la difficulté expiratoire(Antonelli et al., 2013)

La dyspnée est la sensation de respiration difficile et désagréable, la dyspnée doit être «désagréable» car cette description la distingue de l'essoufflement ressenti par les patients en bonne santé lors de l'exercice.

Le diagnostic différentiel de la dyspnée est varié et comprend des étiologies psychiatriques, pulmonaires et cardiaques allant de bénigne à menaçant le pronostic vital.

La dyspnée observée dans l'asthme est très variable et peut être déclenchée par un allergène ou une aspirine, déclenchée par l'exercice, ou se produire au repos sans déclencheur identifiable.(Tarasidis and Wilson, 2015)

Obstruction des voies respiratoires :

Chapitre 1 : revue de littérature

Les tests de la fonction pulmonaire évaluant l'obstruction des voies respiratoires sont importants dans la gestion clinique des enfants asthmatiques et asthmatiques graves lors du diagnostic.

L'obstruction des voies respiratoires est une caractéristique typique de l'asthme et peut être évaluée à l'aide de plusieurs techniques de la fonction pulmonaire, la spirométrie, la résistance et la réactance respiratoires et les volumes pulmonaires sont disponibles pour le mesurer à différents âges et chez les enfants.(Calogero et al. 2018)

1.2.6 Traitement :

L'asthme est à la fois facile et difficile à traiter, Il est facile à traiter car la grande majorité des patients asthmatiques ont besoin de peu de médicaments pour de nombreux avantages

Et difficile à traiter lorsque le contrôle de l'asthme n'est pas obtenu avec le premier choix du prestataire de soins de santé d'un contrôleur(von Mutius and Drazen, 2010)

Les options thérapeutiques permettant de gérer les symptômes de la maladie incluent l'utilisation de corticostéroïdes (largement utilisés pour contrôler les symptômes de l'asthme), avec ou sans agonistes des récepteurs β 2-adrénrgiques (agonistes des récepteurs à courte contractions). Bien que ces médicaments aient un large éventail de propriétés anti-inflammatoires, ils n'empêchent pas le déclin à long terme de la fonction pulmonaire. Étant donné l'augmentation de l'asthme dans le monde entier, de meilleures options de traitement sont nécessaires pour lutter contre la maladie(Hall and Agrawal, 2017)

1.3 Mécanismes immuno-pathologie de l'asthme allergique :

La compréhension des mécanismes immunologiques sous-jacents à l'asthme allergique a considérablement progressé au cours des dernières décennies.(Palomares et al., 2017)

1.3.1 La phase de sensibilisation :

La réponse immuno-allergique commence par la sensibilisation. Cette phase se produit lorsque le patient est exposé pour la première fois à un allergène.

A ce stade, il n'y a pas de symptômes cliniques. Les cellules dendritiques, qui sont les principales cellules présentatrices d'allergènes situées dans les voies respiratoires, capturent l'allergène et le traitent lors de sa migration vers le ganglion lymphatique le plus proche.

L'allergène traité est ensuite présenté aux lymphocytes T CD4 + naïfs dans le contexte de peptides associés au complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II.(Palomares et al., 2017)

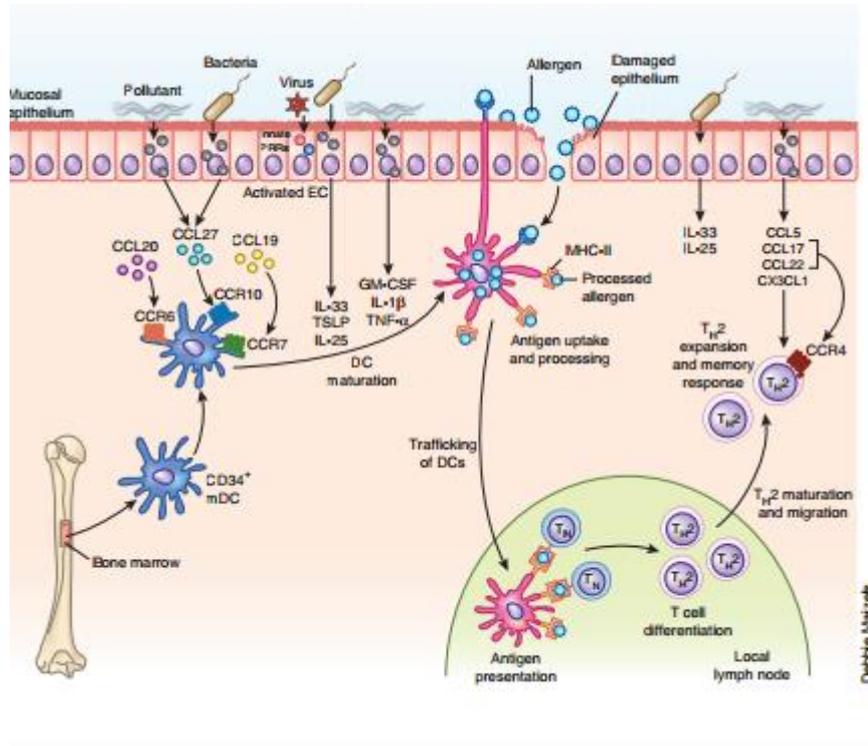


Figure 1.4 Sensibilisation primaire des voies respiratoires dans l'induction d'asthme de type allergique. (Holgate, 2012)

1.3.2 Immunité innée et adaptative :

L'induction de l'immunité adaptative nécessite la présentation d'antigène

Les cellules (APC) et les cellules dendritiques (DC) sont le type principal d'APC impliqué dans l'induction des réponses TH2 aux allergènes dans l'asthme.

Dans les poumons, on trouve des CD dans l'ensemble des voies respiratoires,

Interstitium, vasculature et la plèvre et dans les ganglions lymphatiques bronchiques.

Les CD pulmonaires expriment de nombreux récepteurs, y compris des récepteurs de type Toll, Des récepteurs de type Nod et des récepteurs de lectine de type C et régulent positivement la expression de plusieurs molécules co-stimulatrices (telles que CD80 et CD86) et des chimiokines.

Diverses cellules inflammatoires, telles que les basophiles, les éosinophiles et les mastocytes ces cellules, sont recrutés dans les voies respiratoires après le défi allergène.(Kim et al., 2010)

Chapitre 1 : revue de littérature

L'immunité innée est en train de devenir un facteur important pouvant expliquer l'asthme chez l'enfant.

Alors que les molécules d'immunité innée protègent l'hôte des agents pathogènes via la reconnaissance des profils associés à l'agent pathogène, il est maintenant connu que l'immunité innée module également un certain nombre d'autres processus tels que comme des réponses allergiques.(Noutsios and Floros, 2014)

1.3.3 Effecteurs de la réponse inflammatoire :

Éosinophiles

Les éosinophiles sont considérés comme les principales cellules électrices cytotoxiques Pendant les phases tardives et chroniques de l'asthme.

Ils constituent l'infiltrat cellulaire respiratoire le plus abondant dans l'asthme, bien qu'ils ne se rencontrent pas dans les poumons d'individus en bonne santé .

Une augmentation du nombre d'éosinophiles est observée dans les voies respiratoires et le sang de la plupart des phénotypes d'asthme et est corrélée à la gravité de la maladie(Thiriou et al., 2017)

Mastocytes

Les mastocytes (MCs) ont été décrits il y a plus d'un siècle par Paul Ehrlich comme des «cellules bien nourries», en raison de leurs caractéristiques de coloration uniques et de leurs gros granules. Ils sont dérivés de mastocytes de moelle osseuse

Progéniteurs, entrent dans la circulation comme mal définie, non différenciée

Cellules mononuclées et migrent dans les tissus cibles, où ils différenciées

Les MC ne constituent donc pas une population homogène, car ils diffèrent en fonction du tissu où ils résident et du milieu local des cytokines.

Les CM du poumon humain peuvent être distingués de ceux résidant dans d'autres tissus en fonction des médiateurs qu'ils libèrent et de la modèle d'expression des récepteurs de chimiokines.

Les MC jouent un rôle central dans les réactions allergiques. Ils stockent et sécrètent un Vaste arsenal de substances biologiques, y compris l'histamine, les protéases.(Thiriou et al. 2017)

Basophiles

Les basophiles sont des cellules circulantes à vie relativement courte (environ 2 à 3 jours) dans des conditions d'état d'équilibre et sont recrutés dans des sites inflammatoires en cas d'allergie.

Chapitre 1 : revue de littérature

Les basophiles expriment spécifiquement $Fc\epsilon R1\alpha$ et CD49b, la basogranuline et CD203c, et présentent un certain degré d'hétérogénéité fonctionnelle en fonction de l'environnement de la cytokine.

Il a été rapporté que les fonctions effectrices de la lignée des basophiles sont déterminées par TSLP, qui favorise des taux élevés d'IL-18R α , T1 / ST2, IL-4, CCL3, CCL4, CCL12 et CXCL2. La TSLP contrôle donc le recrutement des basophiles sur les sites d'inflammation afin de favoriser une inflammation ultérieure médiée par les cytokines Th2 (Kubo, 2017)

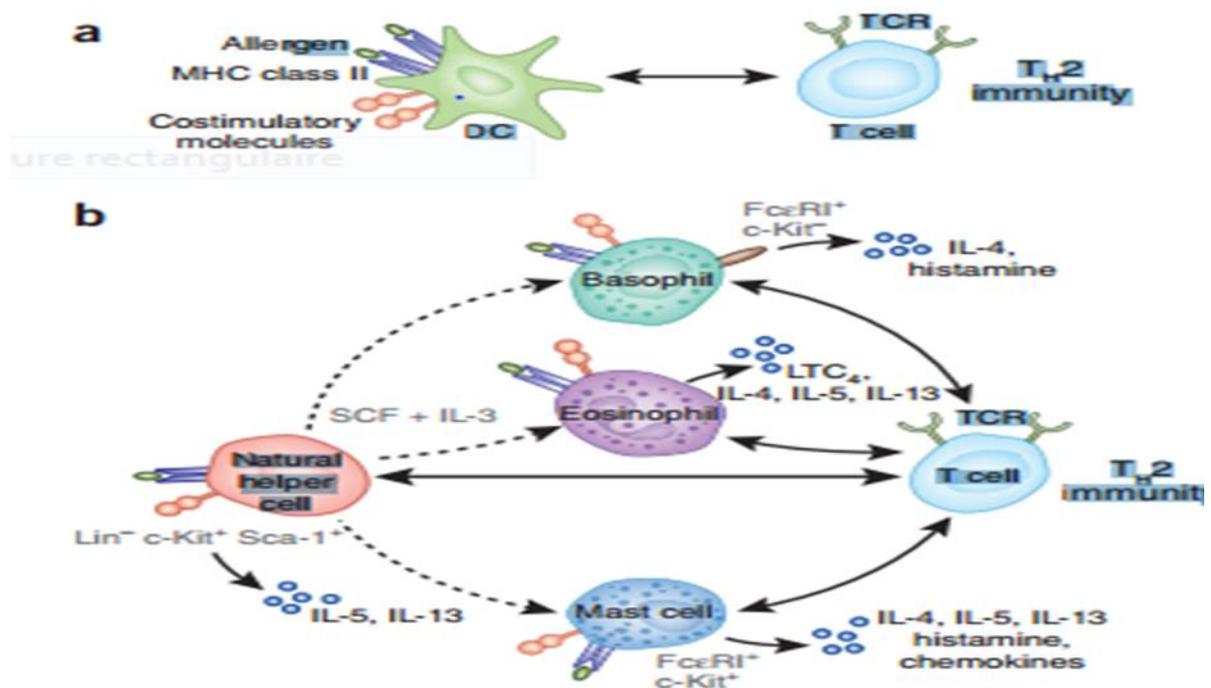


Figure 1.5 les cellules présentatrices d'antigènes dans les poumons (Kim et al., 2010)

1.4 vitamine D et rôle immuno-modulateur dans les allergies inflammatoires :

1.4.1 vitamine D :

La vitamine D est une pré-hormone pouvant être obtenue à partir de deux sources principales: l'exposition cutanée aux rayons UVB ainsi que des apports alimentaires provenant de sources telles que les huiles de poisson, le poisson, le foie, le jaune d'œufs et les suppléments diététiques (Gupta et al., 2012)

Chapitre 1 : revue de littérature

La vitamine D a des effets connus sur le développement des poumons et le système immunitaire qui peuvent être importants dans le développement, la gravité et l'évolution des maladies allergiques comme asthme.

La carence en vitamine D est répandue dans le monde et peut expliquer en partie les augmentations d'asthme et de maladies allergiques (Mirzakhani et al., 2015)

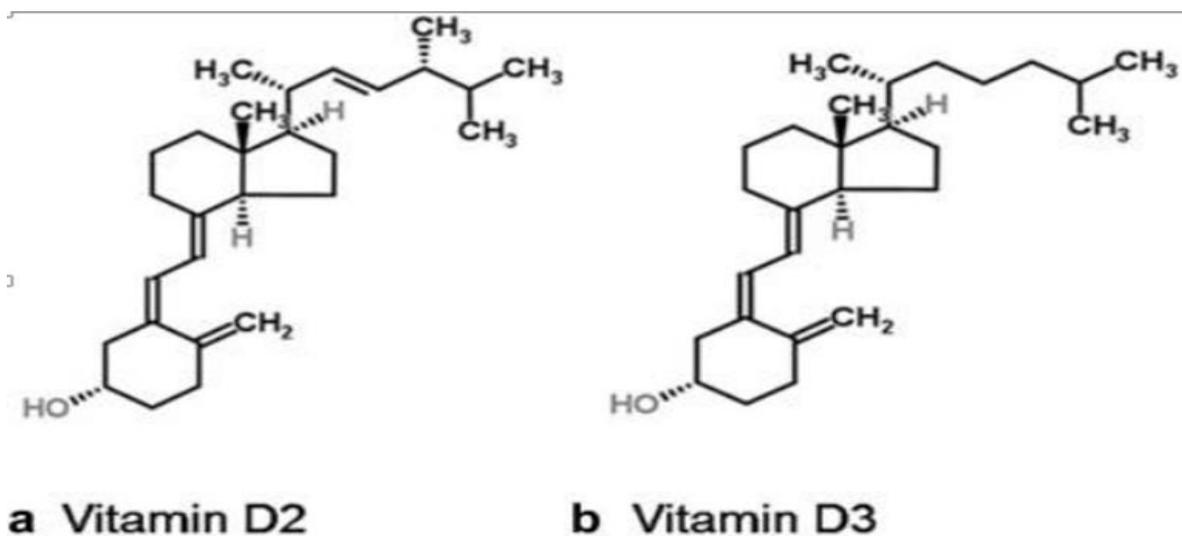


Figure 1.6 Structure chimique de la vitD3 et vitD2 avec des atomes de carbones marqués subissant un hydroxylation (Sintzel et al., 2018)

1.4.2 vitamine D et l'asthme :

La carence en vitamine D est définie comme une concentration sérique inférieure à 20 ng / ml (50 nmol / L), une carence en vitamine D est une évolution générale plus grave de la fonction pulmonaire et des symptômes chez les patients asthmatiques.

de faibles taux sériques de vitamine D chez les enfants ont été associés à un risque accru d'asthme, ainsi que l'augmentation des symptômes, exacerbations et une fonction pulmonaire réduite chez les enfants qui avaient déjà l'asthme, un faible apport maternel en vitamine D pendant la grossesse a été associé à une probabilité accrue de respiration sifflante chez les enfants, Cette déficience favorise l'inflammation et sa supplémentation atténue ces effets (Hall and Agrawal, 2017)

1.4.3 Rôle immuno-modulateur de la vitamine D :

Chapitre 1 : revue de littérature

La vitamine D exerce des effets immuno- modulateurs sur les voies inflammatoires induites par les allergènes, en agissant sur la VDR exprimée sur diverses cellules immunitaires, notamment les cellules B, les cellules T, les cellules dendritiques et les macrophages

Des cellules immunitaires capables de synthétiser de la vitamine D biologiquement active à partir de 25(OH) D en circulation. Ce mécanisme permet les cellules immunitaires pour augmenter rapidement les niveaux locaux de vitamine D, potentiellement nécessaires pour façonner les réponses immunitaires adaptatives.

La vitamine D a démontré sa capacité à inhiber les réponses de type Th1 et Th2 en supprimant à la fois la production d'IFN- γ généré par l'IL-12 ainsi que l'expression d'IL-13 induite par l'IL-4 . Cette capacité pourrait être importante puisque l'équilibre entre Th1 et Th2 affecte le type de réponse immunitaire, Alors que l'asthme est considéré comme une affection Th2 dominante et est en grande partie caractérisé par la production de cytokines telles que IL-4, IL-5, IL10 et IL-13 et la production d'IgE par les cellules (Mirzakhani et al., 2015)

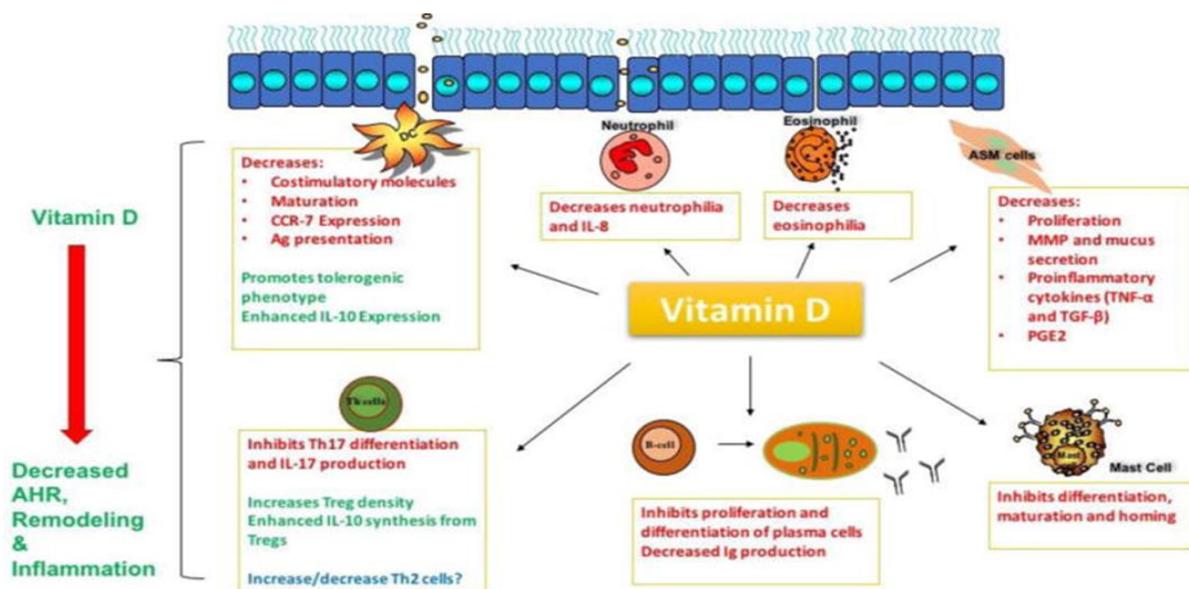


Figure 1.7 Effets immuno-modulateurs de la vitamine D sur les cellules inflammatoires dans l'asthme allergique(Hall and Agrawal, 2017)

Chapitre 1 : revue de littérature

1.5 Fibres alimentaires et microbiote intestinal chez les asthmatiques :

1.5.1 Fibres alimentaires :

Les fibres alimentaires sont constituées de glucides non digestibles provenant de polysaccharides végétaux et d'oligosaccharides dérivés du lait maternel, les fibres alimentaires sont complexes et difficiles en raison de la diversité de leurs propriétés nutritionnelles, fonctionnelles et chimiques.

L'American Association of Cereal Chemists définit des fibres alimentaires comme des polymères d'hydrate de carbone ayant plus d'une polymérisation de trois degrés, qui sont ni digérés ni absorbés dans l'intestin grêle.

L'asthme, l'eczéma, le rhume des foins et l'allergie alimentaire sont les troubles immunitaires les plus touchés par les modifications de l'apport en fibres alimentaires.(Folkerts et al., 2018)

1.5.2 Effets des fibres alimentaires et de leurs métabolites sur la fonction des mastocytes :

Les mastocytes jouent un rôle central dans l'initiation et le maintien de l'inflammation, en particulier dans les allergies et l'asthme.

La ré-exposition à un allergène spécifique induit une agrégation de FcεRI sur la membrane plasmique, ce qui peut déclencher la dégranulation des mastocytes en quelques minutes et libérer de nombreux médiateurs inflammatoires, tels que les sérines protéases (tryptase et chymase) et l'histamine, Par la suite, les signaux en aval initient la transcription et la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, y compris TNF et IL-6.(Folkerts et al. 2018)

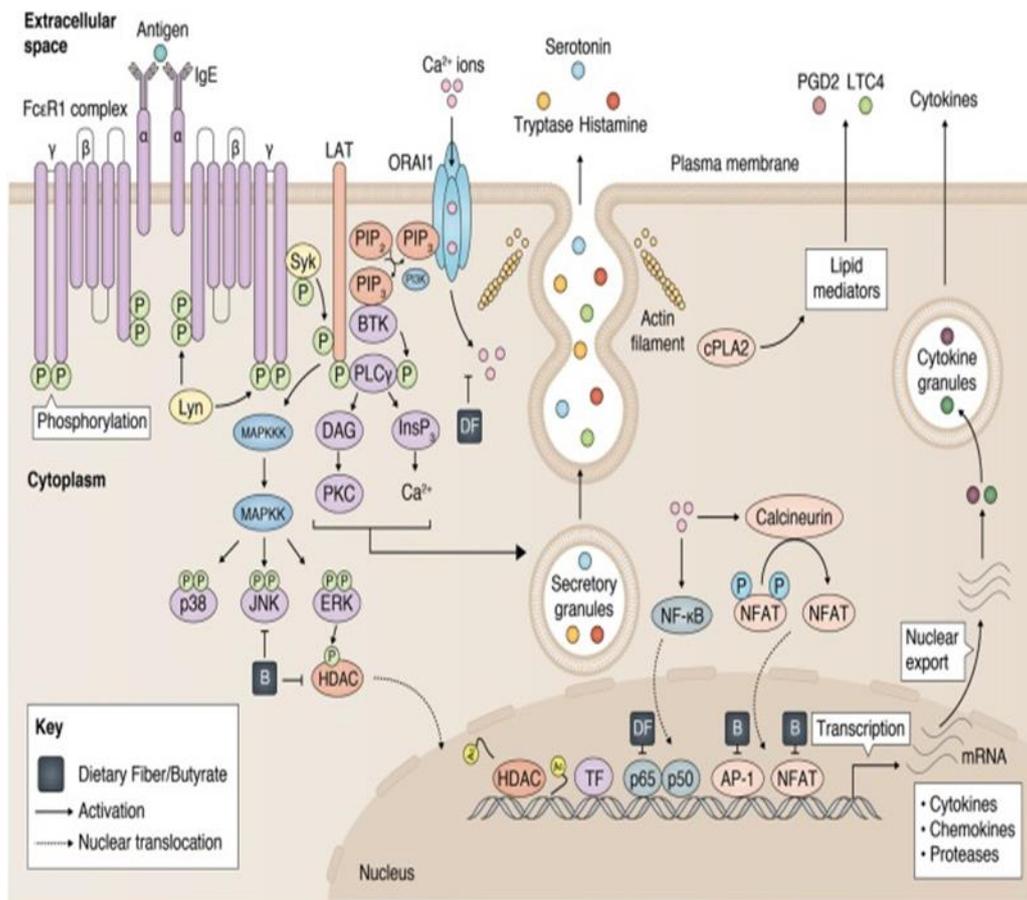


Figure 1.8 Inhibition de l'activation des mastocytes par les fibres alimentaires(Folkerts et al., 2018)

1.5.3 Composition du microbiome et sa relation avec le développement de l'asthme :

la colonisation microbienne dans les poumons et l'intestin de l'homme reposaient sur des techniques de culture, Cependant, une grande partie des bactéries ne pouvant être cultivées, Le gène de l'ARNr 16S est omniprésent dans tous les procaryotes et peut être ciblé par des méthodes basées sur la PCR, le microbiome humain a ouvert la voie à une réévaluation de l'effet de l'exposition à des agents pathogènes sur le développement du système immunitaire ainsi le changement en fonction de la gravité de la maladie(Hilty et al., 2010; Human Microbiome Project Consortium, 2012) les asthmatiques présentaient une charge bactérienne, notamment une diminution de *E. coli*, des Bifidobactéries et une augmentation de Clostridia en particulier *Haemophilus influenzae* (van Nimwegen et al., 2011; Orivuori et al., 2015)

1.6 Malondialdéhyde (MDA) :

Le stress oxydatif est le déséquilibre entre le statut oxydatif et les niveaux d'antioxydant dans le système biologique. Un certain nombre de biomarqueurs sont couramment utilisés dans les études cliniques pour mesurer ce déséquilibre, notamment le Malondialdéhyde (MDA), (Khoubnasabjafari et al., 2016)

En tant qu'indicateur de la peroxydation lipidique le Malondialdéhyde (MDA) est constitué de radicaux libres lors de lésions tissulaires et est utilisé dans Les taux de MDA des patients asthmatiques allergiques présents dans le PMN ont considérablement diminué par rapport aux la mesure du stress oxydatif (Rayaman et al., 2015)

Le MDA n'est pas un biomarqueur fiable du stress oxydatif non seulement dans la salive, mais également dans les échantillons de sérum / plasma. (Khoubnasabjafari et al., 2016)

1.7 Problématique et objectif

1.7.1 Problématique

L'AA est une affection des voies aériennes caractérisée par une inflammation chronique. Cette maladie est régulée par les cellules T auxiliaires, et le déséquilibre TH1/TH2 a été bien documenté dans sa pathogénèse. Ce déséquilibre est dû à une alimentation incomplète en fibres alimentaires et à une carence de la vitamine D. Par ailleurs la vitamine D est un puissant médiateur permet au système immunitaire de répondre d'une façon appropriée contre les pathologies allergiques telles que l'AA. Ainsi que, les fibres alimentaires modulent les réponses immunitaires des patients asthmatiques par la régulation du microbiote intestinal et pulmonaire. Cette étude a pour objectif d'apprécier le taux du Malondialdéhyde salivaire chez les patients asthmatiques après une supplémentation par la vitamine D et les fibres alimentaires.

1.7.2 Objectif

Suivre la concentration du Malondialdéhyde chez les enfants asthmatiques en évaluant ainsi l'effet de la vitamine D et les fibres alimentaires.

1.6.3 But

Démontrer l'effet de la vitamine D et les fibres alimentaires sur les Malondialdéhyde salivaires chez des enfants asthmatiques et la comparaison avec des enfants sains

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

2.1 Patients :

Nous procédons au recrutement de quatre groupes d'enfants asthmatiques d'âge scolaire de 4 ans à 17 ans, suivis en consultation spécialisée au niveau du Service de Pédiatrie de l'EHS de Tlemcen. Ces enfants sont classés selon les critères GINA en partiellement à non contrôlés malgré une bonne observance thérapeutique, matchés pour l'âge, le sexe et l'Indice de Masse Corporelle, et sont répartis comme suit :

Tirage au sort des patients pour constituer les 4 groupes de l'étude: méthode à utiliser pour faire le tirage

Groupe 1 : Enfants asthmatiques, non supplémentés ni en vitamine D ni en fibres alimentaires

Groupe 2 : Enfants asthmatiques supplémentés en vitamine D

Groupe 3 : Enfants asthmatiques supplémentés en fibres alimentaires

Groupe 4 : Enfants asthmatiques supplémentés en vitamine D et en fibres alimentaires

2.2: Critères d'inclusion

- Enfants asthmatiques connus, d'âge scolaire (entre 04 et 17 ans)
- Enfants prenant correctement leur traitement de fond
- Enfants recevant une éducation thérapeutique correcte
- Enfants bien suivis, classés comme partiellement à non contrôlés malgré une bonne observance thérapeutique
- Enfants eutrophiques sur le plan staturopondéral.

2.3: Critères de non inclusion

- Enfants sous antibiothérapie ou ayant été sous antibiotiques durant le mois précédent l'étude.
- Enfants présentant une autre maladie
- Enfants obèse
- Enfants asthmatiques partiellement contrôlés non observant au traitement de fond

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

2.4 Critères d'exclusions:

- Enfants qui vont développer une autre maladie
- Enfants qui ne suivront pas le protocole de notre intervention : refus ou oubli de la VD ou manquement au régime alimentaire prescrit.
- Enfants perdus de vue pour raison de déménagement ou autres
- Enfants ayant pris des antibiotiques durant l'étude

2.5: Modalité de recrutement et de collecte de données

Les patients éligibles seront recrutés sur la base d'un consentement éclairé et d'un questionnaire détaillé, incluant les données ethniques, la localité géographique, l'état de vaccination, les antécédents familiaux d'atopie, de maladie pulmonaire obstructive chronique.

Les données seront codifiées et enregistrées sur un registre et introduites dans une Bases de Données Informatiques (IBM SPSS, version 20), donnant accès exclusif.

Les données de suivi relatives à GINA seront enregistrées, notamment pour le nombre total d'exacerbation, la durée du suivi, le nombre et la nature des événements indésirables, le nombre de réactions indésirables potentielles (hypercalcémie incidente ou calculs rénaux), et le statut des participants à la fin de l'étude (Statut Terminé « T » [c'est-à-dire jusqu'à l'accomplissement de l'étude], Statut Retiré « R », Statut Perdu de vue « P »).

2.6 Supplémentation= intervention avec protocole clair

Une ampoule de vitamine D3 de 200,000 UI sera administrée une seule fois par voie Orale, ce qui correspond à 100.000 UI, tous les 3 mois sur un semestre [35]. La prise de la vitamine D3 s'est faite pendant la saison de printemps, à partir du premier jour de recrutement.

2.7 Récupération de la salive :

Les échantillons ont été récupérés à 9 h du matin au niveau du laboratoire de biologie moléculaire appliquée et d'immunologie, quelques ml de salive ont été collectés selon l'âge de ces enfants, les échantillons recueillis dans des tubes ECBU puis la salive obtenus sont transférées dans des tubes eppendorfs et congelées à -20°C.



Figure 2.1 tubes ECU

2.8 Dosage de MDA :

Le dosage des échantillons a été réalisé au laboratoire de biologie moléculaire appliquée et d'immunologie.

2.8.1 Principe de dosage :

Mesurer le taux de malondialdéhyde dans la salive des enfants présentant un asthme et des enfants sains.

2.8.2 Étapes de dosage :

- Mettre dans des tubes eppendorfs 50 μ l de la salive +100 μ l de la solution complète TBA/TCA/HCL
- Bien homogénéiser à l'aide de vortex
- Placer les échantillons dans le bain-marie pendant 15 minutes
- Laisser refroidir les échantillons à température ambiante
- Centrifuger 10 minutes à 1000 Xg
- Mettre 50 μ l de la solution dans les puits d'une microplaque à 96 puits
- Lecteur de la DO à 492 nm et 620 nm dans le lecteur ELISA
- Calculer la concentration de MDA selon la formule suivante : $[MDA]=DO/\epsilon.L$

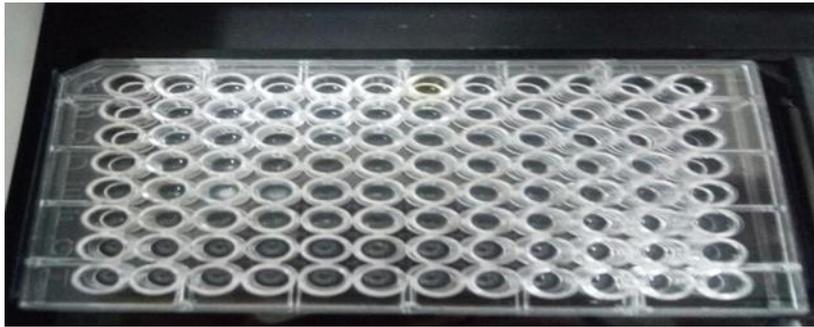


Figure 2.2 Plaque à 96 puits

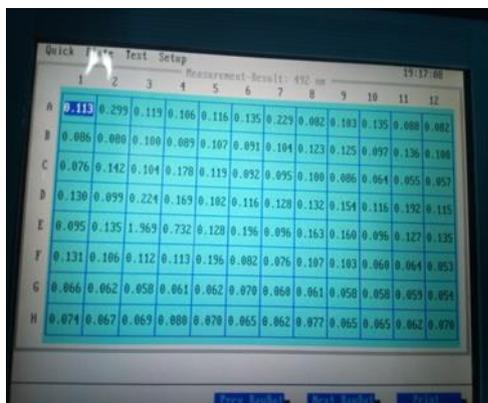


Figure 2.3 La densité optique (492nm)

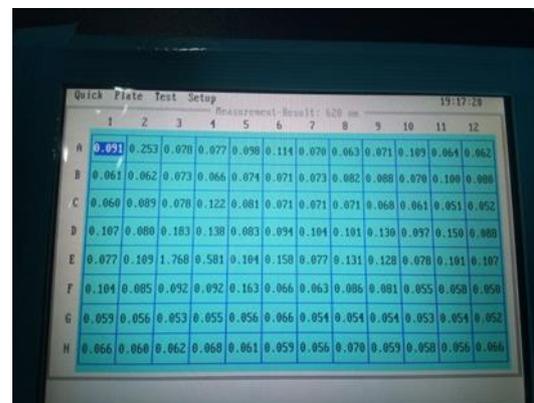


Figure 2.4 La densité optique (620nm)

2.8.3 Préparation des solutions :

a. Préparation de la solution de travail de TBA/TCA/HCL

- TCA=37.5 g
- H₂O= 125 ml
- HCl= 5.2 ml
- TBA= 0.925 g
- Compléter avec l'eau distillé jusqu'à 250 ml

b. Préparation de la solution BHT

- BHT= 1g
- Ethanol= 50 ml

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

- Conserver à l'abri de la lumière à température ambiante
- Mélanger 3 μ l de BHT avec 10 ml de la solution mère

Chapitre 3 : résultats et interprétation

Dans cette optique nous avons déterminé les taux salivaires du MDA chez des enfants asthmatiques supplémentés en vitamines D et en fibres alimentaires et chez des enfants asthmatiques non supplémentés. Notre recherche est basée sur l'évaluation de l'effet immunomodulateur des fibres alimentaires et de la vitamine D au cours de l'asthme allergique pédiatrique.

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SPSS version 20. Le test de Mann-Whitney U a été utilisé pour comparer entre deux groupes avant et après le traitement.

3.1. Taux salivaire du MDA :

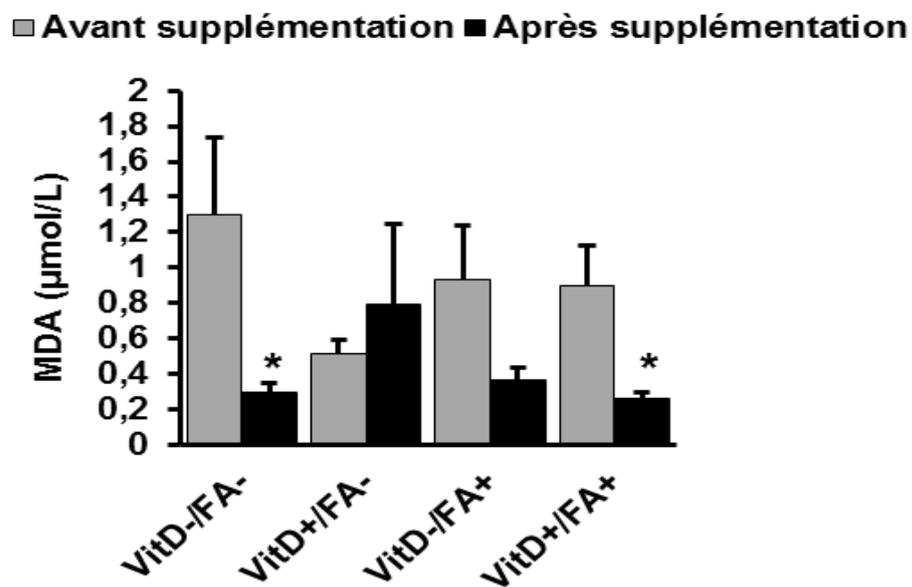


Figure 3.1. Les taux salivaires du MDA chez les enfants asthmatiques supplémentés ou non à la vitamine D et fibres alimentaires. VitD-/FA- : des patients asthmatiques contrôles, VitD+/FA- : supplémentés par la vitamine D, VitD-/FA+ : supplémentés par les fibres alimentaires, VitD+/FA+ : supplémentés avec la vitamine D et les fibres alimentaires

D'après une comparaison réalisée par le test de **Mann-Whitney U** entre les 4 groupes avant et après le traitement nous avons constaté les résultats suivants :

-la concentration du MDA Dans le groupe contrôle sans supplémentation est réduite d'une façon hautement significative ($p < 0.01$),

Chapitre 3 : résultats et interprétation

-par contre dans le groupe 2, la supplémentation par la vitamine D a augmenté les taux du MDA De façon non significative ($p>0.05$),

- Une diminution non significative dans la concentration du MDA Est observée chez le groupe 3 supplémentation par les fibres alimentaires ($p>0.05$),

-après un traitement par les fibres alimentaires combiné à la vitamine D nous avons remarqué une réduction hautement significative dans les taux du MDA

Chapitre 4 : Discussion

L'asthme est un trouble inflammatoire hétérogène des voies respiratoires caractérisé par une inflammation chronique des voies respiratoires et une hyper-réactivité des voies respiratoires. Et par des symptômes de respiration sifflante récurrente, de toux et d'essoufflement.

L'asthme est un problème de santé publique majeur qui touche 300 millions de personnes dans le monde et sa prévalence a considérablement augmenté au cours des trois dernières décennies dans les pays occidentaux(Kim et al., 2010)

La maladie apparaît le plus souvent dans l'enfance, où elle peut généralement être contrôlée avec des médicaments administrés par inhalation(Locksley, 2010)

représente tout de même un ensemble hétérogène de conditions cliniques dont la sévérité, l'apparition, les facteurs de risque, les déclencheurs, la réponse au traitement, la génétique et les antécédents naturels(Mims, 2015)

L'asthme a été classiquement divisé en asthme allergique (extrinsèque) et non allergique (intrinsèque) en fonction de la présence d'immunoglobuline E spécifique dirigée contre les pneumallergènes(Kämpe et al., 2018)

Les preuves montrent que le statut en vitamine D est insuffisant chez les enfants asthmatiques dans divers contextes. Des niveaux plus faibles de vitamine D chez les enfants sont associés à une moins bonne maîtrise de l'asthme, à la fonction pulmonaire et à un risque accru d'exacerbations.

Gupta et al ont démontré une relation négative entre la masse musculaire lisse des voies respiratoires et les taux sériques de vitamine D chez les enfants asthmatiques sévères résistants au traitement. De plus, des taux plus faibles de vitamine D étaient associés à une fonction pulmonaire inférieure et à une augmentation des symptômes d'asthme. Les enfants à faible taux sérique de vitamine D présentaient également des taux broncho-alvéolaires inférieurs (BAL) du médiateur anti-inflammatoire IL-10

Le potentiel de l'administration de vitamine D pour réduire le risque d'exacerbation et améliorer le contrôle des symptômes de l'asthme(Gupta et al., 2018)

La vitamine D exerce des effets immuno- modulateurs sur les voies inflammatoires induites par les allergènes, en agissant sur la VDR exprimée sur diverses cellules immunitaires(Mirzakhani et al., 2015)

Chapitre 4 : Discussion

Au cours des dernières décennies, la prévalence des maladies allergiques telles que l'eczéma, la rhinite allergique et l'asthme, sont les troubles immunitaires les plus touchés par les modifications de l'apport en fibres alimentaires (McKenzie et al., 2017)

Les dernières études suggèrent que la plupart des troubles affectant le système immunitaire sont en relation avec le régime nutritionnelle, notamment avec les fibres alimentaires qui sont liées à l'activité des mastocytes (for the Center for Childhood Asthma in the Urban Environment et al., 2013)

La MDA est un marqueur du stress oxydatif qui peut être mesuré à l'aide de procédures analytiques différentes et parfois complexes, les sujets souffrant de troubles chroniques des voies respiratoires avaient des taux élevés de MDA dans les cancers du sein, confirmant ainsi que le stress oxydatif joue un rôle dans la physiopathologie des maladies pulmonaires (Bartoli et al., 2011)

Dans notre étude, nous avons dosé le taux salivaire du MDA chez les enfants asthmatiques supplémentés ou non aux fibres alimentaires et vitamine D pour effectuer une étude cas-témoins.

4.1. Taux salivaire du Malondialdéhyde

Les résultats montrent qu'il y a une différence entre les concentrations du MDA chez les enfants asthmatiques supplémentés comparés aux témoins, mais cette différence n'a pas atteint le niveau de signification .

Dans le groupe qui est supplémenté par la vitamine on remarque une augmentation des concentrations du MDA c'est -à-dire que la vitamine D a un effet négatif puisque le MDA est élevé chez les asthmatique, par contre dans le groupe qui est supplémenté par les fibre alimentaire on remarque une diminution dans les concentration du MDA donc les fibres alimentaire ont un effet positive, la combinaison entre la vitamine D et les fibres alimentaire donne une réduction des taux du MDA donc l'effet de la vitamine D est dominant que l'effet des fibres alimentaire.

Ces résultats concordent avec des études qui montrent que les sujets souffrant de troubles chroniques des voies respiratoires avaient des taux élevés de MDA dans les cancers du sein et l'asthme, confirmant ainsi que le stress oxydatif joue un rôle dans la physiopathologie des affections pulmonaires. Certains auteurs ont montré une relation entre MDA et d'autres marqueurs de la gravité des maladies des voies respiratoires, ainsi que de sa sensibilité à l'effet du traitement (Bartoli et al., 2011)

Chapitre 5 : Conclusion et perspective

L'asthme est la maladie chronique infantile la plus répandue dans presque tous les pays industrialisés. Il est plus répandu chez les enfants (Bacharier et al. 2008)

C'est une maladie hétérogène diagnostiquée par la présence de symptômes intermittents de respiration sifflante, toux et oppression thoracique, généralement liée à une obstruction réversible des voies respiratoires (Palomares et al., 2017)

L'inflammation des voies respiratoires est au cœur de la physiopathologie de la maladie et concerne le dysfonctionnement des voies respiratoires en partie par la libération de médiateurs inflammatoires puissants et en partie par le remodelage de la paroi des voies respiratoires. (Holgate, 2012)

L'asthme allergique est une maladie complexe résultant d'interactions entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux, c'est un aspect de la maladie atopique, qui augmente également

Chez les individus sensibles, la sensibilité aux allergènes commence à se manifester au niveau des surfaces muqueuses, où les allergènes environnementaux rencontrent les épithéliums muqueux. L'interaction d'allergène (s) inhalé (s) avec les cellules immunitaires sensibilisées dans les voies respiratoires entraîne un asthme allergique (Mukherjee and Zhang, 2011)

Au cours des 20 dernières années, il a été démontré que la vitamine D, par l'activation du récepteur de la vitamine D (VDR), avait un effet immuno-modulateur sur de nombreuses cellules immunitaires,

La carence en vitamine D a été liée à augmenter l'incidence des maladies respiratoires comme l'asthme (Hall and Agrawal, 2017)

Au cours des dernières décennies, la prévalence des maladies allergiques telles que l'eczéma, la rhinite allergique et l'asthme, sont les troubles immunitaires les plus touchés par les modifications de l'apport en fibres alimentaires (McKenzie et al., 2017)

Le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse de nombreux troubles pulmonaires inflammatoires chroniques, en particulier l'asthme,

Malondialdéhyde est indicateur de la peroxydation lipidique (Rayaman et al., 2015), Le MDA n'est pas un biomarqueur fiable du stress oxydatif non seulement dans la salive, mais également dans les échantillons de sérum / plasma (Khoubnasabjafari et al., 2016)

Chapitre 5 : Conclusion et perspective

Le Malondialdéhyde (MDA) a été largement étudié en tant que produit de la peroxydation d'acides gras polyinsaturés.

Des taux élevés de MDA ont été observés dans plusieurs liquides biologiques provenant de patients atteints de différentes maladies des voies respiratoires, notamment l'asthme(Khoubnasabjafari et al., 2016)

Le travail effectué au cours de ce mémoire nous a permis d'étudier le taux salivaire de Malondialdéhyde chez des enfants atteints de l'asthme allergique.

Les résultats obtenus montrent bien que les patients atteints de l'asthme allergique présentent de nombreuses perturbations au niveau de concentrations MDA dépend de la vitamine D et des fibres alimentaires.

En termes de perspective MDA pourrait être un marqueur prometteur du stress oxydatif dans l'asthme et la MPOC. Son utilité dans la prise en charge de ces maladies, ainsi que dans celle d'autres marqueurs inflammatoires, doit être explorée au moyen d'études spécifiques bien conçues.(Bartoli et al. 2011)

Chapitre 6 : Bibliographie

A

Ali, N.S., and Nanji, K. (2017). A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*.

Antonelli, A., Crimi, E., Gobbi, A., Torchio, R., Gulotta, C., Dellaca, R., Scano, G., Brusasco, V., and Pellegrino, R. (2013). Mechanical correlates of dyspnea in bronchial asthma. *Physiol. Rep.* 1, e00166.

B

Bacharier, L.B., Boner, A., Carlsen, K.-H., Eigenmann, P.A., Frischer, T., Götz, M., Helms, P.J., Hunt, J., Liu, A., Papadopoulos, N., et al. (2008). Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 63, 5–34.

Bouzigon, E., Nadif, R., Le Moual, N., Dizier, M.-H., Aschard, H., Boudier, A., Bousquet, J., Chanoine, S., Donnay, C., Dumas, O., et al. (2015). Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Rev. Mal. Respir.* 32, 822–840.

Brigham, E.P., and West, N.E. (2015). Diagnosis of asthma: diagnostic testing. *Int. Forum Allergy R*

Bartoli, M.L., Novelli, F., Costa, F., Malagrino, L., Melosini, L., Bacci, E., Cianchetti, S., Dente, F.L., Di Franco, A., Vagaggini, B., et al. (2011). Malondialdehyde in Exhaled Breath Condensate as a Marker of Oxidative Stress in Different Pulmonary Diseases. *Mediators of Inflammation* 2011, 1–7. *hinol.* 5 Suppl 1, S27-30.

C

Calogero, C., Fenu, G., and Lombardi, E. (2018). Measuring Airway Obstruction in Severe Asthma in Children. *Front. Pediatr.* 6, 189.

Castillo, J.R., Peters, S.P., and Busse, W.W. (2017). Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5, 918–927.

Chabra, R., and Gupta, M. (2019). *Allergic And Environmental Induced Asthma* (StatPearls Publishing).

Cohn, L., Elias, J.A., and Chupp, G.L. (2004). A STHMA: Mechanisms of Disease Persistence and Progression. *Annu. Rev. Immunol.* 22, 789–815.

Chapitre 6 : Bibliographie

D

Devereux, G. (2006). The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 869–874.

Dinakar, C., Chipps, B.E., SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY, and SECTION ON PEDIATRIC PULMONOLOGY AND SLEEP MEDICINE (2017). Clinical Tools to Assess Asthma Control in Children. *Pediatrics* 139, e20163438.

Douros, K., Boutopoulou, B., Fouzas, S., and Loukou, I. (2017). Asthma and Allergy “Epidemic” and the Role of Vitamin D Deficiency. In *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment*, S.I. Ahmad, ed. (Cham: Springer International Publishing), pp. 169–183.

E

El Mahdi Boubkraoui, M., Benbrahim, F., Assermouh, A., El Hafidi, N., Benchekroun, S., and Mahraoui, C. (2015). [Epidemiological profile and management of asthma exacerbations in children at the Rabat Children Hospital in Morocco]. *Pan Afr. Med. J.* 20, 73.

F

Folkerts, J., Stadhouders, R., Redegeld, F.A., Tam, S.-Y., Hendriks, R.W., Galli, S.J., and Maurer, M. (2018). Effect of Dietary Fiber and Metabolites on Mast Cell Activation and Mast Cell-Associated Diseases. *Front. Immunol.* 9, 1067.

for the Center for Childhood Asthma in the Urban Environment, Bose, S., Breyse, P.N., McCormack, M.C., Hansel, N.N., Rusher, R.R., Matsui, E., Peng, R., Curtin-Brosnan, J., and Diette, G.B. (2013). Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma. *Nutr. J.* 12.

G

Gupta, A., Bush, A., Hawrylowicz, C., and Saglani, S. (2012). Vitamin D and Asthma in Children. *Paediatr. Respir. Rev.* 13, 236–243.

H

Hall, S.C., and Agrawal, D.K. (2017). Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin. Ther.* 39, 917–929.

Holgate, S.T. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat. Med.* 18, 673–683.

Chapitre 6 : Bibliographie

K

Kämpe, M., Vosough, M., Malinovschi, A., Alimohammadi, M., Alving, K., Forsberg, B., Lötvall, J., Middelveld, R., Dahlén, B., and Janson, C. (2018). Upper airway and skin symptoms in allergic and non-allergic asthma: Results from the Swedish GA 2 LEN study. *J. Asthma* 55, 275–283.

.Khoubnasabjafari, M., Ansarin, K., and Jouyban, A. (2016). Salivary Malondialdéhyde as an oxidative stress biomarker in oral and systemic diseases. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects* 10, 71–74.

Kim, H.Y., DeKruyff, R.H., and Umetsu, D.T. (2010). The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol.* 11, 577–584.

Kubo, M. (2017). Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol. Rev.* 278, 162–172.

Kuruville, M.E., Lee, F.E.-H., and Lee, G.B. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 56, 219–233.

L

Lee, Y.J., Fujisawa, T., and Kim, C.-K. (2019). Biomarkers for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 11, 16.

Licari, A., Castagnoli, R., Brambilla, I., Marseglia, A., Tosca, M.A., Marseglia, G.L., and Ciprandi, G. (2018). Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 31, 44–55.

Locksley, R.M. (2010). Asthma and allergic inflammation. *Cell* 140, 777–783.

Loftus, P.A., and Wise, S.K. (2016). Epidemiology of asthma: *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*

24, 245–249.

M

Mims, J.W. (2015). Asthma: definitions and pathophysiology: Asthma: definitions and pathophysiology. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 5, S2–S6.

Mirzakhani, H., Al-Garawi, A., Weiss, S.T., and Litonjua, A.A. (2015). Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin. Exp. Allergy* 45, 114–125.

Chapitre 6 : Bibliographie

Mukherjee, A.B., and Zhang, Z. (2011). Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. *J. Biol. Chem.* 286, 32883–32889.

McKenzie, C., Tan, J., Macia, L., and Mackay, C.R. (2017). The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunological Reviews* 278, 277–295.

N

Nishima, S., Kozawa, M., Milligan, K.L., and Papadopoulos, N.G. (2019). Omalizumab and unmet needs in severe asthma and allergic comorbidities in Japanese children. *Asia Pac. Allergy* 9, e7.

Noutsios, G., and Floros, J. (2014). Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med. Wkly.*

P

Palomares, Ó., Sánchez-Ramón, S., Dávila, I., Prieto, L., Pérez de Llano, L., Lleonart, M., Domingo, C., and Nieto, A. (2017). DivergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 18.

Papadopoulos, N.G., Arakawa, H., Carlsen, K.-H., Custovic, A., Gern, J., Lemanske, R., Le Souef, P., Mäkelä, M., Roberts, G., Wong, G., et al. (2012). International consensus on (ICON) pédiatrique asthma. *Allergy* 67, 976–997.

R

Rayaman, P., Rayaman, E., Cevikbaş, A., Demirtunç, R., Sehirli, A.O., Alagöz, S.G., and Gürer, U.S. (2015). Effect of Antibiotics on Polymorphonuclear Leukocyte Functions and Myeloperoxidase Activity, Glutathione and Malondialdehyde Levels in Allergic Asthma. *Pol. J. Microbiol.* 64, 69–72.

Reddel, H.K., Levy, M.L., and Global Initiative for Asthma Scientific Committee and Dissemination and Implementation Committee (2015). The GINA asthma strategy report: what's new for primary care? *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 25, 15050.

S

Samitas, K., Delimpoura, V., Zervas, E., and Gaga, M. (2015). Anti-IgE Treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.* 24, 594–601.

Chapitre 6 : Bibliographie

Schatz, M., and Rosenwasser, L. (2014). The Allergic Asthma Phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2, 645–648.

Sintzel, M.B., Rametta, M., and Reder, A.T. (2018). Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol. Ther.* 7, 59–85.

T

Taillé, C., Bourdin, A., and Garcia, G. (2016). Les biomarqueurs dans l'asthme. *Presse Médicale* 45, 1019–1029.

Tarasidis, G.S., and Wilson, K.F. (2015). Diagnosis of asthma: clinical assessment: Diagnosis of asthma: clinical assessment. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 5, S23–S26.

Thiriou, D., Morianos, I., Xanthou, G., and Samitas, K. (2017). Innate immunity as the orchestrator of allergic airway inflammation and resolution in asthma. *Int. Immunopharmacol.* 48, 43–54.

Toskala, E., and Kennedy, D.W. (2015). Asthma risk factors. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 5 Suppl 1, S11-16

V

van Aalderen, W.M. (2012). Childhood Asthma: Diagnosis and Treatment. *Scientifica* 2012, 1–18.

von Mutius, E., and Drazen, J.M. (2010). Choosing asthma step-up care. *N. Engl. J. Med.* 362, 1042–1043.

.

Résumé

Introduction : L'asthme est un trouble chronique inflammatoire hétérogène commun des voies respiratoires, asthme allergique est un phénotype d'asthme commun avec des caractéristiques cliniques et biomarqueurs distinctes,

La vitamine D présente un intérêt particulier dans l'asthme en raison de ses effets immuno-modulateurs

Les fibres alimentaires sont constituées de glucides non digestibles provenant de polysaccharides végétaux et d'oligosaccharides dérivés du lait maternel, L'asthme, l'eczéma, le rhume des foins et l'allergie alimentaire sont les troubles immunitaires les plus touchés par les modifications de l'apport en fibres alimentaires.

Malondialdéhyde est connu comme marqueur du stress oxydatif et atteint des taux sériques élevés en raison du tabagisme et du diabète sucré

Objectif : Evaluer le taux salivaire du MDA et chez les enfants asthmatiques et sujets sains

Matériels et méthode : dosage du MDA salivaire chez des enfants asthmatiques et des enfants sains

Résultats : En comparaison avec les témoins sains, Le résultat final montre que chez les enfants asthmatiques le taux salivaire de MDA diminué significativement associe à l'inflammation des voies respiratoire

Conclusion : l'asthme allergique entraine une inflammation bronchique caractérisé par un

Déséquilibre immunitaire

Mots clés : asthme, vitamine D, fibre alimentaire, MDA

Abstract

Introduction: Asthma is a common chronic inflammatory joint disease of the respiratory tract, allergic asthma is a common asthma phenotype with distinct clinical features and biomarkers,

Vitamin D is of particular interest in asthma because of its immunomodulatory effects

Dietary fiber consists of indigestible carbohydrates derived from plant polysaccharides and oligosaccharides derived from breast milk. Asthma, eczema, hay fever and food allergy are the immune disorders most affected by dietary fiber intake.

Malondialdehyde is known as a marker of oxidative stress and has elevated serum levels due to smoking and diabetes mellitus

Objective: To evaluate the salivary rate of MDA and in children with asthma and healthy subjects.

Materials and method: Dosage of salivary MDA in children with asthma and healthy children

Results: In comparison with healthy controls, the final result shows that in children with asthma the salivary level of MDA decreased significantly associated with inflammation of the respiratory tract

Conclusion: allergic asthma causes bronchial inflammation characterized by an immune imbalance

Key words: asthma, vitamin D, dietary fiber, MDA

ملخص

مقدمة: الربو هو مرض التهاب المفاصل المزمن الشائع في الجهاز التنفسي ، والربو التحسسي هو النمط الظاهري للربو الشائع مع السمات السريرية المميزة والعلامات الحيوية ، فيتامين (د) له أهمية خاصة في الربو بسبب آثاره المناعية

الالياف الغذائية تتكون من الكربوهيدرات غير القابلة للهضم المستمدة من السكريات النباتية و السكريات المخاطية المستمدة من حليب الأم ، والربو والأكزيما وحمى القش وحساسية الغذاء هي اضطرابات المناعة الأكثر تضررا من تناول الألياف الغذائية

يعرف Malondialdehyde بأنه علامة على الإجهاد التأكسدي ولديه مستويات مرتفعة من المصل بسبب التدخين ومرض السكري

الهدف: تقييم معدل اللعاب من MDA وفي الأطفال الذين يعانون من الربو والأشخاص الأصحاء

المواد والطرق: جرعات MDA اللعابية عند الأطفال المصابين بالربو والأطفال الأصحاء

النتائج: بالمقارنة مع الضوابط الصحية، تظهر النتيجة النهائية أنه عند الأطفال المصابين بالربو ، انخفض مستوى اللعاب من MDA بشكل كبير مع التهاب الجهاز التنفسي

الخلاصة: الربو التحسسي يسبب التهاب الشعب الهوائية الذي يتميز به الخلل المناعي

الكلمات الرئيسية: الربو، وفيتامين (د)، والألياف الغذائية، MDA