

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
S Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad DAHLAB de Blida
Faculté des Sciences Agro-Vétérinaires et Biologiques
Département de Biologie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME
DE MASTER EN BIOLOGIE

Filière Biologie
Spécialité : Génétique et physiologie

Thème :

*Analyse statistique et explication biologique des
différentes manifestations de l'atopie chez des enfants
asthmatiques.*

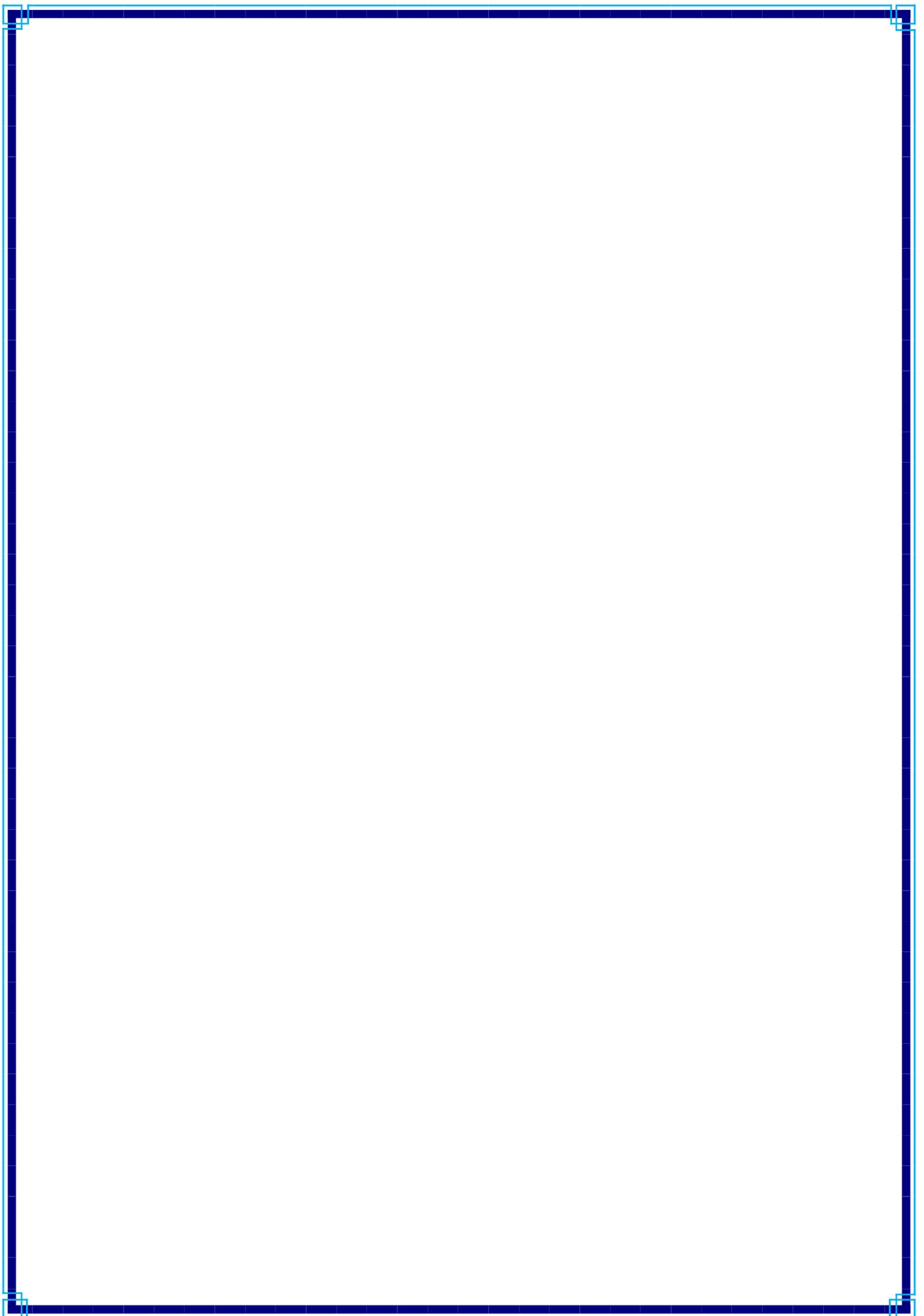
Présentée par :

HABRAOUI Fadhila

Soutenu devant le jury :

Nom	Grade	Lieu	Qualité
Mme ABD ELHUSSEIN M	MAA	USDB	Présidente
Mr MOHAMED SAID R	MAA	USDB	Promoteur
Mr BRAHIME ERRAHMANI M	MAA	USDB	Co-promoteur
Mr BEN YAHIA N	MAA	USDB	Examineur
Mme EDDAIKRA A	MAA	USDB	Examineur

Soutenu publiquement le 07/01/2013.



Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

Abstract

المخلص

INTRODUCTION

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. GENERALITE SUR L'ASTHME

I.1.1 Définition de l'asthme

I.1.2. Histoire de l'atopie

I.1.3. Relation entre l'atopie et l'asthme

I.1.4. La marche atopique ou (marche allergique)

I.1.5. La prévalence de l'asthme

I.1.6. La physiopathologie de l'asthme

I.1.6.1. Aspects anatomopathologiques (le remodelage bronchique)

I.1.6.2. Mécanismes moléculaires et cellulaires

I.1.6.2.2. Les médiateurs chimiques

I.1.6.2.3. Interleukine

I.1.6.2.3. Les phases de la réaction allergique

I.2. GENETIQUE DE L'ASTHME

I.2.1. Gènes candidats dans l'asthme et l'atopie

I.2.1.1. Le criblage des gènes et leur localisation

I.2.1.2. Les polymorphismes génétiques

I.2.2 Interactions gène-environnement

I.2.3 Traitement

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

II.1. MATERIELS

II.1.1. Matériel biologique

II.1.2. Matériel non biologique

II.2. METHODES

II.2.1. Interrogatoire

II.2.2. Prick-test

II.2.3. Analyse statistique

CHAPITRE III : RESULTAS ET DISCUSSIONS

III.1. ETUDE DESCRIPTIVE

III.1.1 Corrélation Asthme/sexe

III.1.2. Corrélation Asthme/Période de naissance

III.1.3. Corrélation Asthme/Classe dans la fratrie

III.1.4. La distribution selon l'âge

III.2. ANTECEDENTS MEDICAUX

III.2.1. Corrélation Asthme/Bronchiolite, Dermatite Atopique, Conjonctivite, Rhinite Allergique.

III.2.2. Corrélation Dermatite Atopique/Bronchiolite/ Rhinite Allergique chez l'enfant asthmatique

III.2.3. Résultats du test cutané « prick-test »

III.2.3.1. Enquête allergologique auprès des enfants asthmatiques

III.2.3.2. Résultats de l'enquête allergologique et sa corrélation avec le sexe

III.2.3.3. Résultat du prick-test et sa relation avec la rhinite allergique

III.3. ANTECEDENTS FAMILIAUX

III.3.1. Étude de la prévalence familiale

III.4.RESULTATS DE L'ANALYSE DES CORRESPONDANCES MULIPLES (ACM)

III.4.1. ACM 1 : Relations entre antécédents familiaux et médicaux.

III.4.2. ACM 2 : Antécédents familiaux et médicaux et leur relation avec le sexe

III.5. FACTEURS ADJUVANTS

Conclusion générale

Références bibliographiques

Annexe

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Distribution de l'asthme par classe d'âges et par sexe	
II	Descriptif des divers paramètres	
III	Résultat de l'enquête allergologique	

Liste des figures

Figure n°	Titre	Page
1	Marcheatopique. Manifestations cliniques de l'allergie en fonction de l'âge	
2	Caractéristiques histopathologiques du remodelage bronchique dans l'asthme.	
3	Mécanismes moléculaires et cellulaires de la réaction allergique.	
4	Le nombre de criblage des gènes candidats dans l'asthme et leur localisation	
5	Localisation approximative des gènes de l'asthme et de l'atopie sur les chromosomes humains.	
6	Influence (gène + environnement) sur le phénotype de l'atopie	
7	Distribution des enfants asthmatiques selon le sexe	
8	Période de naissance des enfants asthmatiques	
9	Effectif des asthmatiques selon leur rang de naissance	
10	Distribution de l'asthme par classes d'âges et de sexe	
11	Prévalence de la bronchiolite chez les enfants asthmatiques	
12	La prévalence de la dermatite atopique et la rhinite allergique chez des enfants asthmatiques	

Liste des figures

13	Nombre d'enfants asthmatiques manifestant une allergie contre les différents allergènes « identifiés par prick-test »	
14	La prévalence des enfants asthmatiques avec parent atopique	
15	Etude du 1 ^{er} cas « Famille I »	
16	Etude du 2 ^{eme} cas « Famille II »	
17	Etude du 3 ^{eme} cas « Famille III »	
18	ACM 1 :Antécédents familiaux et médicaux	
19	ACM 2 :Antécédents familiaux et médicaux et leur relation avec le sexe	

Liste des abréviations

AFC	:	Analyse Factorielle des Correspondances
ACM	:	Analyse des Correspondances Multiples
CDE	:	Complexe de Différenciation Epidermique
DA	:	Dermatite Atopique
ECRHS	:	European Community Respiratory Health Survey
EFR	:	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EPO	:	Peroxydase éosinophilique
GINA	:	Global Initiative for Asthma
HRB	:	Hyperréactivité bronchique
HSR	:	HyperSensibilitéRetardée
IL	:	Interleukine
IgE	:	Immunoglobuline de type E
Insee	:	Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques
ISAAC	:	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
MBP	:	Protéine basique majeure
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PAF	:	PlateletActivating Factor
RA	:	Rhinite Allergique
SNPs	:	Single nucleotidepolymorphisms
SRSA	:	Slow-Reactive Substance of Anaphylaxis
TNF	:	TumorNecrosis Factor
CMH II	:	Complexe majeur d'histocompatibilité
Th	:	Cellule T helper
TFNy	:	Interferongamma
PGD2	:	Prostaglandin D2
LTC4	:	Leukotriene C4
IL4R	:	Récepteur de l'interleukine 4
ADRB2	:	Beta-2-adrenergic receptor
HLA-DRB1	:	Complexes majeurs d'histocompatibilité de class II, DR beta 1
LTA	:	Lymphotoxine alpha
FcεRI-β	:	Récepteur à haute affinité pour les IgE
CD14	:	Clusters de différenciation 14
CRHR1	:	Corticotropin releasing hormone receptor 1
TLR	:	Toll-likereceptor
GxE	:	Interaction gène-environnement
NOS3	:	Nitricoxidesynthase 3
IL4RA	:	Interleukin 4 receptor, alpha
Pollens G 5	:	Pollens de graminées

Résumé

Cette étude a traité les différentes allergies accompagnant l'asthme. L'étude a été faite sur une population de 107 patients dont l'âge ne dépasse pas les 15 ans. Une récolte d'informations a été réalisée par un interrogatoire comportant les antécédents médicaux de l'enfant et les antécédents allergiques des parents et la famille des parents. L'analyse statistique a mis en évidence un certain nombre de corrélations entre les différents paramètres. Parmi les plus importantes, il y a lieu de signaler le lien significatif qui existe entre la rhinite et la bronchiolite. Les enfants qui ont fait une bronchiolite avant l'âge d'un an font beaucoup moins de rhinites dans leur enfance. Aussi, parmi les résultats importants de l'analyse des correspondances multiples (ACM) et des arbres généalogiques, le fait que le père transmet l'atopie beaucoup plus aux filles qu'aux garçons, ce qui nous laisse soupçonner que le chromosome X peut-être un porteur de mutation et responsable en partie dans la manifestation de l'asthme et l'atopie.

Les résultats descriptifs montrent une prévalence de l'asthme plus élevée chez les garçons que chez les filles (65.4% chez les garçons contre 34.6% chez les filles) soit un rapport d'environ 2/3-1/3.

Parmi les résultats des antécédents médicaux, on dénombre 13.1% des enfants asthmatiques qui ont eu une DA., 56.1% (soit plus de la moitié des enfants) qui ont eu une rhinite et 16.8% qui ont eu une conjonctivite.

De même, 48.6% des enfants asthmatiques ont manifesté une bronchiolite avant l'âge d'un an et parmi les 65 enfants soumis au prick-test, 55.4% ont eu un résultat positif avec une légère prédominance masculine non significative.

L'étude statistique descriptive des antécédents familiaux (père et/ou mère) révèle une prévalence de 17 % des enfants asthmatiques dont les pères ont eu des antécédents d'allergie, 26.4% avec des antécédents maternels et 11.3% avec des antécédents paternels et maternels à la fois ; 19.8% des enfants sont issus d'un mariage consanguin.

Ces résultats ont été comparés avec ceux d'autres études et discutés dans les trois arbres généalogiques et partiellement confirmés par les ACM. Cependant une étude à grande échelle permettra probablement d'apporter une réponse plus tranchée quant aux causes génétiques et héréditaires de cette pathologie.

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. Elle débute habituellement dès l'enfance et se retrouve aussi chez les nourrissons (**Myers, 2000**).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 300 millions de personnes souffriraient de l'asthme dans le monde (**OMS, 2006**). Et selon l'étude faite par **GINA en 2004** Le fardeau mondial augmentera vraisemblablement de 100 millions de cas d'ici à 2025.

Bien que la prévalence de l'asthme semble se stabiliser dans les pays industrialisés, son augmentation continue dans les pays en voie de développement (**Von Hertzen, Haahtela, 2005 ; Asher et al., 2006**).

Selon l'étude **ISAAC**, en 1998, la prévalence de l'asthme en Algérie est estimée à 8.7 %.

Cette étude commence par une explication des causes de l'asthme. On ne connaît pas avec certitude l'origine de l'installation de l'asthme, mais il apparaît comme une interaction complexe des éléments suivants :

* L'atopie est la première cause de l'asthme, puisqu'elle en est responsable dans environ 75% des cas (**Montgomery, 1988**). L'atopie est une prédisposition génétique au développement d'allergies qui peut prendre la forme d'une dermatite atopique (un type d'eczéma); d'asthme ou même d'une rhinite allergique. Un sujet diagnostiqué comme atopique développe souvent plusieurs de ces allergies (**Molckhou, 2004**). L'atopie implique des phénomènes d'hypersensibilité, avec développement d'IgE, en présence de protéines courantes comme les acariens ou les pollens (**Boguniewicz et al., 2003**).

* L'asthme est en partie lié à des facteurs héréditaires, comme en témoigne parfois un nombre élevé de personnes atteintes au sein d'une même famille. Des études sur des jumeaux et des familles malades ont souligné une importante influence génétique dans le développement de l'asthme (**Cook et Van der Veer, 1916 ; Edfors-Lubs, 1971**).

* Des facteurs adjuvants qui agissent, soit en augmentant la probabilité du développement de l'asthme en présence de facteurs causals, soit en augmentant la susceptibilité à la maladie. Ils incluent le tabagisme, l'humidité du milieu et plusieurs autres facteurs que nous n'avons pas abordé dans cette étude (**Weitzman et al., 1990; Arshad et al., 1992 ; Bousquet et Burney, 1993**).

Concernant la Physiopathologie, l'inflammation joue un rôle principal dans la genèse et la pérennisation de la maladie. Grâce à l'évolution des connaissances de la Physiopathologie de l'asthme, on a pu identifier quelques gènes à l'origine de ces manifestations complexes. Mais l'étude génétique de l'asthme reste encore difficile vu que cette affection est multifactorielle et polygénique (**Postma et al., 2000 ; Viegi et al., 2003**).

Le but de ce travail est :

- Une mise à jour bibliographique des études faites ces dernières années concernant la prévalence des maladies atopiques qui ont une relation avec l'asthme.
- La recherche d'autres facteurs prédictifs au développement d'asthme ou d'atopie.
- Une mise en œuvre d'une enquête, recherchant l'atopie familiale chez des patients asthmatiques dont l'âge ne dépasse pas les 15 ans.
- Comprendre la ségrégation familiale de l'atopie et de l'asthme et arriver à détecter éventuellement l'origine génétique de la maladie.

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Généralité sur l'asthme

I.1.1. Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie connue depuis l'Antiquité, et dont le nom vient du latin *asthma* qui signifie oppression, difficultés à respirer (**Beydon, 2011**). La définition de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) permet de comprendre la démarche thérapeutique, elle précise que l'asthme est un désordre inflammatoire chronique des voies aériennes, dans lequel de nombreuses cellules et éléments cellulaires jouent un rôle. Cette inflammation est responsable de l'obstruction bronchique réversible.

La définition de l'asthme est composite, il se définit ainsi dans trois dimensions :

➤ **Histologique**

Il s'agit d'une inflammation dans laquelle prédominent classiquement les lymphocytes T, mastocytes, polynucléaires éosinophiles, macrophages et parfois polynucléaires neutrophiles (**Beydon, 2011**).

➤ **Clinique**

Les sifflements respiratoires et la dyspnée sont les maîtres symptômes; s'y associent très fréquemment une toux, un essoufflement, une sensation d'oppression thoracique. Ces symptômes sont d'apparition spontanée ou déclenchés par diverses circonstances, en particulier l'effort, l'émotion, l'exposition allergénique ou à des polluants, et ils disparaissent spontanément ou sous l'effet de traitements antiasthmatiques (**Beydon, 2011**).

➤ **Fonctionnelle**

Le trouble ventilatoire obstructif réversible définit le profil fonctionnel de l'asthme chez l'enfant. Parfois, l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avec test au bronchodilatateur est normale, mais le test de provocation bronchique révèle une hyperréactivité bronchique (**Beydon, 2011**).

I.1.2. Histoire de l'atopie

On a observé les maladies allergiques pendant des siècles, depuis 1547 (**Rorke et Holgate, 2004**). Mais, en ces temps là, on ne parvenait pas à mettre en évidence des anticorps chez les patients allergiques et une définition syndromique ne semblait pas adaptée à la situation. C'est la que **Coca et Cooke** ont proposé le terme «atopique» en **1922**, étymologiquement du grec « a », sans, et «τοπος», lieu, place : « sans lieu »; « inclassables »; « étranges », pour désigner un groupe de maladies comprenant l'asthme, le rhume des foins et les autres rhinites allergiques, l'eczéma «constitutionnel», ainsi que l'urticaire aux médicaments et aux aliments.

Ce vocable représente donc une grande diversité de maladies, touchant des organes divers, avec des degrés de gravité très variables, du simple inconfort au choc fatal. Ces maladies sont très souvent rencontrées au cours de la vie chez les mêmes patients, ou d'une génération à l'autre dans une même famille (**Vuitton et Dalphin, 2006**).

I.1.3. Relation entre l'atopie et l'asthme

Plusieurs études démontrent une étroite association entre l'asthme et l'atopie. Des études ont évalué qu'environ 75% des sujets asthmatiques sont atopiques (**Montgomery, 1988**), d'autres études ont établi une relation étroite entre le degré de l'hyper réactivité bronchique (HRB) et l'intensité de la réponse cutanée aux tests d'allergies à l'aide d'allergènes communs (**Cockroft et al, 1984**). L'atopie semble être le facteur le plus important dans le développement de l'asthme. En effet, les travaux de **Blair (1977)** démontrent que les manifestations allergiques en bas âge ont un rôle important dans le développement de l'asthme. Les études de Trigg et ses collaborateurs (**1990**) démontrent que 30% des sujets avec HRB sont atopiques et 45% ont une histoire clinique de la rhinite allergique.

I.1.4. La marche atopique ou (marche allergique)

Les maladies allergiques n'avaient pas d'explication infectieuse connue et apparaissaient pour des substances fréquemment rencontrées accompagnées d'une notion d'hérédité et de formes familiales. La délimitation des frontières de l'atopie étant délicate, une définition plus sûre, basée sur des critères biologiques est en vigueur : la production excessive d'immunoglobuline de type E (IgE). (**Boguniewicz et al., 2003**).

La marche atopique est un terme adopté pour désigner l'histoire naturelle des manifestations allergiques qui se succèdent dans le temps et peuvent éventuellement évoluer vers des formes plus graves (**Figure1**) (**Boguniewicz et al., 2003**).

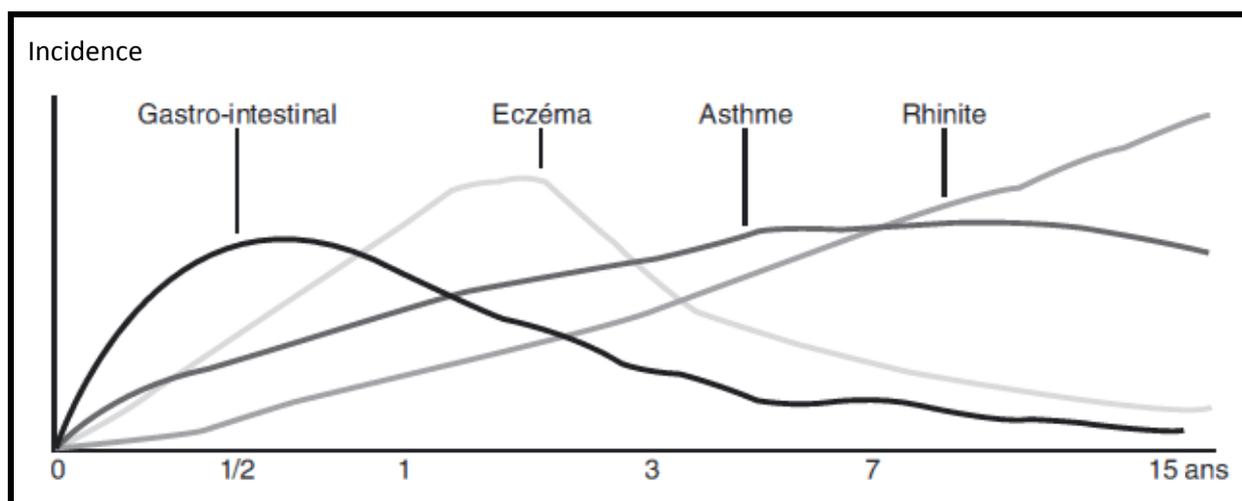


Figure 1 : Marche atopique. Manifestations cliniques de l'allergie en fonction de l'âge.

Beaucoup d'enfants présentent simultanément plusieurs symptômes. (**Molkhou, 2004** 1).

La progression des manifestations allergiques, « marche allergique » ou « atopique » débute souvent très tôt chez le nourrisson, par des manifestations d'hypersensibilité et d'allergie alimentaire, principalement chez des sujets génétiquement prédisposés (**Croner et Kjellman, 1990**). Elle englobe la dermatite atopique DA, qui se manifeste par une simple sécheresse cutanée), l'allergie alimentaire (des problèmes gastriques et une intolérance à la nourriture quotidienne) et l'atteinte des voies aériennes supérieures (la rhinite allergique) et inférieures (une difficulté respiratoire : l'asthme). Elle débute classiquement par la DA, (et souvent l'allergie alimentaire) et ensuite se développe un asthme et une rhinite (**Scheinmann et al., 2012 ; Pham-Thi, 2006**).

I.1.5. La prévalence de l'asthme

I.1.5.1. Dans le monde

L'asthme et les maladies allergiques constituent dans le monde entier l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes, causes de morbidité dans les pays occidentaux, et de préoccupations dans les pays en voie de développement. La prévalence de l'asthme varie considérablement selon les pays et il est difficile de déterminer avec précision le nombre d'asthmatiques dans le monde entier (**OMS, 2006**).

Le GINA (Global Initiative for Asthma) estime que l'asthme touche environ 200 millions de personnes dans le monde, que sa fréquence augmente régulièrement depuis 20 ans et que sa mortalité reste inquiétante (avec plus de 180.000 morts par an dans le monde) (**GINA, 2004**). Selon l'OMS, en 2006, 300 millions de personnes souffriraient d'asthme dans le monde (**OMS, 2006**) ; le fardeau mondial augmentera vraisemblablement de 100 millions de cas d'ici à 2025 (**GINA, 2004**)

Les chiffres de prévalence obtenus chez les adultes sont le plus souvent inférieurs à ceux relevés chez les enfants (**Puddu et Tafforeau, 2003**).

L'asthme est en général évalué en termes de prévalence; les enquêtes par questionnaire sont le moyen le plus utilisé pour sa mesure. Parmi les nombreuses études épidémiologiques consacrées à cette maladie, peu ont été fondées sur une méthodologie rigoureuse, standardisée, permettant des comparaisons dans les différents pays du monde. L'asthme a été étudié dans le cadre d'enquêtes internationales tel que ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (**annexe 1**) et ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) (**Puddu et Tafforeau, 2003**).

Les pays à plus haute prévalence sont le Royaume-Uni, les Etats-Unis, le Japon, le Canada, l'Australie et la Nouvelle Zélande. Parmi les pays européens non anglophones, la prévalence de l'asthme décroît de l'ouest vers l'est et du nord vers le sud (**Puddu et Tafforeau, 2003**). La prévalence de l'asthme actuel chez l'enfant en France est estimée à 9% selon l'Institut national des statistiques et des études économiques (Insee) (France métropolitaine) (**Delmas et al., 2009**).

I.1.5.2 En Algérie

L'Algérie a participé à l'étude ISAAC phase I et phase III. Les chiffres de prévalence indiquent 5.9% dans la phase I et 8.7% dans la phase III (**ISAAC, 1998**).

I.1.5.3. En Afrique du Nord

La prévalence de l'asthme au Maroc est estimée à 4.5% selon l'étude **ISAAC en 1998**, valeur nettement inférieure à ce qu'elle est en Algérie. Alors qu'en Tunisie, la prévalence de l'asthme a atteint 11.9% et même un pic à 15.4%. Ces pourcentages nous montrent l'imprévisibilité de l'asthme et que même si ces trois pays ont le même potentiel humain et économique, le même environnement et un climat identique, ceci n'empêche pas une prévalence de l'asthme aussi différente. D'après ces chiffres, on constate que cette prévalence d'ouest en est.

I.1.6. La physiopathologie de l'asthme

L'asthme est un syndrome d'obstruction paroxystique des bronches qui peut être lié à des mécanismes immunologiques et parfois non. Actuellement la pathogénie de l'asthme reste mal connue mais on s'accorde à penser que des phénomènes immunologiques liés souvent mais non obligatoirement à l'atopie, jouent un rôle important dans cette inflammation. La notion d'anomalies génétiques se trouve surtout dans l'atopie, et des facteurs environnementaux viennent s'associer pour entretenir l'inflammation. Cette dernière est présente très précocement au cours de l'évolution de l'asthme, même chez les asthmatiques bénins. Elle est nettement aggravée au cours de la réaction allergique et au cours des infections virales et diminue lors de l'éviction prolongée des allergènes ou après traitement anti-inflammatoire par les corticoïdes. (**PIN, 2004**)

I.1.6.1. Aspects anatomopathologique (le remodelage bronchique)

L'inflammation bronchique au cours de la maladie asthmatique a été démontrée à la fois par les études post-mortem et par l'analyse de biopsies bronchiques chez les patients décédés d'asthme. Le remodelage bronchique se caractérise par une desquamation de l'épithélium accompagnée d'une augmentation de l'espace situé entre les cellules épithéliales basales, une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse, une hypertrophie des cellules glandulaires, associée à une hypersécrétion de mucus qui induit la formation des bouchons de mucus obstruant les bronchioles terminales avec la présence de cellules inflammatoires infiltrant la muqueuse bronchique. Un épaissement de la membrane basale, accompagné d'une fibrose sous-épithéliale, caractérisée par un dépôt de collagène de types I, III et V avec une augmentation du nombre de fibroblastes et de myofibroblastes est également observé (**figure 2**). Ces modifications structurales sont observées dans les bronches segmentaires et semblent spécifiques de l'asthme (**Elias et al., 1999 ; Bousquet et al., 2000 ; Tillie - Lebond et al., 2004**).

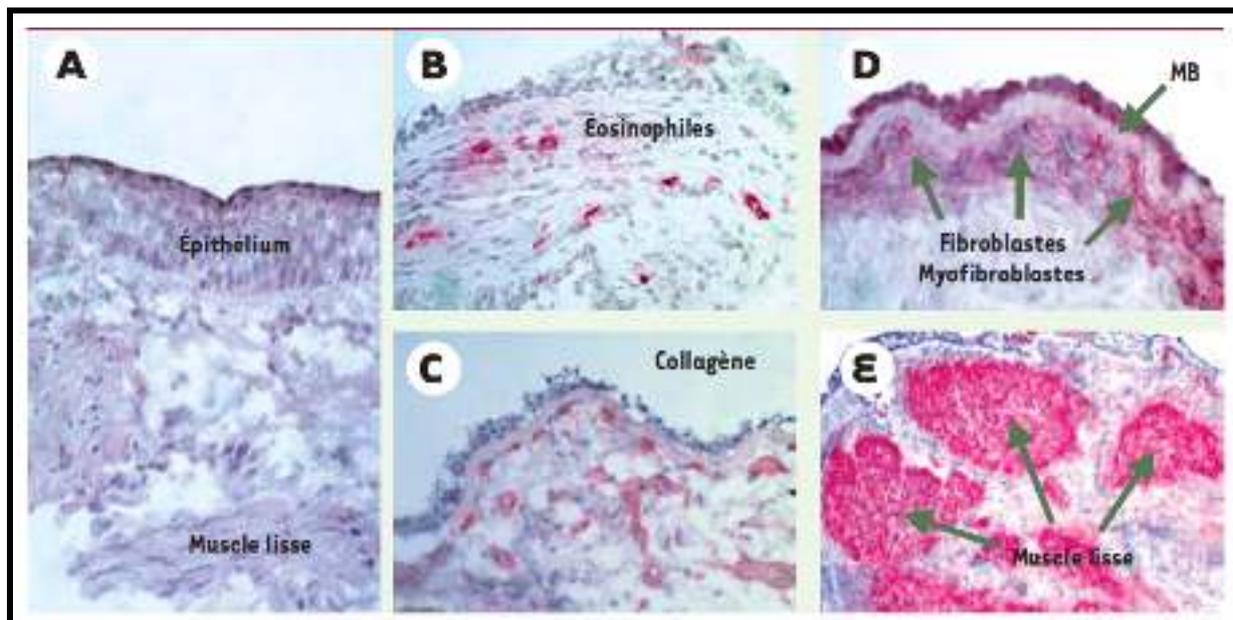


Figure 2. Caractéristiques histopathologiques du remodelage bronchique dans l'asthme.

Sur une coupe provenant d'une biopsie bronchique d'un sujet témoin (A), l'épithélium est intact et la muqueuse bronchique ne présente pas d'infiltrat de cellules inflammatoires, ni de fibrose sous-épithéliale. La masse musculaire est limitée. Sur des coupes issues de biopsies bronchiques de patients asthmatiques (B-E), l'épithélium est lésé (B, C et D), la membrane basale (MB) est épaissie (D), la masse musculaire est augmentée de façon notable (E) et la muqueuse bronchique est infiltrée par des éosinophiles (B), des fibroblastes et des myofibroblastes (C et D), qui sécrètent du collagène (C). Des immunomarquages ont été effectués sur des cryosections fixées en acétone en utilisant des anticorps reconnaissant spécifiquement les éosinophiles (B), les fibroblastes et les myofibroblastes (D), le collagène de type IV (C) et les cellules musculaires lisses (E), suivis d'une révélation à la phosphatase alcaline (grossissements x 300) (Benayoun et Pretolani, 2003).

I.1.6.2. Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'inflammation

Selon Tillie-Leblond *et al* en 2004, il est fort probable que l'inflammation des voies aériennes provient d'une activation en cascade des différentes cellules. Les cellules bronchiques sont activées en premier; la libération de médiateurs chimiques provoque le recrutement d'autres cellules qui viennent à leur tour amplifier le phénomène initial. Ce processus de sensibilisation aux allergènes inhalés débute dès les premiers mois de la vie, et conduira ou non au développement de la maladie allergique.

I.1.6.2.1. Cellules

Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire de l'asthme sont les macrophages, les lymphocytes, les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les éosinophiles et les neutrophiles.

➤ **Macrophages alvéolaires** (cellule dendritique)

D'après **Caux et al., 1995**, la cellule dendritique, présentatrice d'antigène, joue un rôle clé dans l'initiation de la réponse allergique. Elle forme au niveau de la muqueuse bronchique un réseau très dense de cellules capables de capturer les antigènes inhalés. Après un processus complexe de dégradation de l'antigène, des structures peptidiques seront sélectionnées et fixées sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC II) pour être présentées au lymphocyte T. La cellule dendritique doit ensuite migrer vers les ganglions médiastinaux où elle induit la prolifération lymphocytaire T et ultérieurement la différenciation en *T helper 1* (Th1) et *T helper 2* (Th2).

➤ **Lymphocytes**

Quand un allergène pénètre pour la première fois dans un organisme, il provoque la fabrication d'anticorps spécifiques du genre IgE, produits par le lymphocyte B. Ce dernier est commandé par le lymphocyte T Helper, lui-même a reçu toute son information de l'antigène étranger. Les études initiales de **Bentley et al en 1992** avaient démontré, à partir des clones lymphocytaires T, l'existence de deux sous-populations de lymphocytes, les Th1 et Th2, caractérisées par des profils de sécrétion de cytokines différents :

- les Th1 participent au développement des réactions d'hypersensibilité retardée et se caractérisent par une production prédominante d'interféron- γ (IFN γ).
- les Th2, par l'intermédiaire des cytokines interleukine (IL)-4 et IL-13, renforcent la production d'IgE mais aussi, via l'IL-5, la différenciation et l'activation des éosinophiles.

➤ **Mastocyte**

Il est présent tout au long de l'arbre respiratoire, prédominant dans la sous-muqueuse, d'une manière accrue chez l'asthmatique (**Flint et al., 1985**). Les mastocytes possèdent à leur surface des récepteurs pour l'IgE. selon **Broide et al en 1991**. Après activation, le mastocyte libère des médiateurs préformés comme l'histamine et le TNF et néoformés (dérivés de l'acide arachidonique et cytokines). En phase immédiate de la réaction allergique, la libération d'histamine, PGD₂, LTC₄ entraîne une bronchoconstriction, un oedème des voies aériennes et une hypersécrétion de mucus.

➤ **Polynucléaire éosinophile**

D'après **Bousquet et al., 1990**, l'éosinophile est une cellule impliquée dans la défense parasitaire, mais qui possède aussi la propriété d'amplifier une réaction inflammatoire, ce qui rend leur nombre dans le sang et les branches alvéolaires corrélé à la sévérité de la maladie.

Selon **Elias, 2000**, les éosinophiles activés libèrent de multiples médiateurs résultant d'une activation membranaire. Les protéines du granule de l'éosinophile, notamment la major binding protein (MBP), sont localisées sur les sites d'altérations épithéliales. La MBP est identifiée en quantité abondante sur les parois bronchiques et au sein des sécrétions de mucus

chez les patients asthmatiques décédés. In vitro, la toxicité de la MBP et de l'eosinophil peroxydase protein (EPO) pour l'épithélium bronchique est démontrée aux concentrations présentes dans les crachats de patients asthmatiques.

I.1.6.2.2. Médiateurs chimiques

Les chimiokines sont des molécules de petite taille aux propriétés chémoattractantes puissantes, capables de réguler de façon sélective le trafic cellulaire (**Tillie-Leblond et al., 2004**).

D'après **Broide et al et Tillie-Leblond et al**, il existe de très nombreux médiateurs chimiques : plus d'une cinquantaine ont été décrits, Ils agissent probablement en cascade et en synergie. Les principaux médiateurs chimiques regroupent notamment les histamines (bronchoconstricteurs puissants libérés par les mastocytes), les bradykinines, les leucotriènes (Slow-Reactive Substance of Anaphylaxis ou SRSA) broncho constricteurs, les prostaglandines (rôle modeste dans l'asthme) et les Platelet Activating Factor (PAF)

I.1.6.2.3. Interleukine

Le rôle de certaines lymphokines dans la réaction inflammatoire allergique est mieux connu.

- **L'IL-4** favorise le *switch* des cellules B vers l'IgE, la différenciation mastocytaire (**Del Prete et al., 1988**).
- **L'IL-5** joue un rôle essentiel dans la différenciation, l'activation et l'augmentation de survie des éosinophiles (**Lopez et al., 1988**).

A l'inverse, d'autres cytokines modulent négativement l'inflammation allergique :

- **L'IL-9** favorise l'éosinophilie bronchique et l'hyperréactivité bronchique. Elle induit aussi une expression accrue des chimiokines au niveau des cellules épithéliales pulmonaires (**Dong et al., 1999**).
- **L'IL-10** a une origine ubiquitaire et apparaît essentiellement comme une cytokine anti-inflammatoire puissante (**Del Prete et al., 1993**).
- **L'IL-12** : produite par le monocyte, la cellule dendritique et la cellule NK (*natural killer*) joue un rôle majeur dans l'orientation Th1 ?????? (**Camporata et Holloway, 1999**).
- **L'IL-13** partage de nombreuses activités biologiques avec l'IL-4, notamment l'induction et la synthèse d'IgE (**De Vries, 1998**).

I.1.6.2.4. Les phases de la réaction allergique

Les allergènes sont des antigènes T-dépendants, n'induisant la synthèse d'IgE que chez les sujets prédisposés. Quelle que soit leur forme (asthme, dermatite atopique ou rhinite

allergique), les allergies les plus courantes, celles dépendant des IgE, se déroulent en deux phases (**figure 3**) :

➤ **Phase I : L'induction de l'allergie**

Lors du premier contact entre l'organisme et l'allergène (pollen, acariens, poils de chat...), les macrophages stimulent des lymphocytes B et T. Ces différentes cellules communiquent entre elles au moyen de leurs protéines membranaires mais aussi grâce à des médiateurs qu'elles produisent comme les interleukines. Les plasmocytes issus de cette cascade de réactions produisent alors des IgE spécifiques de l'allergène d'origine. Cette première phase appelée "induction de l'allergie" se termine avec la fixation des IgE (anticorps) sur les basophiles et mastocytes (cellules cibles) (**Tillie-Leblond et al., 2004**).

➤ **Phase II : La réaction allergique**

Les manifestations cliniques apparaissent lors de contacts ultérieurs avec l'allergène sensibilisant. Ce dernier vient se fixer directement sur les IgE des basophiles et mastocytes et active les récepteurs de membrane provoquant une série d'évènements biologiques moléculaires qui ont pour conséquence la dégranulation de ces mêmes cellules. Une vingtaine de médiateurs chimiques (histamine, héparine, protéase..) seront libérés dans les espaces intercellulaires. Ces médiateurs, une fois libérés, produisent une réaction inflammatoire intense et immédiate (bronchoconstriction, vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, congestion vasculaire, formation d'oedème..) (**Tillie-Leblond et al., 2004**).

L'allergie de type retardée ou hypersensibilité retardée (H.S.R.) ou à médiation cellulaire: la phase inflammatoire retardée, est la conséquence d'un autre type de réaction. La synthèse de médiateurs néoformés (leucotriènes, prostaglandines...) et la libération de facteurs chimiotactiques attirant vers les poumons certaines cellules circulant dans le sang comme les éosinophiles et les plaquettes. Le passage de ces cellules est d'ailleurs facilité par des transformations opérées au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins. En effet, sous l'influence des médiateurs chimiques, les cellules endothéliales acquièrent des molécules d'adhésion. Les cellules circulantes sont arrêtées et passent vers le lieu des réactions inflammatoires. Les éosinophiles, alors sur place, libèrent des produits toxiques capables d'entraîner une abrasion de l'épithélium. Ceci accroît encore la réaction inflammatoire locale et le bronchospasme (**Tillie-Leblond et al., 2004**).

I.2. Génétique de l'asthme

I.2.1. Gènes candidats dans l'asthme et l'atopie

L'asthme est une maladie complexe et hétérogène résultant des effets et interactions de nombreux facteurs génétiques et environnementaux (**Postma et al., 2000**) et (**Viegi et al 2003**). De nombreuses études d'association de l'asthme, de l'atopie et de l'hyperréactivité bronchique avec des gènes candidats ont mis en évidence le rôle de quelques gènes pertinents, en particulier ceux impliqués dans la réponse immunitaire (**Viegi et al., 2003**).

Le nombre de gènes candidats possibles dans l'asthme et les phénotypes associés à l'asthme est très important, étant donné les mécanismes physiopathologiques multiples impliqués dans cette maladie. A ce jour, plus de 500 études d'association avec plus de 120 gènes ont été publiées (Vercelli, 2008).

Les gènes de susceptibilité à l'asthme peuvent être répartis en quatre groupes principaux :

- gènes associés à l'immunité innée et l'immuno-régulation;
- gènes intervenant dans la réponse Th2;
- gènes associés à la biologie de l'épithélium et de l'immunité muqueuse;
- gènes associés à la fonction ventilatoire, le remodelage bronchique (Taylor et Hall, 2007).

I.2.1.1 Le criblage des gènes et leur localisation

Selon la compilation d'Hoffjan et coll, seuls 33 gènes sont apparus associés aux phénotypes de l'asthme de manière constante, 14 d'entre eux étant répliqués plus de dix fois. En particulier, des polymorphismes de huit gènes sont associés aux phénotypes de l'asthme dans au moins cinq études indépendantes : les gènes **codant pour l'interleukine-4 (IL4)** et **interleukine-13 (IL13)**, le gène **codant pour la chaîne α du récepteur de l'IL-4 (IL4R)**, le gène **codant pour le récepteur β 2 adrénergique (ADRB2)**, **le gène codant pour l'HLA-DRB1**, **les gènes codant pour le Tumor Necrosis Factor (TNF)** et le **lymphotoxine-alpha (LTA)** et **le gène qui code pour le récepteur à haute affinité pour les IgE (Fc ϵ RI- β)**. A noter que ces gènes sont ceux qui, historiquement, ont été rapportés par les premières études d'association (**figure 4 et 5**) (Taylor et Hall, 2007 ; Siroux *et al.*, 2000).

Les trois gènes ayant été le plus souvent répliqués sont

- le gène **qui code pour le récepteur β 2 adrénergique (ADRB2)** ;
- le gène **codant pour la chaîne α du récepteur de l'IL-4 (IL4R)** ;
- le gène **qui code pour la protéine du HLA-DRB1**. (Taylor et Hall, 2007)

➤ Récepteur β 2 adrénergique (ADRB2)

Le gène qui code pour ce récepteur est situé dans la région 5q31-32, c'est une protéine transmembranaire qui après liaison avec un agoniste active un signal de transduction aboutissant à la relaxation des muscles lisses bronchiques. Le variant substituant une glycine en position 16 est associé à l'asthme nocturne, et d'autres variants ont un effet sur la modulation de la réponse au traitement par les b2-mimétiques chez les asthmatiques (Romieu et Trenga, 2001).

➤ Gène **codant pour le récepteur de l'interleukine 4 (IL4R)**

Situé dans la région 16p21, code pour la chaîne α du récepteur de l'IL-4 qui sert aussi de chaîne α au récepteur de l'IL-13. Une dizaine d'études indépendantes pointant les polymorphismes des régions codantes et non codantes repèrent le gène IL4RA comme l'un des facteurs de susceptibilité à l'asthme allergique. C'est un gène clef dans la réponse Th2 comme les ligands IL4 et IL13. Les polymorphismes décrits au niveau de l'IL4R

Très proches et voisins du gène codant pour l'IL-5, ils font partie d'un groupement de gènes codant pour des cytokines dans la région 5q31.1, retrouvée par plusieurs criblages génomiques (Wills-Karp et Ewart, 2004).

L'IL-4 est une cytokine clef impliquée dans le développement de l'atopie. Elle a un rôle majeur dans la production d'IgE par les lymphocytes B. Des polymorphismes de l'*IL4* ont été rapportés associés à l'asthme mais une association plus forte a été établie entre des variants de l'*IL13* et le taux d'IgE, l'atopie et l'asthme (He *et al.*, 2003 ; Wills-Karp et Ewart, 2004)

L'IL-13 a un rôle dans la production d'IgE mais aussi, elle est impliquée dans la régulation de l'inflammation au niveau des voies aériennes, la sécrétion de mucus et l'HRB. Le variant A4464G substitue une glutamine à une arginine en position 110 de l'IL-13, ce qui influence son interaction avec son récepteur (Wills-Karp et Ewart, 2004) et (He *et al.*, 2003).

➤ **Gène codant pour le récepteur CD14**

Dans le contexte de l'hypothèse « hygiéniste » de l'impact des infections sur la mise en place de l'atopie, la région 5q31.1 liée à l'asthme renferme le gène codant pour le CD14. Le récepteur CD14 a une haute affinité pour les endotoxines bactériennes. Il joue aussi un rôle important dans l'immunité innée (Vercelli, 2003).

➤ **Cytokines pro-inflammatoires *TNF α* (Tumor Necrosis Factor) et *LTA* (lymphotoxin alpha)**

Ces deux gènes sont situés dans la région 6p21.3, ils ont fait l'objet de plusieurs études rapportant des associations avec l'asthme et l'HRB (Hoffjan *et al.*, 2003). Le TNF est libéré par les cellules cibles de l'IgE et son rôle pro-inflammatoire est bien connu. TNF et LTA influencent aussi la réponse IgE (Dessaint, 2004) et contrôlent l'inflammation pulmonaire (Kang *et al.*, 2003).

➤ **Gène codant pour le récepteur à haute affinité des IgE (*Fc ϵ RI- β*)**

Le gène qui code pour le Fc ϵ RI- β a été le premier gène de susceptibilité identifié, associé au taux d'IgE totales ou spécifiques, à l'asthme ou à la rhinite allergique voire même à la dermatite atopique. Localisé dans la région 11q13 repérée par plusieurs criblages du génome, ce gène code pour la chaîne β du récepteur de forte affinité pour l'IgE exprimée par les mastocytes et les basophiles (Nishiyama *et al.*, 2004).

La molécule Fc ϵ RI joue un rôle dans le processus allergique en initiant la libération par les mastocytes de médiateurs de l'inflammation et de cytokines qui augmentent en amont la production d'IgE. Des variants de ce gène sont apparus associés à la réponse spécifique aux allergènes, à l'HRB et à l'asthme atopique. Une transmission préférentielle d'allèles de ce gène par les mères a été observée (Hoffjan *et al.*, 2003).

La plupart de ces gènes jouent un rôle dans la réponse immunitaire Th2. Il existe probablement d'autres gènes qui interfèrent avec ces gènes candidats, l'impact de

l'environnement n'étant certainement pas le moins important, comme le soulignent les recherches en épigénétique. (Labbé, 2008).

I.2.1.2. Les polymorphismes génétiques

De nombreux gènes sont polymorphes, c'est-à-dire présentent une modification minime d'une ou plusieurs paires de base par rapport à la séquence normale. Ces variants ou SNPs (single nucleotide polymorphisms) expliqueraient la majorité des maladies génétiques dites complexes telles que l'asthme et l'atopie, ou bien encore le diabète et l'hypertension artérielle. Les premiers variants décrits ont été sur le gène codant pour le récepteur *FcεRI-β*: une substitution de l'isoleucine en position 181 en leucine (variant I181L) et une substitution de l'acide glutamique en position 237 en glycine (variant E237G). La présence du variant E237G expose à un risque accru d'atopie, de rhinite, d'hyperréactivité bronchique, d'asthme (et d'asthme sévère chez les noirs américains) (Shirakawa et al., 1994). Avoir le polymorphisme TLR2/-16934T protège les enfants de fermiers de la survenue d'asthme, de sensibilisation aux pneumallergènes et de rhinite allergique (Eder et al., 2004).

De nombreux autres polymorphismes ont été associés à l'asthme ou aux phénotypes associés ou à la réponse aux traitements. Ainsi, il semblerait que certains asthmatiques ne répondent pas favorablement à l'action des β2-mimétiques du fait de la présence de mutations dans le gène du récepteur β2-adrénergique (Marthan, 1999) et répondent mieux aux glucocorticoïdes s'ils possèdent un variant du gène du récepteur CRHR1 (Tantisira et al., 2004).

I.2.2. Interactions gène-environnement

Plusieurs études effectuées à travers le monde montrent que depuis 1960, la fréquence de l'asthme s'accroît d'environ 6 à 10% par an chez l'enfant, quel que soit le pays ou l'ethnie (Evans et al., 1987 ; Burney et al., 1990). La fréquence des hospitalisations pour asthme a également augmenté dans pratiquement tous les pays occidentaux (Anderson, 1978 ; Durieux et al., 1989).

Cette augmentation de la prévalence ne peut être due à un facteur génétique, mais à des modifications profondes de l'environnement (Molckhou, 2004 2).

Plusieurs types de facteurs environnementaux ont été mis en cause : mode de vie, environnement domestique et extérieur (pollution atmosphérique), professionnel (Viegi et al., 2003). Le tabagisme maternel in utero et pendant l'enfance est un facteur de risque de l'asthme (Viegi et al., 2003). La pollution atmosphérique, les irritants domestiques, certains allergènes sont des facteurs déclenchant des crises chez les malades (Viegi et al., 2003), et le tabagisme augmente la gravité clinique de l'asthme (Siroux et al., 2000), mais leur rôle comme facteurs de risque de l'asthme est encore débattu (figure 6).

Les études des interactions gène x environnement n'en sont encore qu'à leurs débuts, ceci est dû en partie au fait que le rôle de variants génétiques dans l'asthme et l'atopie n'a pu être que récemment conforté par l'accumulation d'études génétiques. Les gènes de l'immunité innée sont un exemple idéal pour faciliter l'explication de la complexité de l'interaction gène-

environnement. Leur position entre le monde externe pathogène et le système immunitaire, les rend comme la clé de cette interaction (Vercelli, 2003).

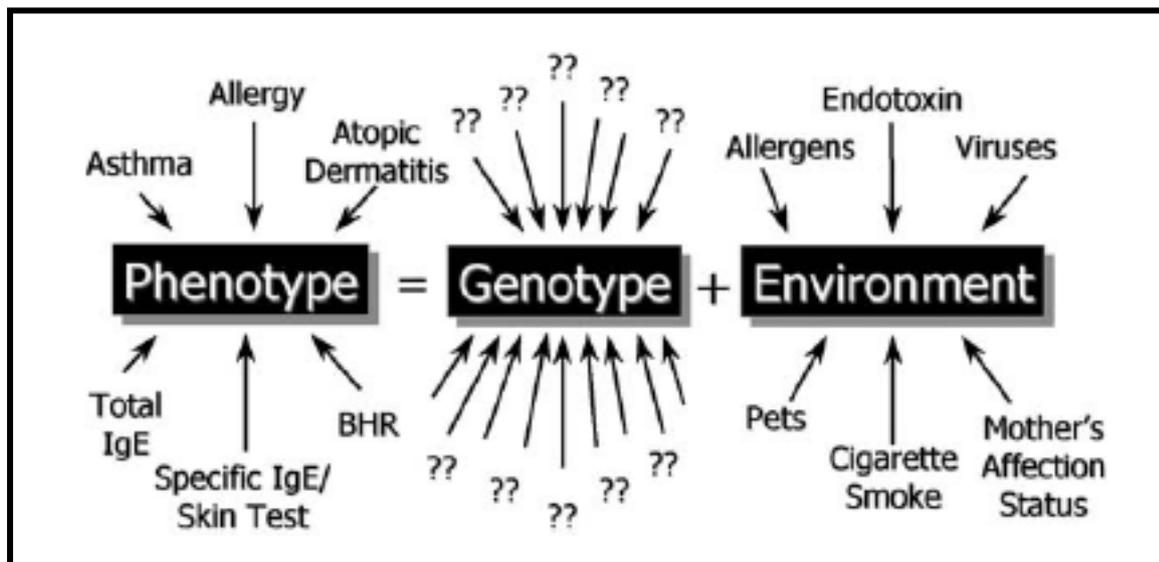


Figure 6 : Influence (gène + environnement) sur le phénotype de l'atopie (William et Busse, 2005).

La réponse aux endotoxines bactériennes est modulée par CD14, un récepteur à la surface des cellules interagissant avec le récepteur TLR4 et TLR2 (Toll-like receptor 4 et 2) qui intervient dans la cascade de l'immunité innée (Takeda *et al.*, 2003). Le gène de ce récepteur est situé sur le chromosome 5q. L'association d'un polymorphisme situé dans la région promotrice du gène CD14 avec l'asthme a été très discutée dans la littérature. L'effet de ce polymorphisme dépend du niveau d'exposition aux endotoxines, étant protecteur vis à vis de l'asthme chez des sujets peu exposés et étant un facteur de risque de l'asthme chez des sujets très exposés, suggérant une interaction gène-environnement (Vercelli, 2003).

La formulation initiale de l'hypothèse hygiéniste est originaire de l'observation qui montre que le risque d'avoir une rhinite est inversement relié à l'ordre de naissance et le nombre des membres de la famille (Strachan *et al.*, 1997). Ce qui déduit que plus le nourrisson est en contact avec un milieu pathogène, plus il sera protégé contre la rhinite allergique. Après cela, cette hypothèse s'est développée pour s'étendre à l'asthme et a mis en évidence le mode de vie des pays occidentaux (Von Mutius, 2000) et (Martinez, 2001).

Récemment, des interactions GxE ont été explorées avec une étude impliquant un groupe de gènes intervenant dans l'équilibre des profils lymphocytaires Th1/Th2 et la fréquentation de la crèche comme marqueur d'exposition à des agents infectieux. L'analyse des interactions entre fréquentation de la crèche au cours de la première année de la vie et 72 polymorphismes de 45 gènes dans l'expression de phénotypes cliniques et immunologiques a mis en évidence six interactions, impliquant préférentiellement trois gènes : NOS3, FCER1B et IL4RA (Hoffjan, 2005).

Ces résultats prometteurs démontrent bien l'intérêt d'étendre ces études d'interaction gène-environnement à d'autres voies physiopathologiques.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Ce travail a été réalisé au Service de Pédiatrie de l'Annexe du Centre Hospitalo-Universitaire Hassiba Ben Bouali de Blida, durant 7 mois (décembre 2011 à juin 2012). Durant les consultations que nous avons suivies avec assiduité, un questionnaire a été systématiquement proposé aux parents des enfants malades après qu'ils aient été diagnostiqués comme enfants asthmatiques.

Ce diagnostique a été effectué par le Chef de Service de Pédiatrie et ses assistants.

II.1. Matériel

I.1.1 Matériel biologique :

Matériel biologique utilisé dans le prick-test

- Epiderme de l'avant bras pour effectuer le test cutané

- Extraits allergéniques pour test cutanés :

- Acariens (Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus)
- Pollens de graminées (pollens G 5)
- Blattes
- Alternaria
- Cyprès
- Olivier

I.1.2. Matériel non biologique

- Aiguilles stériles à usage unique.

- Témoin positif : chlorhydrate d'histamine.

- Témoin négatif : glycéro-salin phénolé.

- Logiciel Statistica 10.0 de Statsoft Inc., USA

I.2. Méthodes

Notre étude a porté sur 107 patients asthmatiques âgés de moins de 15 ans (enfants nés entre février 1998 et janvier 2012). Une sélection par les médecins pédiatres est établie pour désigner les enfants asthmatiques des non asthmatiques. La consultation dure de 15 à 25 minutes pour chaque patient (**voir annexe 1**) et l'interrogatoire entre 7 et 10 minutes.

Les arbres généalogiques ont été formés à partir de trois familles différentes. Elles n'ont aucun lien avec les 107 patients diagnostiqués comme asthmatiques.

II.2.1. Questionnaire

L'enquête sur les patients asthmatiques est basée sur une collecte d'informations exploitées à partir d'un questionnaire destiné aux parents de l'enfant asthmatique (**voir**

annexe 2). Ces informations ont été la source de notre base de données, socle de l'analyse statistique.

- Le nom, le prénom, la date de naissance, l'âge et le sexe du patient
- S'assurer que la vaccination a été faite à temps
- Si l'enfant est né à terme ou s'il est prématuré
- Sa classe dans la fratrie
- La consanguinité des parents et le degré de la consanguinité si elle existe
- Les signes d'atopie personnelle
- Les signes d'atopie familiale : chez la fratrie, les parents, la famille maternelle et paternelle (les grands parents, les tantes, les oncles et les cousins).
- Les résultats du prick-test enregistrés dans le questionnaire.

L'objectif général de cette enquête est la recherche de l'atopie personnelle et familiale de chaque enfant diagnostiqué comme asthmatique.

II.2.2. Prick-test

Les tests cutanés à lecture immédiate explorent la réaction immunitaire IgE dépendante. Ils complètent l'anamnèse et l'examen physique. Les tests cutanés explorent les IgE fixés sur les mastocytes de la peau et la dégranulation mastocytaire. Dans notre étude, nous avons utilisé le prick-test pour déterminer quels étaient les enfants allergiques (**voir annexe 3**).

La méthode du prick-test est la méthode de référence (**voir annexe 4**) : c'est une technique simple, fiable, et peu douloureuse. Après avoir dégraissé la peau à l'alcool, on applique à la face antérieure des avant bras ou dans le dos les gouttes d'allergènes espacées d'au moins 2 cm. On pique à travers la goutte à l'aide d'une pointe standardisée à usage unique, différente pour chaque allergène (**Boukari R., Anane T, 2001**).

Les principaux allergènes testés sont les allergènes des acariens, les phanères d'animaux, les pollens (graminées, herbacées, arbres), les allergènes de blattes et les moisissures. Chez le nourrisson ou en cas d'allergie alimentaire, on aura à tester les trophallergènes (œuf, cacahuète, blé, poisson, soja ...).

Les tests sont interprétables 10 à 15 min après l'introduction de l'allergène. Ils sont positifs lorsqu'apparaît une papule œdémateuse avec érythème (**voir annexe 4**). La taille de la papule doit être comparée à 2 tests témoins, un témoin négatif (solvant) et un témoin positif (histamine et/ou phosphate de codéine) pour tester la réactivité cutanée. La papule et l'érythème vont être mesurés à l'aide d'une règle spéciale « Règle de mesure de la papule et de l'érythème » qui permettra de définir la taille exacte de la réaction allergique. Si « papule+érythème » font moins de 3 mm, alors la réaction est faible et on considère le test comme négatif ; au delà de 3 mm, le test est positif (**Boukari R., Anane T, 2001**).

Le prick-test peut être réalisé chez le jeune enfant sans limite d'âge et sera orienté par l'interrogatoire. Certains médicaments peuvent inhiber les réactions immédiates, notamment les anti-histaminiques. Il faudra donc les arrêter une semaine à un mois avant la pratique du test.

II.2.3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été établie sur Statistica 10.0 de Statsoft Inc, Tulsa, USA

Le but de ce travail a consisté à mettre en évidence, grâce à une analyse statistique rigoureuse, les multiples associations caractérisant des variables liées à des antécédents génétiques familiaux et à la survenue de diverses pathologies chez des enfants asthmatiques, ainsi que les liens complexes qui unissent ces paramètres entre eux.

Ces liens ont été mis en évidence par des tests de χ^2 . Nous avons ensuite opté pour une analyse multidimensionnelle, l'analyse des correspondances multiples (ACM) qui est une extension de l'analyse factorielle des correspondances (AFC) lorsque nous disposons de plus de 2 variables nominales (ou ordinales), ce qui est le cas de notre étude basée sur les mesures de plusieurs variables à 2 ou plusieurs modalités. Cette technique permet d'analyser et de décrire graphiquement, et de manière synthétique, de grandes tables de contingences.

Nous avons travaillé avec un échantillon composé de 107 enfants (70 garçons et 37 filles) pour lesquels les mesures (ou les réponses) d'un grand nombre de variables ont été déterminées.

Ces variables sont :

- Le sexe
- L'âge
- Le rang de naissance
- La consanguinité.
- Les antécédents médicaux
 - * La naissance : enfant prématuré ou non
 - * La présence ou absence de diverses pathologies : dermatite atopique, rhinite, conjonctivite, bronchiolite.
 - Les antécédents génétiques familiaux :
 - * père et mère
 - * frères et sœurs
 - * familles du père et de la mère
 - Présence ou absence de fumeurs dans la famille de l'enfant.
 - Présence ou absence d'humidité dans le logement où habite l'enfant

L'ACM est une méthode puissante, dont le but est de mettre en évidence des relations entre plusieurs variables caractérisant différents individus à partir des correspondances entre les modalités de ces diverses variables. Son intérêt est aussi de rendre homogènes des données de nature disparate ou de mettre en évidence des liaisons non linéaires.

Un traitement mathématique complexe est opéré sur les données, ceci permet de ramener l'information contenue dans toutes les variables étudiées à seulement deux (ou trois) axes factoriels, auxquels seront associés des valeurs propres. Les graphiques présentés sont basés sur les 2 premiers axes factoriels et résument le maximum de variance exprimée pour les

diverses modalités des variables. Les contributions à la formation des axes et les qualités de représentation nous permettent de déterminer les modalités qui contribuent le plus à chaque axe, donc celles qui cristallisent le mieux l'information générale

L'interprétation se basera donc sur les valeurs les plus élevées de certains indicateurs de la qualité de la représentation selon les deux axes factoriels, ce qui orientera la discussion sur les paramètres représentés de la façon la plus pertinente.

Ainsi :

- si une variable possède 2 modalités qui sont proches l'une de l'autre, alors les individus qui possèdent l'une ou l'autre de ces modalités sont globalement similaires relativement aux autres variables.

- si l'on regarde maintenant 2 variables avec des modalités proches, alors on pourrait considérer globalement que les mêmes individus en possèdent l'une et l'autre.

L'interprétation de l'ACM se basera aussi sur la proximité ou l'opposition des modalités des variables étudiées le long de chacun des axes factoriels (horizontal et vertical).

L'avantage indéniable de l'ACM lorsqu'elle est bien traitée et interprétée est d'englober à travers un seul graphique un grand nombre de variables et leurs corrélations à travers les correspondances observées. La taille de l'échantillon limite cependant la portée des conclusions auxquelles on aboutit.

Pour bien mettre en évidence les associations, nous avons volontairement mis en couleurs les modalités des variables **Vert pour la modalité négative** et **Rouge pour la modalité positive**.

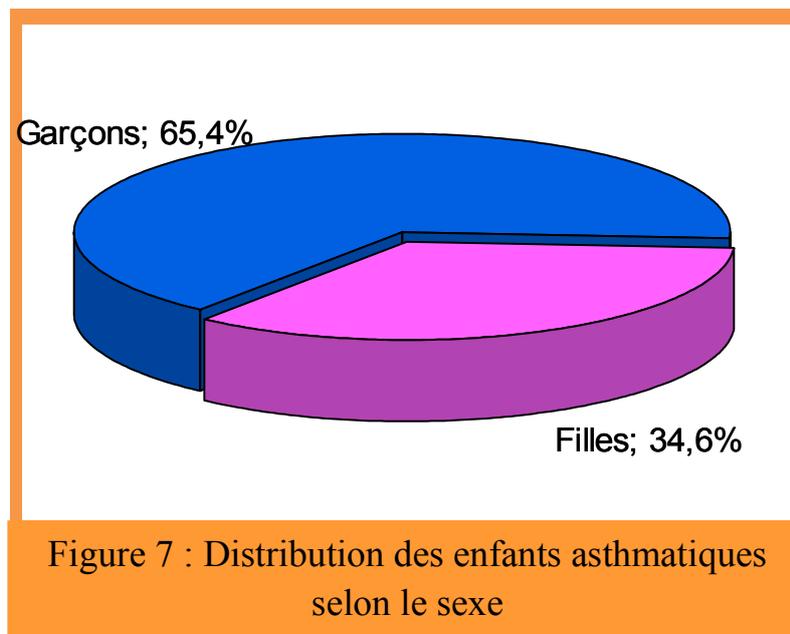
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. ETUDE DESCRIPTIVE

Avant toute analyse de données, il s'agit de répertorier la distribution des enfants malades en fonction d'un certain nombre de paramètres retenus comme l'âge, le sexe, la période de naissance, le rang de naissance et les divers antécédents (médicaux et familiaux) pour mieux cerner les facteurs influençant le plus l'origine de cette pathologie.

III.1.1. Corrélation Asthme/Sexe

Parmi les 107 patients de cette analyse, nous avons 70 garçons (65,4%) et 37 filles (34,6%) (**figure 7, annexe 17**) soit un rapport d'environ 2/3 chez les garçons et 1/3 chez les filles mettant en évidence une pathologie liée de façon très significative au sexe ($\chi^2=10,18$, $p=0,0014 \gg 0,05$).



Ceci est en accord avec ce qui est rapporté par (Schaubel *et al.*, 1996 ; Sunyer *et al.*, 1997) qui montrent que l'asthme est une affection qui présente une plus forte prévalence chez les garçons avant la puberté, le sexe masculin devenant l'un des principaux facteurs de risque néonataux (Schaubel *et al.*, 1996 ; Sunyer *et al.*, 1997). En effet, les garçons représentent les deux tiers des enfants asthmatiques (Larsson, 1994). Les résultats que nous avons obtenus sont en accord avec ceux de ces différents auteurs. Cette prédominance masculine est retrouvée jusqu'à l'adolescence (Venn *et al.*, 1998).

Plusieurs facteurs semblent contribuer et expliquer cet écart entre garçons et filles, de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

➤ Avant la naissance

Plusieurs études démontrent que la maturité des branches respiratoires du fœtus masculin n'arrive pas à son terme à la naissance par rapport aux poumons du fœtus femelle ce qui provoque facilement l'asthme (**Dani et al., 1999**).

➤ Après la naissance

Selon **Klennert et al., 2001**, le sexe masculin est associé à des concentrations très élevées d'IgE à l'âge de 6 mois, et qui persistent de l'âge de deux ans jusqu'à quatre ans (**Johnson et al., 1998**). Les garçons ont, en effet, une plus grande sensibilité vis-à-vis d'un nombre important d'allergènes (les allergènes communs, comme les acariens, les chats et la poussière de maison), ils ont aussi un plus grand pourcentage des tests cutanés positifs (**Sears et al., 1993**). **Huang et al., 1999** ont rapporté une association entre la survenue de l'asthme et le sexe masculin. L'hyperréactivité des voies aériennes n'était pas différente entre les garçons et les filles.

Une autre étude des enfants âgés de 8 à 14 ans a montré que les garçons ont eu une plus forte prédominance des cellules inflammatoires en crachat, ce qui est compatible avec la prévalence élevée de l'asthme chez les garçons à cet âge (**Gibson et al., 1998**). Ceci est parallèlement conforté par l'observation faite que les garçons à cet âge ont également un nombre plus élevé d'éosinophiles périphériques du sang quand ils sont exposés à la fumée parentale de cigarette (**Ronchetti et al., 1990**).

Une étude a été menée à Rabat au Maroc concernant les facteurs qui aggravent l'asthme chez l'enfant. Parmi les 170 enfants testés, dont l'âge variait entre 3 et 14 ans (avec une moyenne d'âge de dix ans), les garçons représentaient 60 % des cas (**Berri et al., 2012**).

➤ L'âge de la puberté

D'après Wang et al, la continuité de la croissance fonctionnelle des poumons après l'obtention de la pleine taille du **corps** est plus évidente chez les garçons que chez les filles. Chez les filles, la croissance fonctionnelle des poumons semble atteindre un plateau à l'âge de 16 ans, tandis que la croissance fonctionnelle pulmonaire continue chez les garçons même après l'âge de 18 ans. (**Wang et al., 1994 ; Hibbert et al., 1995**).

➤ L'âge adulte

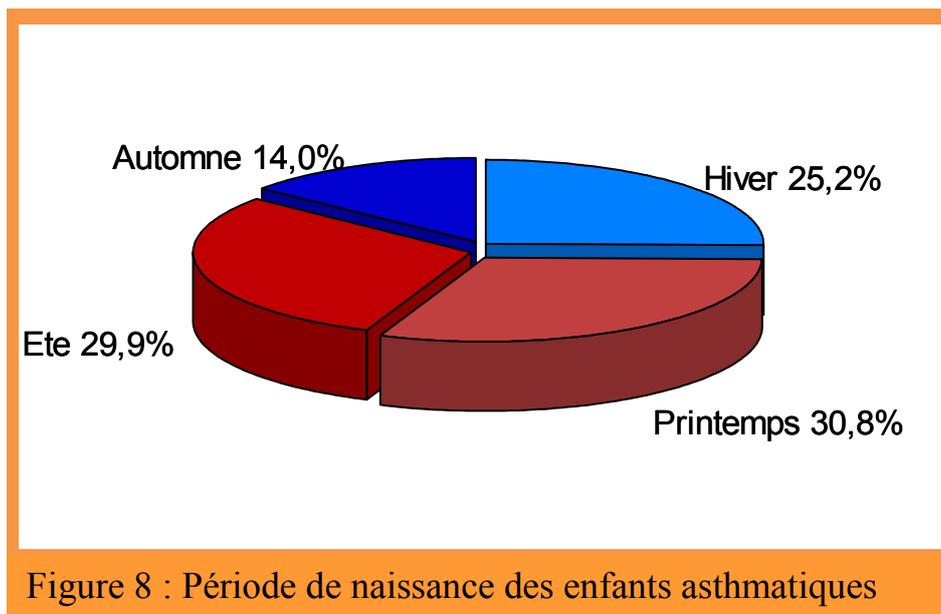
A l'âge adulte, l'asthme se produit plus fréquemment chez les femmes par rapport aux hommes (**Strachan et al., 1998**), et ainsi, c'est le sexe féminin qui devient un facteur de risque important pour le développement de l'asthme chez des jeunes adultes (**Abramson et al., 1996**). Des études constatent que l'atopie et l'hyperréactivité bronchique pour des personnes de sexe féminin sont associées à la persistance de l'asthme de l'enfance à l'âge adulte (**Becklake et Kauffmann, 1999**).

III.1.2. Corrélation Asthme/Période de naissance

Plusieurs recherches ont étudié les corrélations entre le mois de naissance et le risque d'allergie. Si on regarde les périodes de naissances dans notre étude (**figure 8 ; annexe 5**), on

remarque une légère prédominance des naissances au printemps et en été (33 et 32 enfants, représentant respectivement 30,8% et 29,9% de l'ensemble des malades. A contrario, nous observons pour l'automne et l'hiver 15 et 27 enfants représentant respectivement 14,0% et 25,2% des enfants malades.

Le test de χ^2 est à la limite de la significativité, tout en restant non significatif ($\chi^2=7,65$; $p=0,054>0,05$; voir annexe 5). La légère prédominance (dans notre étude) n'a donc pas de lien avec la saison et peut être un simple fait du hasard.



Un groupe d'allergologues marocain a mené une étude rétrospective sur 109 enfants, âgés de 3 à 15 ans (âge moyen 8 ans), atteints d'asthme associé ou non à une rhinite allergique. Ces enfants étaient suivis en consultation d'allergologie en 2006. Le but de cette étude était d'observer si la saison de naissance des enfants asthmatiques avait une influence sur la survenue de l'asthme et de l'allergie. Les résultats montraient une prédominance masculine à 55 % avec 36% des patients nés en été, 25% au printemps, 23% en automne et seulement 16% en hiver. (Dafraoui *et al.*, 2010).

Le climat pourrait être un facteur de différenciation entre notre étude et celle précitée, jouant un rôle dans l'apparition de l'asthme et sa prévalence. Rabat, ville côtière, devrait être soumise à un taux d'humidité plus élevé que Blida. Ce facteur d'humidité pourrait être le facteur des différences observées entre les deux villes.

III.1.3. Corrélation entre Asthme et rangs de naissance dans la fratrie

Si on regarde les rangs de naissance, on observe (figure 9, annexe 6) :

- 48 enfants (45,3 %) soit près de la moitié des patients qui sont les aînés dans leurs familles,
- 33 enfants (31,1 %) soit près du tiers viennent en second rang à leur naissance,
- 20 enfants (18,9 %) viennent en 3^{ème} rang
- 4 enfants (3,8 %) viennent en 4^{ème} rang

- 1 enfin seul (0,9 %) vient en 5^{ème} rang

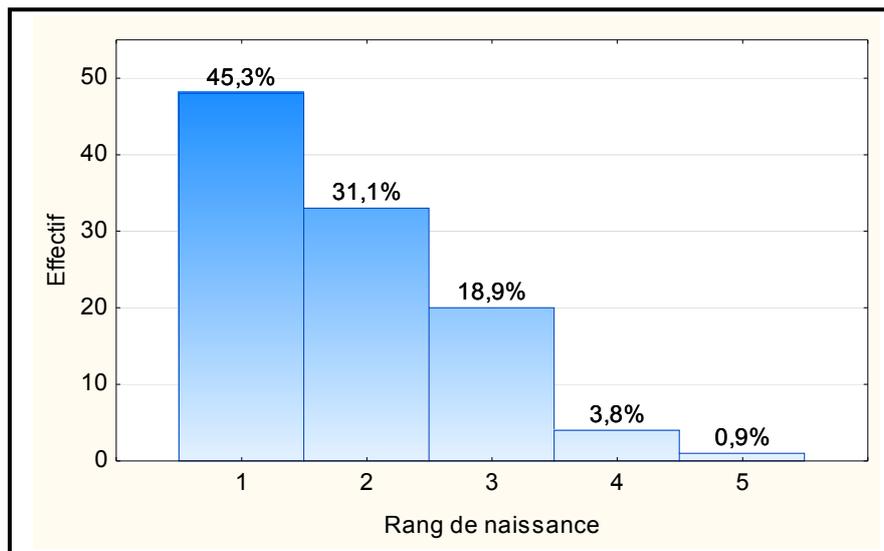


Figure 9 : Effectif des asthmatiques selon leur rang de naissance

On voit nettement la très forte prédominance de l'asthme chez les aînés ou les enfants de 2^{ème} rang représentant plus de 3 malades sur 4 (45,3% + 31,1% = 76,4%). En même temps, on remarque la très faible prévalence chez les enfants de 4^{ème} rang et plus (3,8% + 0,9% = 4,7%, moins d'un malade sur 20).

Ce constat est confirmé par plusieurs études. En **1989**, **Strachan** démontre une relation inverse dans la prévalence de la rhinite en rapport avec le rang de naissance dans les familles allergiques. Il avance que ce sont des infections contractées par le nourrisson au contact de ses aînés qui l'auraient protégé.

Cela expliquerait aussi la différence de risque selon le rang de naissance (les aînés étant plus à risque d'asthme car moins soumis aux infections dans la petite enfance), selon la taille de la famille, selon un contact précoce avec des animaux (les chats). L'idée qui sous-tend cette hypothèse est qu'une exposition précoce aux infections pourrait intervenir dans la modulation du système immunitaire (**Molokhou, 2004 1**).

Actuellement, cette hypothèse semble se confirmer sur le plan biologique car d'après **Molokhou**, des infections précoces aux endotoxines produites par des bactéries Gram- ont tendance à stimuler une réponse Th1 qui, apparues peu après la naissance, éviteraient une déviation vers une réponse Th2 et protègent l'enfant contre le développement de l'atopie et de l'asthme. Cela pourrait expliquer le moindre risque de devenir asthmatique lorsqu'on a passé sa petite enfance dans une ferme (surtout avec étables) (**OMS, 2002 ; Molokhou, 2004 1**).

Ces observations ont permis de développer des immuno-adjuvants Th1, comme moyens thérapeutiques des maladies allergiques (**Molokhou, 2004 1**).

Cependant, il faut accepter cette hypothèse avec une certaine réserve, car il semblerait en effet que la réponse des individus aux endotoxines environnementales dépend de nombreux

facteurs tels que le moment de l'exposition, l'existence préalable d'une maladie respiratoire ou non, le type génétique des récepteurs responsables de la reconnaissance des endotoxines et il y a même certaines infections respiratoires, comme le virus syncytial respiratoire, entraînant plus de manifestations allergiques.

D'autres études sont donc nécessaires pour valider cette théorie (**Williams *et al.*, 2005**); cependant il est aussi permis de penser et de suggérer une autre explication qui consiste à dire que sur le plan sociologique, les premiers enfants d'un couple sont souvent mal pris en charge sur le plan santé par manque d'expérience. Ceci expliquerait donc le fait que les premiers enfants sont plus touchés que les suivants.

III.1.4. La distribution selon l'âge

Tableau I : Distribution de l'asthme par classe d'âges et sexe

Classe d'âges (ans)	Garçons	Filles	Total
[0-2]	5 (7,14%)	2 (5,41%)	7
[2-4[13 (18,57%)	4 (10,81%)	17
[4-6[17 (24,29%)	11 (29,73%)	28
[6-8[10 (14,26%)	3 (8,11%)	13
[8-10[7 (10,00%)	10 (27,03%)	17
[10-12[11 (15,71%)	3 (8,11%)	14
>=12	7 (10,00%)	4 (10,81%)	11
Total	70 (65,42%)	37 (34,58%)	107

Les distributions semblent légèrement s'écarter de la normalité dans les basses classes d'âges et nous observons une légère prédominance dans la classe 4-6 ans. Le test de Shapiro-Wilk (de vérification de la normalité des échantillons) n'est cependant significatif ni pour les garçons, ni pour les filles ($p=0,052$ et $p=0,462$ respectivement, **figure 10, annexe 7**).

L'âge moyen des 107 enfants asthmatiques est 6 ans et 11 mois ($6,92\pm 0,35$ ans).

Les 70 garçons ont un âge moyen de 6 ans et 10 mois ($6,82\pm 0,43$ ans).

Les 37 filles, quant à elles, ont un âge moyen de 7 ans et 1 mois ($7,11\pm 0,60$ ans ; **annexe 8**)

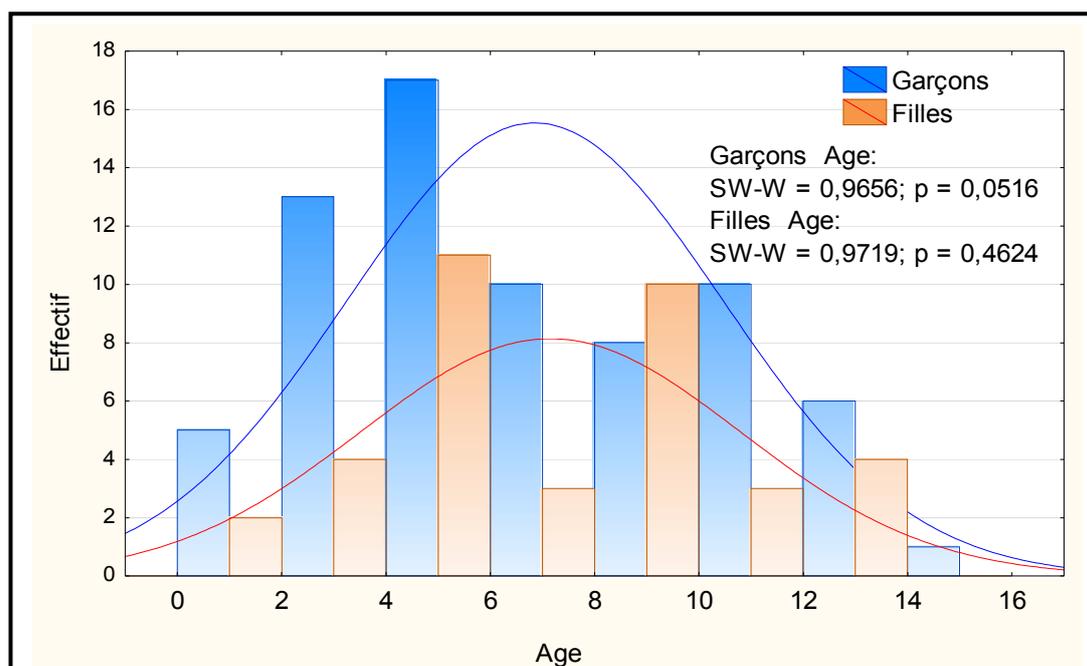


Figure 10 : Distribution de l'asthme par classes d'âges et sexe

III.2. ANTECEDENTS MEDICAUX

Tableau II : Descriptif des divers paramètres (annexe 17)

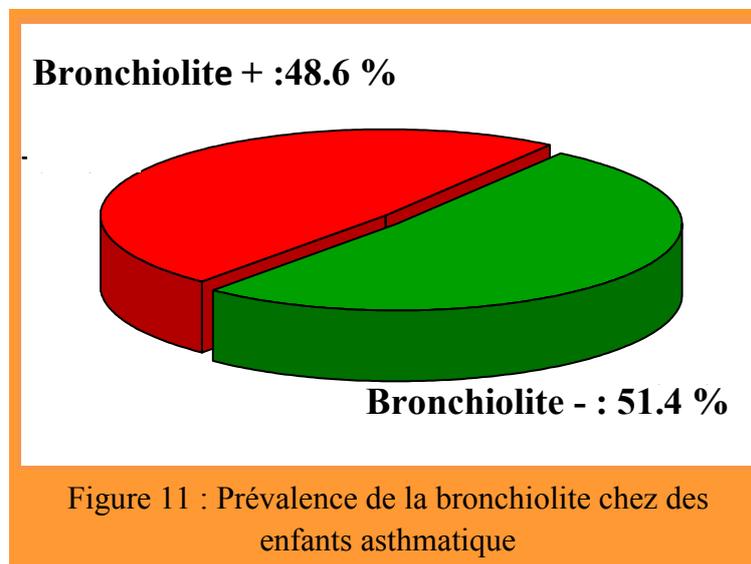
Variable	Garçons	Filles	Total
Sexe	70 (65,4 %)	37 (34,6 %)	107
Antécédents médicaux	Positifs	Négatifs	Total
Dermatite atopique	14 (13,1 %)	93 (86,9 %)	107
Rhinite	60 (56,1 %)	47 (43,9 %)	107
Conjonctivite	18 (16,8 %)	89 (83,2 %)	107
Bronchiolite	52 (48,6 %)	55 (51,4 %)	107
Prématurés	4 (3,7 %)	103 (96,3 %)	107
Prick test	36 (55,4 %)	29 (44,6 %)	65
Antécédents familiaux	Positifs	Négatifs	Total
Père	30 (28,3 %)	76 (71,7 %)	106
Mère	40 (37,7 %)	66 (62,3 %)	106
Frères et sœurs	27 (32,1 %)	57 (67,9 %)	84
Famille du père	33 (31,1 %)	73 (68,9 %)	106
Famille de la mère	34 (32,1 %)	72 (67,9 %)	106
Consanguinité	21 (19,8 %)	85 (80,2 %)	106
Environnement	Positifs	Négatifs	Total
Fumeur	24 (22,4 %)	83 (77,6 %)	107
Humidité	22 (20,6 %)	85 (79,4 %)	107

La persistance de l'asthme au cours de l'enfance est liée au développement précoce de sensibilisations allergéniques et cela est prouvé par plusieurs études (**Martinez et al., 1995 ; Clough et al., 1999 ; Sherrill et al., 1999**).

III.2.1. Corrélation Asthme/Bronchiolite, DA, Conjonctivite, RA.

III.2.1.1. Corrélation entre Asthme et Bronchiolite

L'un des points principaux de notre étude concernait l'association entre la bronchiolite dans la première année de vie et l'asthme du grand enfant. Près de la moitié des enfants asthmatiques (52 sur 107 soit 48,6%) ont manifesté une bronchiolite à un âge précoce (avant 1 an). Ils sont 36 parmi les garçons l'ayant contracté à 6 mois et 7 jours en moyenne 16 parmi les filles l'ayant contracté à 7 mois et 4 jours en moyenne (**annexe 8**).



Nos résultats sont en concordance avec ceux du Groupe de Pédiatrie Générale qui a mené une étude comprenant 80 enfants asthmatiques et 160 enfants témoins afin de déterminer si l'asthme du grand enfant est lié à la survenue d'une bronchiolite précoce, dans la première année de vie (**Ploin et al., 2002**).

Ils ont montré que 54 % des asthmatiques avaient présenté une bronchiolite dans la première année de vie contre 17 % chez les témoins ($p < 0,001$). L'âge moyen au moment de la bronchiolite était de 6,6 mois sans différence significative entre les groupes ($p = 0,98$). En analyse multivariée, l'incidence de la bronchiolite dans la première année chez les asthmatiques était significativement plus élevée que chez les témoins ($p < 0,001$, $OR = 5,5$). Ces auteurs concluent que la bronchiolite dans la première année de vie était liée à l'asthme chez des enfants de 4 à 12 ans suivis en pédiatrie générale.

La cohorte de référence suivie par Martinez et al. a montré que la bronchiolite pose, à plus long terme, le problème de sa relation avec l'asthme (**Martinez et al., 1995**).

Après une bronchiolite au cours des premiers mois de vie, le risque d'asthme à l'âge de six ans est de trois à cinq fois supérieur à celui de la population générale (**Martinez et al., 1995**). Le rôle de la gravité de la bronchiolite initiale sur la persistance de l'asthme à l'âge scolaire, au moins jusqu'à l'âge de dix ans, a été montré par **Noble et al en 1997**.

L'effet de la bronchiolite sur la prévalence de l'asthme semble diminuer avec l'âge des enfants étudiés : la prévalence était de 50 % trois ans plus tard dans l'étude de **Reijonen et al.**, de 38 % sept ans plus tard dans l'étude de **Sigurs et al.**, et de 21 % dix ans plus tard dans l'étude de **Noble et al**. Ces résultats sont comparables à ceux de **Stein et al** dont la cohorte d'enfants a été suivie depuis la naissance jusqu'à l'âge de 13 ans. Dans cette étude, le risque de manifestations d'asthme après une infection précoce à VRS diminuait avec l'âge : ce risque restait significatif jusqu'à 11 ans, mais ne l'était plus à 13 ans.

III.2.1.2. Corrélation entre Asthme et Dermatite Atopique (DA)

L'asthme et la dermatite atopique sont les maladies chroniques les plus courantes de l'enfance. Ces maladies sont caractérisées par la production de niveaux élevés d'immunoglobuline E en réponse à des allergènes communs. Leur développement dépend à la fois des facteurs génétiques et environnementaux (**Cookson, 2004**).

Dans notre étude le taux d'enfants asthmatiques qui ont développé une dermatite atopique dans leurs jeune âge est de 13.08% (**figure 12 ; annexe 17**).

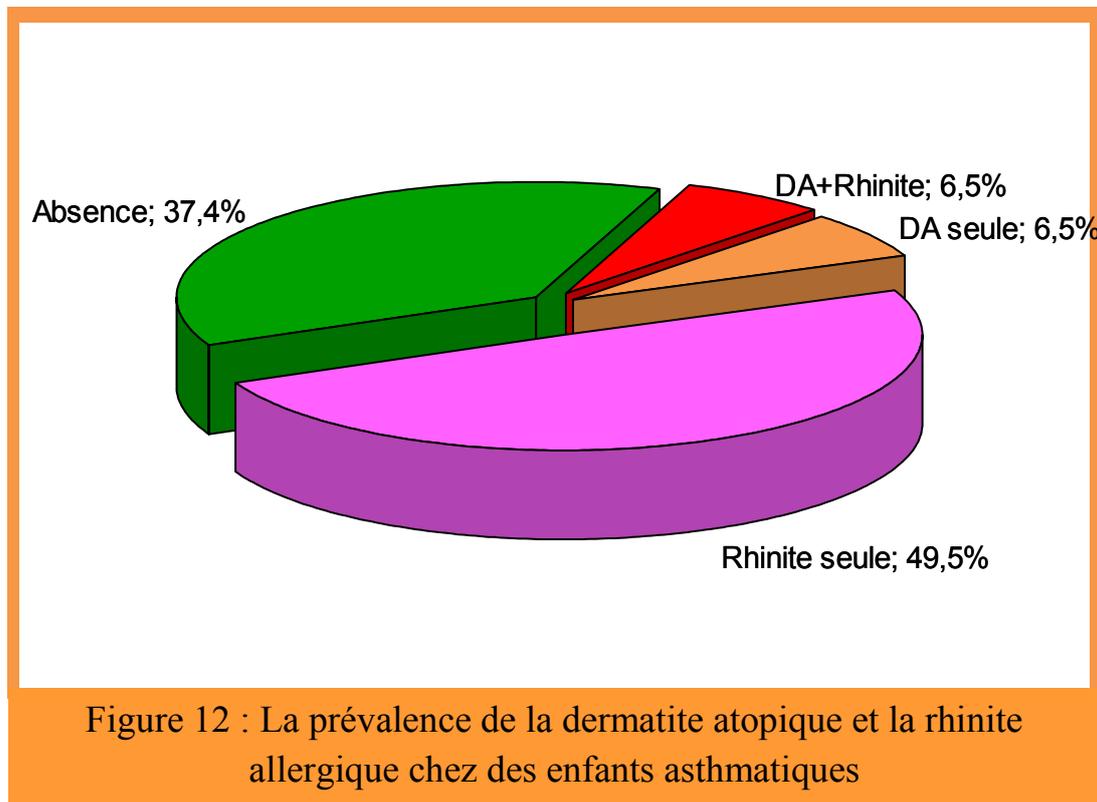
La relation entre asthme et dermatite atopique a une explication génétique. La région chromosomique ayant la plus forte association avec la DA a été identifiée sur le chromosome 1q21, qui comporte un grand locus de gènes codant pour le complexe de différenciation épidermique (CDE) (**Cookson, 2004**).

La filaggrine (*filament aggregating-protein*), codée par le gène de la profilaggrine (*FLG*), est une des protéines clé du complexe de différenciation épidermique(CDE). Il a été démontré que plusieurs mutations de perte de fonction dans le gène de la profilaggrine causent un dysfonctionnement de la barrière de l'épithélium favorisant la survenue de phénomènes inflammatoires et immunologiques IgE dépendants au niveau de la peau, représentant un facteur de risque majeur pour la DA ; cette inflammation va être diffusée aux voies aériennes supérieures et inférieures (**Palmer et al., 2006 ; Sandilands et al., 2007 ; Pham Thi et al., 2011**).

Le gène de la filaggrine est localisé sur le chromosome 1q21. Il est composé de trois exons. L'exon 1 ne code pas pour la profilaggrine (extrémité 5' du gène). L'exon 2 contient le codon d'initiation de la traduction de la profilaggrine. Les quatre mutations de *FLG* les plus fréquentes (R501X, 2282del4, R2447X, S3247X) se trouvent sur l'exon 3. Il est composé de 10-12 répétitions qui codent pour les parties de la profilaggrine qui seront clivées protéolytiquement et formeront la filaggrine (**Lang et al., 2010**).

Les deux variants génétiques (R501X et 2282del4) dans le gène codant pour la filaggrine (FLG) sont de très forts facteurs prédisposant à la dermatite atopique. Ces variantes montrent également une association très significative avec l'asthme (**Palmer *et al.*, 2006**).

Une autre étude de **Baurecht *et al* en 2007** démontre que les 4.1% d'européens qui ont une mutation R501X ou 2282del4 dans le gène de la filaggrine ont quatre fois plus de risque d'avoir une dermatite atopique et ils ont un plus gros risque de développer un asthme sévère.



De ces études génétiques découle l'hypothèse qui montre une liaison entre l'asthme et la DA. Un panel de spécialistes américains en dermatologie, allergie, immunologie et pédiatrie ont passé en revue la littérature concernant l'épidémiologie, la physiopathologie et le traitement de l'asthme et la dermatite atopique. Les conclusions de ces auteurs ont été les suivantes : il existe un lien épidémiologique entre l'asthme et la DA. La DA est souvent la première manifestation de l'atopie survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Plus de 60 % des enfants atteints de DA développent une rhinite allergique et un asthme dans l'enfance (**Eichenfield *et al.*, 2003**).

III.2.1.3. Corrélation Asthme/ Rhinite Allergique (RA)

Le nombre d'enfants asthmatiques manifestant une rhinite est de 60 (parmi 107 enfants), soit une prévalence de 56.1% (**figure 12 ; annexe 17**), c'est donc plus de la moitié des enfants asthmatiques qui ont développé une rhinite allergique.

La rhinite allergique a longtemps été considérée comme un symptôme relativement mineur de la pathologie allergique, loin derrière l'anaphylaxie et l'asthme et ses liens avec ce dernier

étaient mal précisés. Plusieurs études pédiatriques ont permis de préciser les liens entre l'asthme et la rhinite allergique, le retentissement de celle-ci sur la qualité de vie de l'enfant et la prise en compte de la rhinite allergique dans l'histoire naturelle de l'allergie et de l'asthme (**Scheinmann et Blic, 2007**).

Aujourd'hui, la rhinite allergique ne peut plus être considérée comme un événement anodin et isolé. En réalité d'après **Leynadier en 1998**, la rhinite marque souvent le début d'une série de pathologies, dont certaines sont graves, voire mortelles, comme l'asthme ou les sinusites infectées. Il paraît donc indispensable d'effectuer un bilan étiologique en présence de toute rhinite afin de déterminer le ou les allergènes responsables. Lorsqu'il s'agit d'une rhinite allergique, et guidés par l'enquête allergologique, on peut réduire progressivement la sensibilisation et en même temps diminuer l'inflammation locale avec ses conséquences, comme l'obstruction nasale.

La RA fait partie de la marche allergique qui englobe la dermatite atopique, l'allergie alimentaire et l'atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures. C'est une affection IgE dépendante extrêmement fréquente (**Scheinmann et al., 2012**).

En 2006 est apparue dans la Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, une étude tendant à préciser la prévalence de la rhinite allergique chez l'enfant asthmatique et à préciser l'impact de la rhinite allergique sur la sévérité de l'asthme. Cette étude a porté sur 352 enfants asthmatiques âgés de 3 à 18 ans. La prévalence de la rhinite allergique était en moyenne de 56,8% (à mettre en relation avec notre prévalence de 56,1%). Elle augmentait en fonction de l'âge : 39% chez les enfants asthmatiques âgés de trois à six ans, 61% chez ceux âgés de six à douze ans et 67% chez les douze à dix-huit ans. Au total, 43,2% des enfants asthmatiques n'avaient pas de symptômes cliniques de rhinite. Enfin, la sévérité de la rhinite n'influaient pas sur la sévérité de l'asthme (**Hamouda et al., 2006**).

Les auteurs insistent sur le rôle favorisant de l'asthme maternel, du rhume des foins paternel, de la sensibilisation aux graminées et au chat. En revanche, ni le sexe, ni le rang dans la fratrie, ni le tabagisme parental, ni l'allaitement maternel, ni la présence d'animaux domestiques au domicile, ni la fréquentation d'une crèche, ni la saison de naissance n'ont d'influence (**Marinho et al., 2007** 1 et 2).

Ils suggèrent que la présence d'une rhinite allergique alors que l'asthme n'est pas encore apparu conduit à envisager la population des jeunes enfants atteints de rhinoconjonctivite comme une population cible idéale pour la prévention secondaire : prendre en charge la rhinoconjonctivite pourrait réduire le risque de progression vers l'asthme et réduire le fardeau de l'asthme chez l'enfant d'âge scolaire (**Marinho et al., 2007** 2).

La rhinite allergique de l'enfant (avant l'âge de sept ans) est associée à un risque de survenue d'asthme multiplié par sept en préadolescence, par quatre à l'adolescence et par deux à l'âge adulte. **Burgess et al en 2007** suggèrent que la relation rhinite-asthme n'est pas seulement chronologique, mais qu'elle est également causale. D'où le souhait d'études interventionnelles chez les enfants atteints de rhinite pour diminuer le risque de passage à

l'asthme. **Eng et al** et **Jacobsen et al** sont du même avis, la désensibilisation de sujets jeunes atteints de rhinite allergique (avec ou sans asthme concomitant) apparaît le plus sûr moyen de réduire le risque d'asthme permanent. Les effets bénéfiques de l'immunothérapie persistent pendant de nombreuses années après son arrêt.

III.2.1.4. Corrélation Asthme/Conjonctivite

La conjonctive est très vascularisée et riche à l'état normal en cellules participant à l'inflammation allergique (lymphocytes T et B, mastocytes, neutrophiles). Elle est la cible privilégiée des allergènes environnementaux aéroportés (**Demoly, 2005**).

Le nombre d'enfants asthmatiques exprimant une conjonctivite est de 18 patients soit une prévalence de 16,8% (**tableau 2, annexe 17**). Tous les enfants qui ont une conjonctivite expriment aussi une rhinite sauf pour un (**annexe 10**), soit une prévalence de 15,9% des enfants asthmatiques présentant à la fois une rhinite et une conjonctivite.

Selon la littérature, la conjonctivite n'a pas de relation avec l'asthme, c'est sa relation avec la rhinite qui la rend présente chez les enfants asthmatiques (**Demoly, 2005 ; Janeway et al., 2009**). Une autre forme de conjonctivite, la conjonctivite vernale, plus grave, montre une relation avec l'asthme et la dermatite atopique, ce qui n'est pas chez nos patients (**Chapel et al., 2004**).

III.2.2. Corrélation entre Dermatite Atopique/Bronchiolite/ Rhinite Allergique chez l'enfant asthmatique

III.2.2.1. Corrélation entre Dermatite Atopique et Bronchiolite

Salob et al ont recherché une hyper réactivité bronchique (HRB) par un test à la méthacholine chez 43 enfants atteints de DA âgés de 7 à 15 ans en comparaison avec 18 enfants témoins (sans DA ni asthme). Les enfants sont divisés en deux groupes selon qu'il existe ou non des symptômes asthmatiques associés. Une HRB est retrouvée chez les 21 enfants atteints d'asthme associé à une DA, mais aussi chez 21 des 22 enfants atteints de DA sans asthme, et chez seulement 3 des 18 enfants témoins. Ce travail confirme l'existence d'une association forte entre la DA et l'HRB, même en l'absence de symptômes asthmatiques, ce qui va engendrer tous genres de maladies liées aux organes respiratoires comme l'asthme et la bronchiolite.

III.2.2.2. Corrélation entre Rhinite Allergique et Bronchiolite

Le test du χ^2 met en évidence un lien très significatif entre rhinite et bronchiolite, mais c'est un lien d'opposition ($\chi^2=10,11$; $p=0,0015$; **annexe 9**). Ceci veut dire que les enfants qui font (ou ont déjà fait) une rhinite font significativement beaucoup moins de bronchiolites (le résidu +=-8,16).

Cette notion importante suggère que la sévérité de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et le syndrome obstructif ne sont pas liés à l'atteinte des voies aériennes supérieures dans ce groupe de jeunes enfants d'âge préscolaire (**Marinho et al., 2007** 1 et 2).

III.2.2.3. Corrélation entre Dermatite Atopique/Rhinite Allergique

Un nombre très faible d'enfants asthmatiques présentent à la fois une DA et une RA, 7 enfants sur les 107 soit une prévalence est de 6.5% (**figure 12, plus haut**). Or, on remarque que 14 enfants sur les 107 présentent une DA soit 13.1% ; on en déduit donc que la moitié des enfants qui ont une DA manifestent une RA plus tard dans leur jeune âge (7/14).

Ceci est en partie confirmé par la littérature, en effet, la moitié des enfants ayant à la fois un asthme et une rhinite allergique présentaient au moins une troisième manifestation allergique, la plus fréquente étant un eczéma actif dans un tiers des cas (**Hamouda et al., 2006**).

Et selon **Pham Thi et al en 2011**, la DA quand elle est associée à un déficit génétique de filaggrine, le déficit de fonction barrière de l'épithélium favorise la survenue de phénomènes inflammatoires et immunologiques IgE dépendants au niveau de la peau qui vont diffuser aux voies aériennes supérieures et inférieures (le nez et les poumons).

Ces résultats ont aussi une explication génétique, car les derniers travaux de l'étude EGEA sur 295 familles françaises d'asthmatiques visaient à rechercher des facteurs génétiques impliqués dans l'association de ces trois maladies allergiques, et il a été trouvé que la région 11p14 est apparue très importante pour l'association de ces trois pathologies : asthme, eczéma et rhinite allergique (**Guilloud-Bataille et al., 2007**).

III.2.2.4. Corrélation Rhinite Allergique/Conjonctivite

Le test du χ^2 met en évidence un lien hautement significatif entre rhinite allergique et conjonctivite ($\chi^2=12,93$; $p=0,0003$; **annexe 10**). Les enfants qui font (ou ont fait) une rhinite font significativement beaucoup plus de conjonctivites que les autres enfants.

Ceci est corroboré par une étude faite au Maroc sur une population de 200 patients séparés en deux groupes. Le groupe 1 comportait 38 patients ayant un asthme sans rhinite et le groupe 2 comportait 122 patients ayant un asthme avec rhinite. La conjonctivite était plus fréquente dans le groupe 2 dans 53 % des cas contre 34 % dans le groupe 1 ($p = 0,006$) (**Elkhatabi et al., 2012**).

La cause de cette corrélation selon **Demoly en 2005** est que les symptômes de la rhinite allergique dépassent très souvent la sphère ORL, ce qui provoque l'atteinte oculaire fréquente. La prévalence de la conjonctivite va de 50 à 80% chez les sujets atteints d'une rhinite. La présence d'une conjonctivite est elle-même une aide au diagnostic clinique pour détecter la rhinite allergique. Inversement, on trouve plus de 95% des malades qui ont une conjonctivite pollinique et qui manifestent une association avec une rhinite allergique.

Demoly a expliqué comment une inflammation nasale peut s'associer à une inflammation conjonctivale par une hypothèse qui dit qu'il y a un mécanisme physiopathologique identique entre la rhinite et la conjonctivite, ce qui signifie une réaction IgE-dépendante immédiate aux pneumallergènes déposés sur la muqueuse nasale et la conjonctive, qui peut parfois être associée à une réaction non immédiate.

III.2.3. Résultats du test cutané « prick-test »

III.2.3.1. Enquête allergologique auprès des enfants asthmatiques

L'apparition d'une allergie respiratoire symptomatique nécessite une exposition à un ou plusieurs allergènes et une sensibilisation préalable (Casset et Braun, 2011).

Le teste cutané a été réalisé sur 65 patients asthmatiques, les résultats sont représentés dans le tableau III (voir annexe 18).

Tableau III : Résultat de l'enquête allergologique

Réponse	Acariens D far	Acariens D pter	Pollen 5 G	Blattes	Cyprès	Alternaria	Olivier	Alim.	Méd.	Venin
+ Garçons	24	22	6	5	3	2	2	2	0	0
+ Filles	6	6	1	1	1	1	0	0	1	0
Total	30	28	7	6	4	3	2	2	1	0

L'enquête allergologique nous montre une plus forte réponse positive pour les acariens D far et D pter par rapport aux autres allergènes, suivis plus loin par les pollens de graminées (figure 13 ; annexe 19). Ces résultats concordent parfaitement avec les résultats de Hamouda *et al* en 2006. D'une manière logique, l'enquête allergologique de Hamouda *et al* montre que l'allergène essentiel est représenté par les acariens (62,5%) suivi des pollens (36%). Un fait notable est la polysensibilisation qui était observée chez 60% des patients.

Certains allergènes possèdent des propriétés biologiques autres que leur capacité allergénique. Ces fonctions biochimiques, pour certaines enzymatiques, amènent à les reconsidérer sous un angle pharmacologique car ils sont susceptibles de provoquer des effets biologiques très variés (Casset et Braun, 2011).

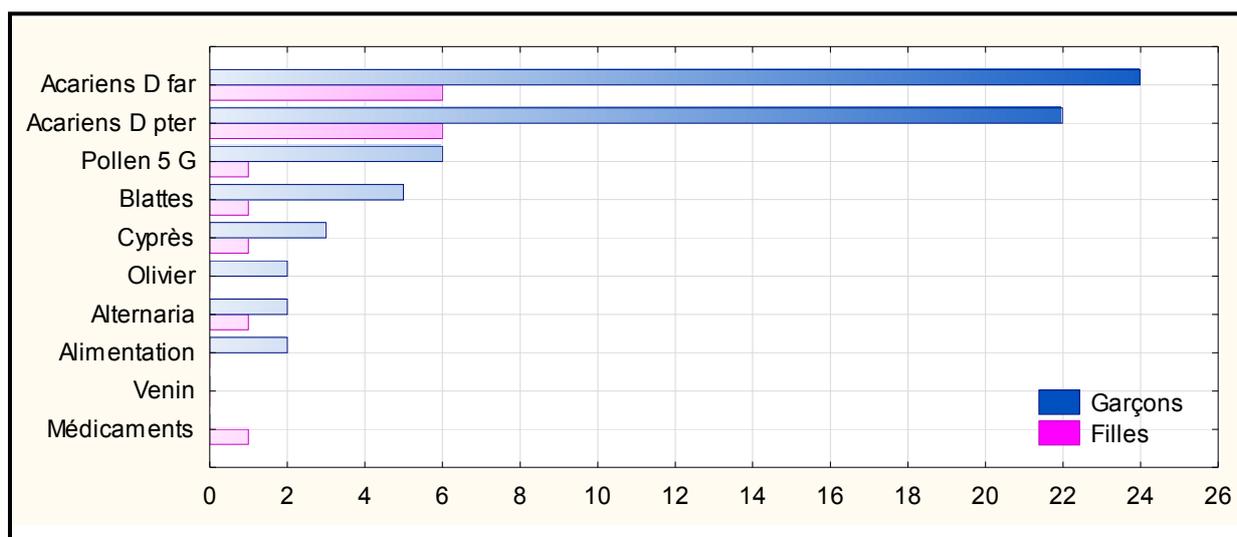


Figure 13 : Nombre d'enfants asthmatiques manifestant une allergie contre les différents allergènes « identifiés par prick-test »

Il en est ainsi de l'allergène Der p 1 qui est une cystéine protéase, c'est l'une des protéines retrouvée dans les particules fécales des acariens. D'une part, Der p 1 est capable d'agir sur l'épithélium bronchique en augmentant sa perméabilité par rupture de l'adhésion intercellulaire faisant suite à la protéolyse de la protéine occludine, ce qui induit l'ouverture des « tight junctions » (**Wan et al., 1999**). Ce phénomène pourrait avoir une conséquence directe sur la co-sensibilisation en facilitant le passage trans-épithélial à d'autres pneumallergènes. D'autre part, les propriétés enzymatiques de cet allergène peuvent avoir un effet non spécifique sur la production d'IgE (**Casset et Braun, 2011**).

Il semblerait qu'il existe une relation de type dose-réponse entre l'exposition précoce aux allergènes du milieu intérieur et le développement d'une sensibilisation (**Lau et al., 2002**). Il a longtemps été admis que cette relation était une simple courbe linéaire (dose-réponse) avec un risque plus élevé résultant d'une exposition plus élevée. Or il semblerait que le type d'allergène influence la modulation de la réponse IgE (**Erwin et al., 2005**). **Erwin et al en 2007** ont observé que la relation entre exposition et sensibilisation dans le cas des allergènes d'acariens suit une courbe linéaire, ce qui veut dire qu'à chaque fois que le taux d'acariens augmente dans le milieu, le taux d'IgE augmente chez le patient allergique. Alors que dans le cas des allergènes de chat, la relation entre exposition et sensibilisation semble suivre une courbe en cloche (**Platts-Mills et al., 2001**). On déduit que la différence de réponse immunitaire contre ces deux allergènes influence la prévalence de l'asthme.

III.2.3.2. Résultats de l'enquête allergologique et sa corrélation avec le sexe

Nos résultats montrent qu'il y a 27 garçons positifs sur 43 (62,8 %) et 9 filles positives sur 22 (40,9 %). Malgré une légère prédominance des réponses positives chez les garçons, le test du χ^2 pour le prick test en fonction du sexe n'est pas significatif ($\chi^2=2,82$; $p=0,093$ **annexe 11**).

Ces résultats nous semblent plutôt en concordance avec la littérature qui donne 50,1% pour les garçons contre 37,1% chez les filles. Pour deux ou plusieurs tests cutanés positifs, la réponse chez les garçons est de 29,3% alors que chez les filles est de 21,8%. Pour les acariens de la poussière de maison, la réponse entre garçons et filles est respectivement de 34,0% contre 23,1% ; et pour les chats 14,7% contre 11,2%. La proportion d'enfants souffrant d'asthme augmente avec la taille croissante des particules fécales d'acariens et les squames de chat. La différences entre le sexe masculin et féminin par rapport à la sensibilité aux allergènes explique en partie le taux élevé des garçons diagnostiqués comme asthmatiques (**Sears et al., 1993**).

Pour les deux sexes, le risque d'asthme a été principalement associé à une sensibilisation aux allergènes intérieurs (des acariens, de la poussière et du chat), et a été lié à l'importance de la réponse au test cutané, alors que la rhinite a été principalement associée à la sensibilité aux pollens de graminées (**Sears et al., 1993**).

D'après **Sears et al., (1993)** et **Johnson et al., (1998)** et **Klennert et al., (2001)** approximativement 85% d'écoliers asthmatiques ont l'allergie concomitante aux allergènes inhalés. Les garçons ont une plus grande prédominance de n'importe quel test cutané positif, y

compris les allergènes communs tels que les acarides et cela revient à leur prédisposition à une concentration élevée d'IgE dès l'âge de 6 mois, et qui peut persister jusqu'à l'âge de 4 ans. Ceci a amené **Huang et al en 1999** à la conclusion que les garçons étaient plus fréquemment atopiques que les filles et cela après une étude de 1459 enfants âgés de 13 à 15 ans.

III.2.3.3. Résultat du prick-test et sa relation avec la rhinite allergique

La rhinite allergique est une inflammation de la muqueuse nasale due à une réaction immunologique spécifique Immunoglobuline E (IgE) dépendante qui survient quand la muqueuse est exposée à certaines particules aéroportées : les pneumallergènes (**Njock et al., 2010**).

Nous avons trouvé une réponse positive au prick test légèrement mais significativement plus marquée chez les enfants ayant déjà fait une rhinite allergique ($\chi^2=3,89$; $p=0,049$, **annexe 12**)

Une étude déjà citée faite au Maroc (paragraphe III.2.2.4.) a montré que des tests cutanés allergologiques étaient positifs dans 66% des cas du groupe 1 et 75% des cas du 2^{ème} groupe ($p=0,16$). Les allergènes incriminés étaient les acariens, essentiellement le Dermatophagoïdes pteronyssinus (DP) dans 77% dans le groupe 1 contre 66% dans le groupe 2 (**Elkhatabi et al., 2012**).

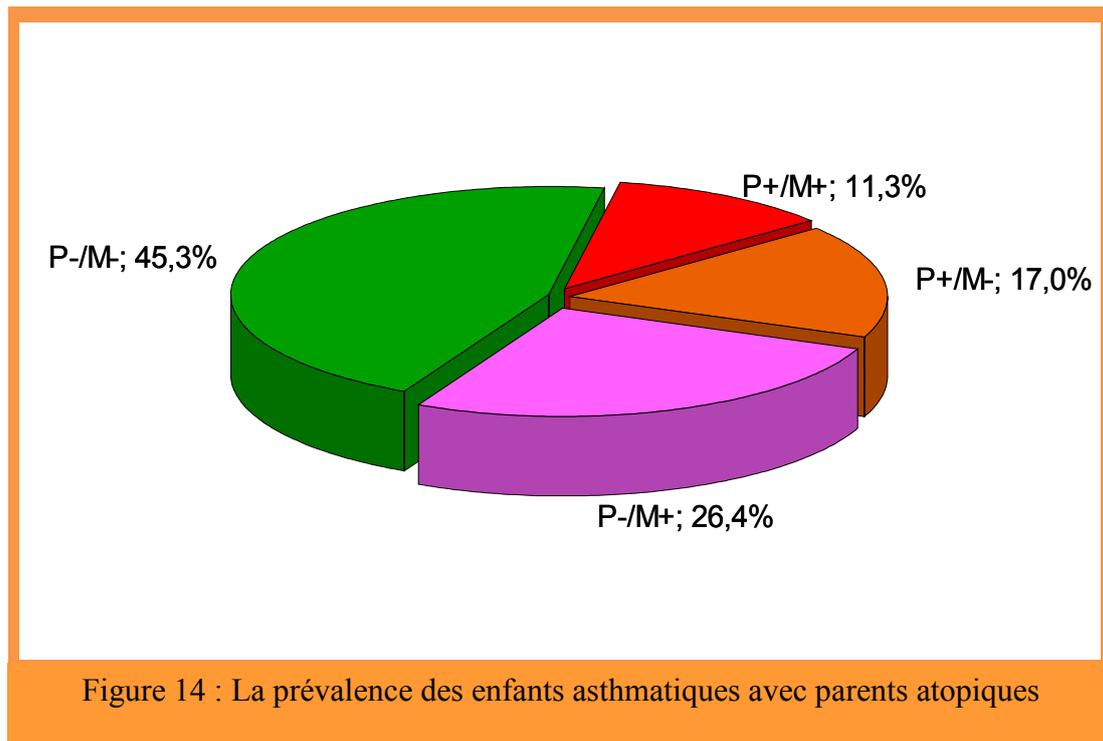
III.3. ANTECEDENTS FAMILIAUX

La comparaison de la prévalence d'une maladie chez les apparentés d'individus atteints et non atteints permet de vérifier l'existence d'une concentration familiale de la maladie. Depuis les travaux précoces de **Cooke et Van Der Veer**, il est devenu évident que les maladies atopiques ont un caractère familial. De plus, plusieurs travaux ont démontré une concentration familiale de l'asthme et des maladies associées à l'asthme (**Burrows et al., 1995; Laprise et Boulet, 1996; Wang et al., 2000**).

III.3.1. Étude de la prévalence familiale

Nous avons étudié les antécédents médicaux des parents des enfants asthmatiques et là aussi, les résultats sont assez clairs : plus de la moitié des enfants asthmatiques avaient des parents malades, soit le père pour 17,0% des enfants, soit la mère pour 26,4% des enfants, soit le père et la mère simultanément pour 11,3% des enfants, donc au total 54,7% des enfants (**figure 14**), et cela sans même tenir compte des antécédent familiaux des grand-parents.

Les 45.3% restants pourraient avoir une ascendance (grands parents atopiques) leur ayant donc transmis l'atopie, soit aucune personne malade dans leur famille, dans ce là, l'asthme ne serait pas du à des facteurs génétiques.



Nos résultats vont dans le sens de cette étude prospective réalisée sur 20 ans auprès de 1177 enfants où **Burrows et al., 1995** ont montré que le risque de développer un asthme est d'autant plus important qu'il existe un antécédent familial d'asthme au premier degré. Ainsi, seulement 11,5 % des enfants sans parents asthmatiques ont développé un asthme alors que c'est le cas d'un enfant sur trois si l'un des parents est asthmatique et d'un sur deux si les deux parents le sont. La proportion d'asthmatiques ayant des antécédents familiaux d'asthme et/ou d'atopie dans la population questionnée est de 80%.

Les travaux de **Laprise et Boulet en 1996** ont permis de montrer une concentration familiale d'asthme, d'HRB et d'atopie. Dans cette étude, on a observé une prévalence d'HRB de 51 % chez les apparentés d'asthmatiques et de 27% chez les apparentés de non asthmatiques et une prévalence d'atopie de 70% chez les apparentés d'asthmatiques et de 42% chez les apparentés de non asthmatiques.

Théoriquement, ces études pourraient permettre d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques, basées sur les mécanismes pathogéniques ainsi identifiés, ou de mettre en œuvre des mesures préventives spécifiques dans des populations ciblées.

III.3.1.1. La transmission de l'atopie par la mère et la famille maternelle

Nos résultats descriptifs montrent que la mère est atopique chez 40 patients asthmatiques avec une prévalence de 37.7% (26,4%+11,3%; **figure 14**). Nous avons cherché à mettre en évidence, par des tests de χ^2 , tous les liens éventuels liés à la parenté.

On observe ainsi un lien très hautement significatif pour les enfants ayant des antécédents chez leur mère et en même temps chez leurs frères et sœurs ($\chi^2=8,54$; $p=0,0035$, résidu +6,0; **annexe 13**). A l'inverse, on remarque une absence totale de lien pour les enfants ayant des

antécédents chez leur père et en même temps chez leurs frères et sœurs ($\chi^2=0,0036$; $p=0,952$; **annexe 14**). Ceci montre que la mère transmet l'atopie à ses enfants de façon beaucoup plus marquée que le père.

Quelques études ont cité que le risque allergique d'un enfant était plus important lorsque c'était la mère qui avait des antécédents allergiques (**Riilz et al., 1992** ; **Litonjua et al., 1998**).

Ceci est aussi corroboré par la littérature qui nous montre la cause de cette différence. La recherche d'une éventuelle sensibilisation précoce anténatale a été démontrée par l'équipe de **Warner et al.**, qui a trouvé dans les cellules mononucléées périphériques du sang cordal des nouveau-nés, les témoins d'une sensibilisation dès la 22^{ème} semaine de gestation à des allergènes inhalés ou ingérés par la mère.

C'est au cours de la vie fœtale que la maladie atopique peut débiter, comme l'a prouvé une série d'études sur les cellules T du cordon, capables de proliférer in vitro, en réponse à la fois à des allergènes alimentaires (truffes, lait de vache) et à des allergènes inhalés (acariens) (**Szefalusi et al., 1997** ; **Prescott et al., 1998**).

Il faut rappeler que le fœtus est capable de produire des IgE dès la 11^{ème} semaine de gestation, et qu'il est aussi capable de produire une réponse IgE à un antigène spécifique avant la naissance. D'après **Molkhou en 2003**, un exemple rencontré fréquemment au cours des consultations d'allergologie pédiatrique nous montre que, chez un nourrisson âgé de quelques mois porteur d'une urticaire aiguë et/ou d'un eczéma atopique, l'exploration cutanée révèle un prick-test très positif à l'arachide, alors que cet enfant n'a jamais ingéré d'arachide. L'interrogatoire nous apprend que la mère a consommé des produits contenant de l'arachide pendant la grossesse et/ou a continué d'en prendre pendant la période d'allaitement, lorsque l'enfant prend le sein.

➤ **Conjonctivite et antécédents de la mère :**

La recherche de liens par des tests de χ^2 a mis aussi en évidence un lien hautement significatif entre la conjonctivite et les antécédents maternels. Ce qui veut dire qu'il y a significativement plus de conjonctivites chez les enfants ayant des antécédents maternels ($\chi^2=5,04$; $p=0,025$; **annexe 15**).

III.3.1.2. La transmission de l'atopie par le père et la famille paternelle

Le résultat descriptif montre que le père est atopique chez 30 patients asthmatiques soit une prévalence de 28.3 % (**figure 14**).

Des recherches confirment l'influence des antécédents médicaux du père dans la survenue de l'asthme chez l'enfant, comme la recherche de **Alford et al en 2004** qui est allé jusqu'à dire que les antécédents allergiques du père, en particulier les antécédents d'asthme sont plus étroitement corrélés au devenir allergique des enfants que les antécédents allergiques maternels. L'existence d'un asthme paternel (qu'il ait débuté pendant l'enfance ou à l'âge adulte, ou qu'il soit persistant) expose à un risque accru d'asthme chez l'enfant. Le risque d'atopie est également plus élevé chez l'enfant si l'asthme paternel a commencé dans l'enfance

ou s'il est persistant, alors que l'asthme paternel survenu à l'âge adulte (affection sporadique) n'augmente pas ce risque. Il existe également un risque d'atopie chez l'enfant si le père est atteint d'allergie persistante.

➤ **Dermatite atopique et antécédents paternels**

Le test du χ^2 montre que la dermatite atopique est liée de façon significative aux antécédents de la famille du père ($\chi^2=5,09$; $p=0,024$; **annexe 16**). Cela signifie qu'il y a un plus grand nombre de dermatites atopiques chez les enfants qui ont des antécédents d'atopie dans la famille paternelle.

Là aussi, nous voyons avec l'équipe de **Wadonda-Kabondo et al en 2004** que si la mère a présenté des antécédents de dermatite atopique, elle ne peut la transmettre à ses enfants. Cependant, si c'est le père qui présente une DA ou un eczéma, la transmission pouvait se faire aux enfants.

III.3.2. L'influence de la consanguinité sur la transmission de l'asthme

Nous avons 21 enfants (parmi les 106 réponses) qui sont issus d'un mariage consanguin, soit une prévalence de 19.8% (**annexe 17**), 11 d'entre eux n'ont aucun parent atopique.

Ces 11 enfants asthmatiques n'ont pas reçu l'atopie de leurs parents, mais leurs parents leur avaient transmis les gènes de l'atopie (probablement des gènes récessifs) qu'ils avaient du recevoir eux-mêmes de leurs parents ou de leurs grand parents. Le mariage de ces deux personnes porteuses de l'atopie a fait apparaître la maladie chez leurs enfants.

La consanguinité est un bon indice de l'homogénéité génétique d'une population. En effet, les mariages consanguins augmentent la proportion des génotypes homozygotes aux dépens des génotypes hétérozygotes (**Hartl, 1994**). La consanguinité augmente la probabilité que les deux allèles d'un gène chez un individu soient identiques par ascendance (**Hartl, 1994**), l'un venant de son père et l'autre venant de sa mère.

III.3.3. Analyse de ségrégation familiale

L'analyse de la ségrégation familiale permet habituellement d'identifier le modèle génétique le plus simple expliquant le mieux la répartition du caractère observé dans une cohorte de familles. Cette méthode nous permet d'observer le phénotype de l'ensemble des individus composant une famille et de déterminer le mode de transmission du caractère étudié.

Dans le cas de l'asthme, les études de ségrégation réalisées ont donné des résultats très discordants et le déterminisme génétique de l'asthme n'est toujours pas clairement défini.

Parmi les premières études réalisées, **Cook et Van der Veer en 1916** ont démontré la présence d'une composante génétique dans l'atopie et ont suggéré que le gène impliqué dans l'atopie serait autosomal dominant. En **1952**, les études de **Schwartz** ont suggéré que ce gène dominant pourrait avoir une pénétrance incomplète. **Marsh et al., 1981** ont supposé que le

taux anormalement élevé d'IgE serait un caractère autosomal récessif tandis que l'équipe de **Borecki *et al.*, 1985** a proposé une codominance.

Par ailleurs, des études réalisées par **Blumenthal et ses collaborateurs en 1981 et 1986** suggèrent l'effet de différents gènes dans la transmission de l'atopie. D'autres études ont suggéré que l'hyperréactivité bronchique serait un caractère autosomal dominant associé à une pénétrance de 0,93 et qu'un taux anormalement élevé d'IgE sériques serait sous l'influence d'autres facteurs héréditaires (**Amelung *et al.*, 1997**). La rétrospective des multiples études de ségrégation permet de conclure que l'asthme est polygénique et qu'il s'agit donc d'un trait complexe.

Il y a aussi la variabilité du phénotype de l'atopie qui s'exprime par un ensemble de manifestations cliniques distinctes et inconstamment associées à l'asthme, la rhinite et l'eczéma. Sont-elles toutes sous la dépendance des mêmes facteurs génétiques ?

Arbre généalogique

L'étude des arbres généalogique de 3 familles a pour objectif la recherche d'indices mettant en relief l'aspect héréditaire de l'atopie. Aussi l'étude statistique descriptive et surtout l'analyse des liens par ACM nous confortera dans nos interprétations de ces arbres généalogiques.

➤ **Analyse du 1^{er} cas « famille 1 »**

On a pris une famille de 25 membres comportant 3 générations et 7 sujets présentant des symptômes d'asthme ou rhinite associés à des conjonctivites allergiques.

L'individu I.1 est atteint et l'a transmis à la moitié des individus de la 2^{ème} génération puisque 3 sur 6 présentent l'allergie. Ce mode de transmission nous fait penser à la transmission maternelle dominante à pénétrance incomplète puisqu'on voit qu'il y a une transmission verticale sans saut de génération (I.1 transmet à II.1 qui lui aussi la transmet à III.1), et la même chose est arrivée à l'individu II.10 qui, à son tour, l'a transmis à III.11 ; en même temps, il y a un saut de génération chez l'individu III.3 (l'individu II.3 est sain).

La maladie touche également les sujets des deux sexes (on remarque qu'aussi bien les filles que les garçons sont atteints).

Les personnes de la 2^{ème} génération qui n'expriment pas la maladie sont des individus sains mais porteurs de la maladie puisque l'atopie se manifeste chez leurs progénitures, comme l'individu II.3, pour lequel on suppose qu'il a obtenu l'allèle porteur du gène muté de sa mère et qu'il l'a transmis à l'individu III.3 qui lui-même l'a exprimé en phénotype d'asthme.

On appelle les individus porteurs de la maladie « atopiques », c'est à dire prédisposés génétiquement à devenir allergiques ou à transmettre cette maladie à leur progéniture.

Les individus de la IIIème génération qui ne manifestent pas les signes cliniques de l'allergie peuvent être : soit sains, soit atopiques. Cependant, ils sont plus susceptibles de manifester une allergie plus tard.

➤ **Analyse du 2^{ème} cas « famille 2 »**

On étudie une famille de 41 individus divisés en 3 générations, 14 d'entre eux expriment la maladie (la plupart issus de la 3^{ème} génération).

Cas d'un grand père (sujet I.2) qui manifeste un asthme, il transmet la maladie à 2 sur 8 de sa descendance (la 2^{ème} génération).

L'individu II.5 présente un asthme et il l'a transmis à l'individu III.7, et deux de ses progénitures ont une bronchiolite (ils ont 54% de chances de développer un asthme à un âge moyen de 6 ans) (**Ploin et al., 2002**). On remarque ici une transmission verticale sans saut de génération ; ceci est le cas de l'individu I.2 qui transmet l'atopie au sujet II.5 ; celui-ci à son tour la transmet à l'individu III.7.

Chez les sujets II.1 et II.11, l'atopie ne s'exprime pas mais elle apparaît clairement dans leurs descendance (80% chez la descendance de l'individu II.1, et 100% chez la descendance de l'individu II.11), alors il y a un saut de génération (apparition chez la première génération, défaut d'expression chez la 2^{ème} génération et ensuite réapparition chez la 3^{ème} génération).

Suite à ces résultats, on déduit que cette maladie se transmet selon un caractère dominant avec une pénétrance incomplète.

On remarque que presque tous les malades de la 3^{ème} génération ont obtenu l'allèle muté de leurs mères (8 enfants avaient des mères prédisposées génétiquement à l'atopie contre 3 seulement qui ont des pères malades ou atopiques). Ceci nous permet de dire que les mères transmettent l'atopie à leurs enfants beaucoup plus que les pères et notre déduction est confortée par les résultats de **Riilz et al., 1992 ; Litonjua et al., 1998**.

➤ **Analyse du 3^{ème} cas « famille 3 »**

Le cas de cette famille est le plus répandu dans les régions internes de notre pays, c'est le risque d'un mariage consanguin.

C'est l'étude d'une famille composée de 5 générations avec 83 individus, 29 d'entre eux expriment l'atopie soit par un asthme, une rhinite (associée ou non à une conjonctivite), ou une dermatite atopique (ou eczéma).

On n'a pas d'informations exactes sur la 1^{ère} génération mais l'une des filles de la 2^{ème} génération croit que sa mère a eu un eczéma à peu près à l'âge de 50 ans.

Les individus de la 4^{ème} génération sont trop jeunes mais à partir de l'individu IV.26, presque tous les sujets dépassent les 15 ans.

On remarque une nette diversité dans le phénotype de l'atopie, comme l'individu II.1 qui a une rhinite, qui a transmis l'atopie à l'individu III.5 et qui s'est exprimée par une rhinite associée à une conjonctivite. Ce dernier, à son tour, l'a transmise à l'individu IV.6 qui a eu la dermatite atopique comme phénotype de l'atopie. L'individu III.9 a une rhinite, il a transmis l'atopie à ses deux enfants, l'individu IV.12 l'a exprimée par une DA et le sujet IV.13 l'a

exprimée par un asthme. Cette remarque renforce notre déduction que la transmission se fait selon un caractère dominant avec une pénétrance incomplète.

On remarque que l'individu III.9 manifeste une rhinite qui lui est transmise par la mère II.1, et à son tour il l'a transmis à sa progéniture (IV.12 et IV.13), chez qui s'est exprimée phénotypiquement par une DA et un asthme.

L'individu III.1 transmet l'atopie à sa progéniture malgré qu'elle n'exprime pas la maladie (On remarque un saut de génération de l'individu II.1 vers les individus IV.3 et IV.5).

On en déduit que l'atopie se transmet selon un caractère dominant avec une pénétrance incomplète.

Dans cette famille, il y a une histoire avec la DA, puisque la plupart des enfants exprimaient la DA dans leur jeune âge. Il y a 3 enfants qui expriment une DA (IV.6, IV.12 et V.3), ce qui nous laisse supposer que cette famille a peut-être une mutation dans le gène de la filaggrine avec un variant 2282del4 ou puisque c'est cette mutation qu'on trouve partagée entre les asthmatiques et ceux qui ont une DA (**Baurecht *et al* en 2007**).

Chez le couple III.12 et III.13, la consanguinité a renforcé l'apparition de l'atopie. Deux individus de leur progéniture IV.19 et IV.20 sont asthmatiques et le troisième manifeste une bronchiolite IV.21, ce qui le rend susceptible de développer un asthme plus tard (**Ploin *et al.*, 2002**).

➤ **Les informations tirées des 3 cas étudiés**

• **Le mode de transmission de l'asthme et l'atopie**

Les trois familles ont un mode de transmission commun (on a bien montré le mode de transmission dans chaque famille), c'est une transmission autosomale dominante avec pénétration incomplète.

• **La notion de gonosome dans l'atopie**

Dans le 2^{ème} cas « famille 2 », il y a 2 femmes dans la 2^{ème} génération (II.1 et II.11) issues du couple (I.1 et I.2), les deux sont atopiques (puisque elles ont transmis la maladie à leur enfants), elles ont reçu l'allèle porteur de la mutation de leurs pères. Alors le père a transmis à 100% de ses filles l'allèle muté. Il y a 6 hommes dans la 2^{ème} génération issue du couple (I.1 et I.2), 4 d'entre eux sont soit porteurs soit malades, alors environ 65% des garçons sont atopiques. On en déduit que le père a transmis l'atopie aux filles plus qu'il l'a transmis aux garçons.

Dans le 3^{ème} cas « famille 3 », on remarque que le père transmet l'atopie beaucoup plus aux filles qu'aux garçons. On voit clairement que l'individu II.5 a transmis la maladie à ses trois filles en forme d'asthme ou de rhinite (III.13, III.18, III.20), plus le sujet III.15 qui est porteuse saine l'atopie, mais elle est apparue chez sa descendance (IV.24 et IV.25), alors 4/6 des filles sont porteuses du gène muté (qui représente un pourcentage de 65%). Tandis qu'il y a seulement l'individu III.24 qui est malade, alors 50% des garçons sont porteurs de la

maladie (l'individu III.22 n'exprime pas l'atopie et on ne peut pas savoir s'il transmettra l'atopie à sa progéniture puisqu'il n'a pas d'enfants).

Même chose pour l'individu III.24 qui a une rhinoconjonctivite et qu'il a transmis l'atopie à deux de ses filles IV.40 et IV.41 (dans ce cas le phénotype de l'atopie est exprimé par un asthme) le pourcentage est de 65% chez les filles qui sont malades et 0% chez les garçons (l'individu IV.39 est sain).

On sait bien que le père transmet le matériel génétique de la manière suivante (23 chromosomes+Y) pour le garçon et (23 chromosomes+X) pour la fille.

Puisqu'il y a cette différence dans la transmission d'allèles (du père vers la fille beaucoup plus que vers les garçons), on peut supposer qu'il y a peut-être un gène muté porté sur le chromosome X ayant une relation avec l'atopie. Ce qui nous laisse suggérer qu'il s'agit d'une transmission gonosomale portée sur le chromosome X, mais cette déduction reste juste une hypothèse puisqu'il n'y a pas des faits biologiques basés sur des résultats génétiques qui confirment l'existence d'un gène muté situé sur le chromosome X qui induit l'asthme ou l'atopie.

Cette hypothèse déjà été mentionnée auparavant dans quelques recherches, parmi lesquelles l'étude de **Dirkje en 2007** qui a regroupé toutes les recherches faites sur la différence des sexes et l'expression de l'asthme. Il suppose l'existence de polymorphismes génétiques reliés particulièrement au sexe féminin et leurs influences sur les hormones qui induisent à leur tour l'asthme d'une manière directe ou indirecte. Dans cette recherche, il insiste surtout sur les gènes de l'asthme et leur relation avec le chromosome X.

- **Études des jumeaux**

La comparaison de taux de concordance pour la maladie entre les jumeaux monozygotes et dizygotes est très informative pour rechercher l'effet d'une composante génétique.

Dans le 2^{ème} cas chez la famille II, on a des jumeaux dizygotes (un garçon III.9 et une fille III.10), l'individu III.9 représente une bronchiolite ce qui le rend susceptible de développer un asthme avec une prévalence de 48,6%, alors que l'individu III.10 ne représente aucune anomalie

Dans le 3^{ème} cas « famille III » il y a deux jumeaux, l'un est monozygote (individus V.1 et V.2), les deux individus sont sains et ne présentent aucune anomalie. Pour les 2^{ème} jumeaux (individus IV.17 et IV.18), on ne sait pas s'ils sont des vrais jumeaux mais les deux présentent des bronchiolites. On peut déduire que ce couple de jumeaux est monozygote ou le fait qu'ils soient garçons a augmenté leur prévalence à développer une bronchiolite.

Il y a des études qui confirment la concordance à développer un asthme entre jumeaux, la plus importante étude a été réalisée sur 7000 couples de jumeaux et a permis de confirmer une composante génétique dans l'asthme (**Edfors-Lubs, 1971**). En effet, l'étude de **Ouhna en 2001** démontre un taux de concordance pour l'asthme chez les monozygotes de 33,7 % et de

8,6 % dans le groupe des jumeaux dizygotes. Une autre étude a été réalisée au sein de la population australienne, portant sur 381 couples de jumeaux âgés de 8 à 18 ans, et indique aussi un taux de concordance de l'asthme, de l'HRB et de l'atopie supérieur chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes (Clarke *et al.*, 2000). Selon Ouhna, il y a un taux de concordance pour l'asthme chez les monozygotes de 25,6% et de 1,9% chez les dizygotes, un taux de concordance pour l'atopie de 14,6 % chez les monozygotes et de 2,5% chez les dizygotes et un taux de concordance pour l'HRB de 14,1% chez les monozygotes et de 4,2% chez les dizygotes.

III.4. RESULTATS DES ANALYSES DES CORRESPONDANCES MULTIPLES

(ACM)

L'interprétation des ACM se basera sur les modalités des divers paramètres ayant les meilleures qualités de représentation (\cos^2) selon les 2 axes factoriels. Cette technique puissante permet de cristalliser (sur 2 facteurs seulement, donc à 2 dimensions) une information considérable liée à de très nombreux facteurs pouvant avoir des liens aussi complexes soient-ils, linéaires ou non, entre eux.

III.3.4.1. ACM 1 : Relations entre antécédents familiaux et médicaux.

Nous avons un 1^{er} axe factoriel avec une inertie égale à 15,40 % et un 2^{ème} axe factoriel avec une inertie égale à 11,62 %. L'inertie totale expliquée par ces 2 axes factoriels est donc égale à (15,40+11,62)=27,02 % mais n'a ici qu'une importance relative.

➤ Résultats de l'ACM 1

Cette première analyse des correspondances multiples porte sur les relations entre antécédents génétiques familiaux et médicaux.

Elle regroupe les divers paramètres entre eux. On remarque les fortes proximités à gauche de l'axe factoriel 2 les modalités positives et à droite de celui-ci les modalités négatives des diverses variables entre elles. Une grande partie des modalités positives des antécédents familiaux va de pair avec des individus porteurs de prévalences positives de diverses pathologies. Même remarque pour les modalités négatives des antécédents familiaux allant de pair avec des individus non porteurs des diverses pathologies.

Le graphe met en évidence :

- En haut de l'axe factoriel 1, une forte association entre (*la dermatite atopique+* avec *les antécédents positifs du père et la famille du père*).
- A droite de l'axe vertical, l'association des paramètres à réponse négative (*mère -*, *famille de la mère -*, *père -*, *plus ou moins famille du père -*, *la consanguinité -* et *les frères et sœurs -*) en liaison avec une absence de (*dermatite*, *conjonctivite*, *prématurité*) ainsi qu'un *résultat au prick test -*
- A gauche du même axe, c'est une association de paramètres à réponse positive (*mère+*, *famille de la mère +* et *frères et sœurs +*) en correspondance avec la présence de *rhinite+*, *prick-test +* et *prématurité+*.

- On retrouve toutefois *la conjonctivit+* et *la bronchiolite+* en dehors de ce regroupement. Cette dernière pathologie est plutôt proche des antécédents négatifs.

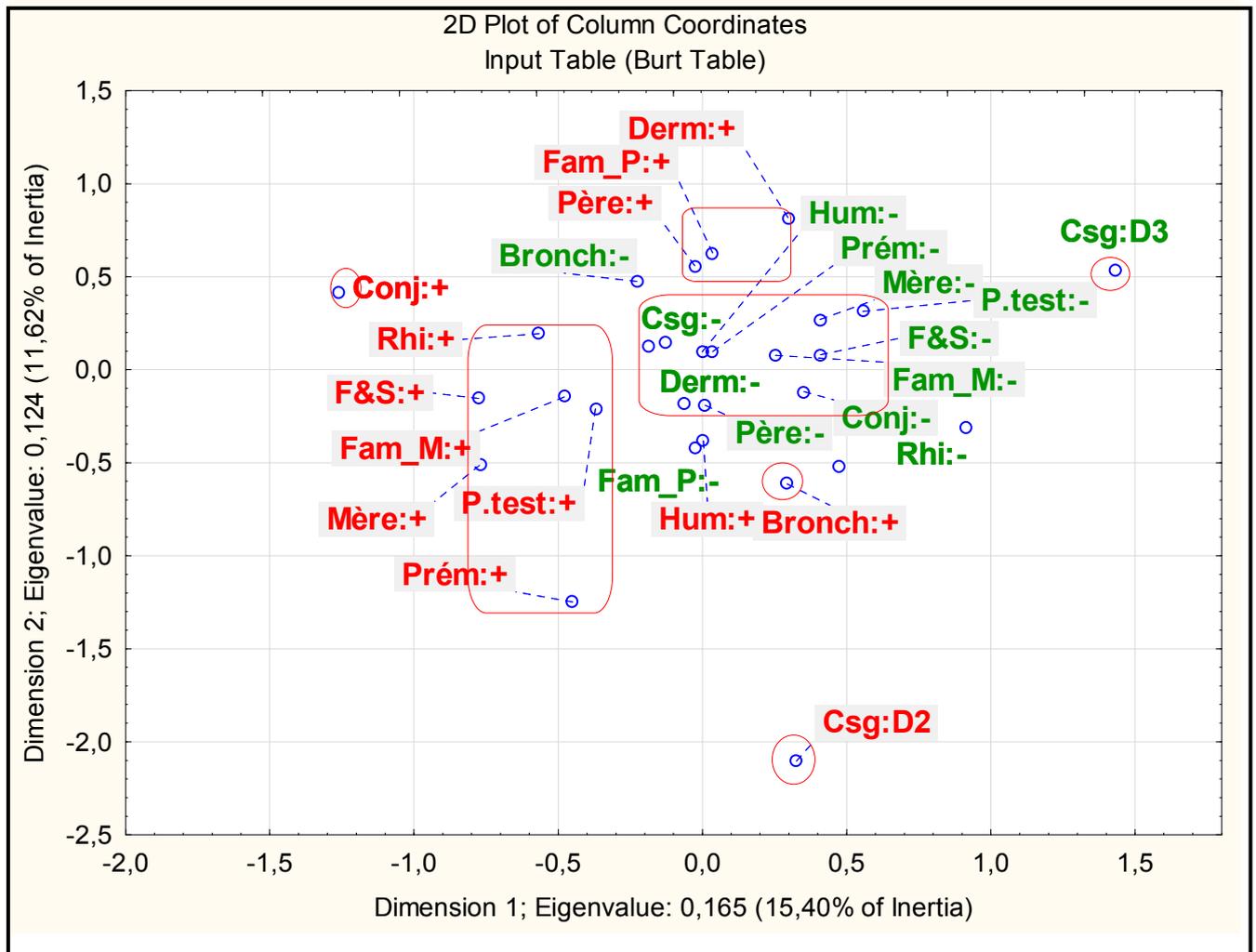


Figure 18 : ACM 1 ; relations entre antécédents familiaux et médicaux

➤ Interprétation de l'ACM 1

Le 1^{er} regroupement comporte les antécédents paternels, les antécédents de la famille paternelle et la dermatite atopique chez l'enfant asthmatique, ce regroupement ou proximité nous permet de considérer que globalement, les mêmes individus sont souvent porteurs de ces modalités. Autrement dit, les enfants qui ont des antécédents d'atopie chez leur père ou chez la famille de leur père sont prédisposés à développer une dermatite atopique beaucoup plus que les enfants qui n'ont pas un père atopique. Cette déduction confirme et conforte surtout globalement les résultats du test de χ^2 qui montraient une forte prévalence de dermatite atopique chez les patients avec des antécédents paternels, résultats retrouvés aussi dans la littérature comme les travaux de l'équipe de **Wadonda-Kabondo en 2004** qui mettent en

évidence l'existence d'un lien entre la transmission de la DA aux enfants par le père beaucoup plus que la mère.

Le 2^{ème} regroupement englobe presque tout les résultats négatifs entre antécédents et pathologies, ce qui suggère clairement que les enfants sans antécédents familiaux en général sont beaucoup moins confrontés aux diverses pathologies (au vu de la négativité des réponses dans ce regroupement remarquable).

Le 3^{ème} regroupement comporte presque tout les résultats positifs restant (antécédents familiaux et médicaux), ce sont les paramètres qui ont un effet sur l'incidence de l'asthme.

Ce qui laisse supposer que l'enfant ayant des antécédents familiaux du coté maternel (*mère+*, *fam-mère+*) a de plus fortes inclinaisons aux diverses pathologies (*conjonctivite+*, *rhinite+* *prick test+*, *prématurité+*...) et donc probablement à développer de l'asthme. Les études confirment que la mère est plus disposée à transmettre l'atopie à ses enfants par rapport au père (**Riilz et al., 1992 ; Litonjua et al., 1998**).

En effet, les antécédents médicaux comme la rhinite, le prick test +, et même la prématurité sont tous des paramètres qui renforcent la possibilité de développer un asthme chez un enfant comme l'ont montré les travaux de **Hamouda et al. en 2006 ; Scheinmann et Blic en 2007 ; Burgess et al en 2007** qui confirment l'existence d'une relation entre l'asthme et la rhinite allergique (cela a été détaillé plus haut dans Corrélation Asthme/Rhinite Allergique). La relation entre l'asthme et l'enquête allergologique est aussi clairement démontrée par les résultats de **Hamouda et al en 2006 et Casset et Braun en 2011**.

Pour la conjonctivite, on remarque que bien qu'en dehors du regroupement, elle en reste assez proche (avec la modalité rhinite +). La conjonctivite n'a pas de relation avec l'asthme comme il a été écrit dans les livres de **Demoly en 2005 et Janeway et al en 2009**, mais la relation qui existe entre la rhinite et la conjonctivite fait en sorte que cette dernière se retrouve chez les enfants asthmatiques comme une sorte de « facteur de confusion » impliquant probablement une corrélation mais sans causalité. Nous avons en effet aussi montré le lien hautement significatif entre conjonctivite et antécédents maternels (test du χ^2 , partie III.3.1.1). en définitive, cette relation qui existant entre ces deux paramètres (rhinite, antécédents maternels) et la conjonctivite rapproche cette dernière du 3^{ème} regroupement.

III.3.4.2. ACM 2 : Les antécédents familiaux et médicaux et leur relation avec le sexe

Nous avons un 1^{er} axe factoriel avec une inertie égale à 20,87 % et un 2^{ème} axe factoriel avec une inertie égale à 15,77 %. L'inertie totale expliquée par ces 2 axes factoriels est donc égale à (20,87+15,77)=36,64 %, valeur tout à fait acceptable pour la pertinence des interprétations.

➤ Résultats de l'ACM 2

Cette 2^{ème} analyse regroupe les antécédents familiaux et médicaux en tenant compte de l'effet du sexe (garçons et filles).

Là aussi, nous observons des regroupements remarquables des modalités négatives en liaison avec les garçons ainsi que les deux regroupements des modalités positives (dont l'une est en liaison avec les filles).

Le graphe met ainsi en évidence :

- En haut de l'axe horizontal, une forte association pour *les garçons* avec les modalités négatives (*père -*, *mère-*, *famille du père -*, *famille de la mère -*, *consanguinité -* et *dermatite atopique -*).
- En bas de l'axe horizontal, on remarque une forte association pour *les filles* avec la présence *des antécédents du père et de la famille paternelle*
- A gauche de l'axe vertical, on retrouve une association de paramètres à réponse positive, (*mère+*, *famille de la mère +*) en correspondance avec la présence de *rhinite et prick test+*. Ce regroupement semble lié de façon indifférenciée au sexe.

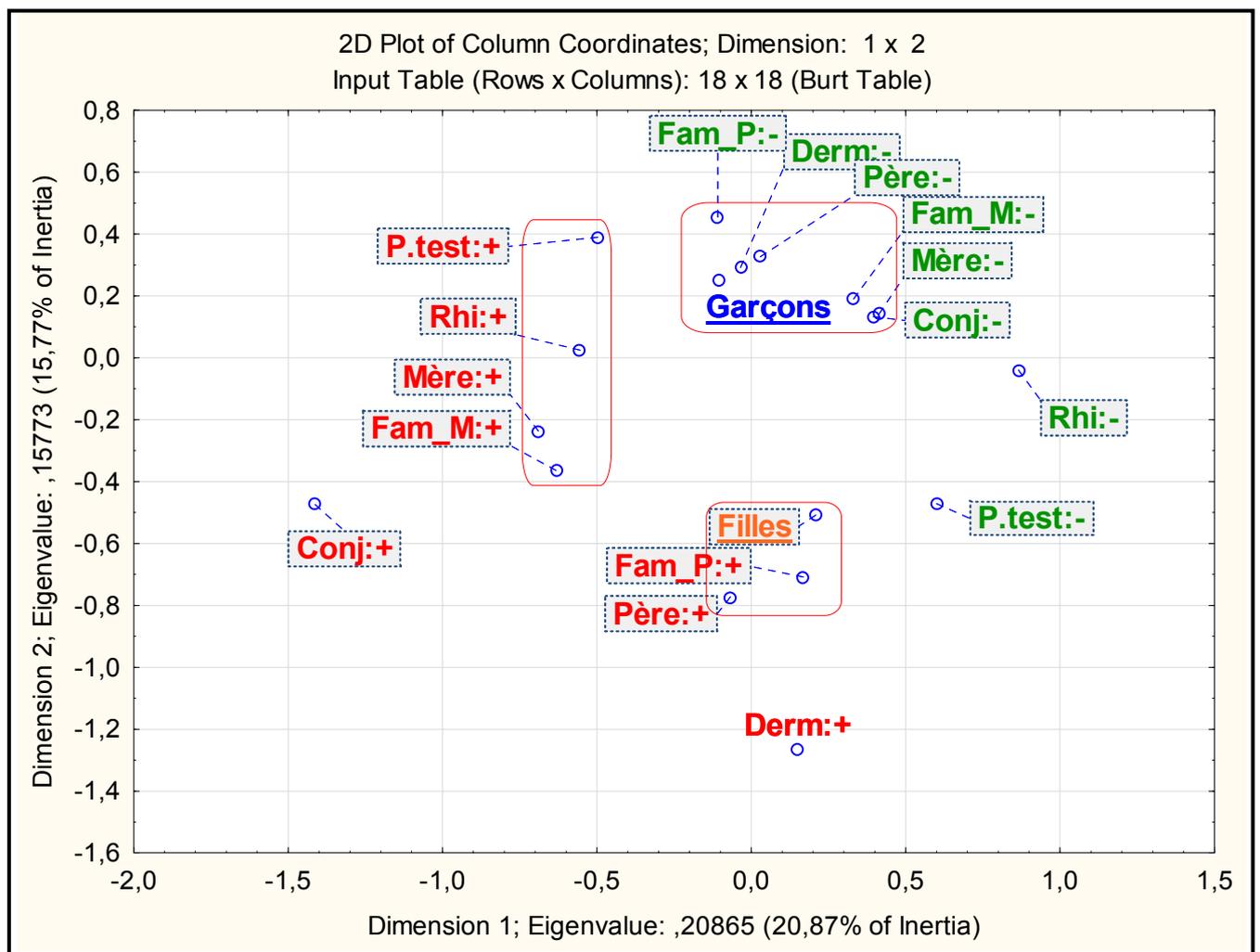


Figure 19 : ACM 2 ; Les antécédents familiaux et médicaux et leur relation avec le sexe

➤ Interprétation de l'ACM 2

Si on oriente nos observations vers la position des antécédents positifs de la mère et du père par rapport au positionnement des garçons et des filles dans le graphe, on remarque que la mère est positionnée pratiquement à équidistance entre garçons et filles alors que le père est intégré dans le groupe des filles.

Le 1^{er} regroupement comporte les antécédents maternels et les antécédents de la famille maternelle avec la rhinite+ et le prick test+. Ce regroupement est situé de façon indifférenciée relativement au sexe (par rapport aux garçons et aux filles). Cela pourrait refléter la capacité de la mère à transmettre l'atopie aux filles comme aux garçons sans une différence de prévalence entre les deux sexes.

On remarque que le prick test+ est plus proche du regroupement des garçons, cela est expliqué par le fait que les garçons représentent plus de test cutané positif que les filles comme cela a déjà été montré (**Sears et al en (1993)** et **Johnson et al en (1998)** et **Klennert et al en (2001)**)

Le 2^{ème} regroupement montre une forte association entre l'asthme chez les filles et la présence d'antécédents d'atopie chez le père et la famille du père. Ce regroupement met en évidence le fait que le père transmet l'atopie beaucoup plus aux filles qu'aux garçons.

Le père transmet le matériel génétique de la manière suivante : (23 chromosomes+Y) pour le garçon et (23 chromosomes+X) pour la fille. La seule différence entre filles et garçons engendrée par le père est exprimée dans le chromosome X ou Y ; et comme le père donne le chromosome X aux filles, alors on peut en déduire un lien entre le chromosome X et l'asthme. On peut supposer l'existence d'un gène muté porté sur le chromosome X qui aurait une relation avec l'atopie.

Si cette supposition est correcte, nous aurions la réponse à plusieurs interrogations liées à la différence des prévalences de l'asthme entre les deux sexes. Selon **Dirkje en 2007**, et jusqu'à leur puberté, on voit une prédominance de la prévalence de l'asthme chez les garçons. Dès la puberté cependant, la prévalence de l'asthme devient plus élevée chez les femmes.

La dermatite atopique est isolée en bas mais est proche du regroupement « père+/fam_père+/filles ». Ceci pourrait être lié à ce que les enfants qui ont des antécédents d'atopie chez leur père ou chez la famille de leur père pourraient être plus prédisposés à développer une dermatite atopique que les enfants qui n'ont pas un père atopique. Ceci a été corroboré par le travail de **Wadonda-Kabondo en 2004**

Enfin on remarque que la conjonctivite est aussi isolée, mais proche du regroupement « mère+/fam_mère+ » comme dans la précédente ACM (cf. explication, partie III.3.1.1)

Enfin, chose remarquable, la totalité des paramètres du 1^{er} regroupement sont des paramètres négatifs (absence d'antécédents familiaux et d'antécédents médicaux). Seu la *rhinite-* et le *prick test-* échappent à ce regroupement.

III.5. FACTEURS ADJUVANTS

Les facteurs adjuvants accroissent la probabilité de développer un asthme après exposition à un facteur causal; ils peuvent même accroître la susceptibilité à l'asthme.

III.5.1. Tabagisme passif

Nous avons 24 enfants asthmatiques qui ont une personne qui fume dans leur environnement (père ou autre) ce qui donne une prévalence de 22.4 % (**voir annexe 17**).

Les enfants sont particulièrement exposés au tabagisme des adultes. La fumée environnante, qui est plus chaude et plus toxique que la fumée inhalée, est particulièrement irritante pour la muqueuse respiratoire. Les effets connus sur la santé d'une exposition involontaire à la fumée de tabac comprennent un accroissement des symptômes respiratoires chez l'enfant (toux, expectoration, wheezing), ainsi qu'un accroissement du risque d'asthme et d'exacerbations asthmatiques (**Weitzman et al., 1990 ; Arshad et al., 1992**)

Les données des États-Unis indiquent que sur les 17 millions d'enfants exposés à la fumée secondaire, 380 000 (2%) connaîtront l'asthme et/ou une respiration sifflante (**Stoddard et Miller, 1995**).

Plusieurs études ont spécifiquement révélé que pendant les deux premières années de la vie de l'enfant, le tabagisme des parents est associé à un accroissement de la morbidité respiratoire avec un risque d'asthme, surtout si le tabagisme est maternel (**Weitzman et al., 1990 ; Arshad et al., 1992; Sherrill et al., 1992**). Dans une autre étude de **Magnusson en 1986**, les taux d'IgE totales ont été comparés, le taux moyen d'IgE du sang du cordon ombilical a été plus élevé chez les bébés nés de mères fumeuses, probablement en synergie avec un dommage acquis plus tard, la muqueuse qui faciliterait la pénétration de corps étrangers. Mais d'autres études n'ont pas pu confirmer cette relation. (**Peat et al., 1992 ; Arshad et al., 1992 2**)

➤ Effet du tabagisme sur le fœtus

Young et al en 2000 ont mesuré la fonction pulmonaire dans la première année de la vie et ont montré que l'exposition in utero à la fumée de cigarette est associée à une réduction des débits expiratoires maximaux à la capacité résiduelle fonctionnelle (V_{ma}XFR), chez les garçons et les filles. Les garçons avaient toujours un débit V_{ma}XFR systématiquement plus faible que celui des filles, mais l'exposition prénatale à la cigarette a touché les garçons et les filles **pareillement**. Une étude transversale de 5000 enfants américains à l'âge scolaire n'a montré aucune différence entre les sexes des fœtus qui ont été exposés à la fumée de tabac ambiante (FTA) sur le développement de l'asthme ou sur la réduction de la fonction pulmonaire (**Gilliland et al., 2001**). Cependant une étude plus intéressante a montré que l'exposition in utero au tabagisme a entraîné des déficits plus importants chez les garçons âgés de 7 à 19 ans dans la capacité vitale forcée (CVF), le débit expiratoire maximal, et le ratio FEV1/FVC par rapport aux garçons dont les parents ne fumaient pas. Les filles exposées in utero à la fumée de cigarette ne présentaient pas une réduction des ratios FEV1/FVC par

rapport aux filles de parents non fumeurs. Cela donne à penser que l'impact de l'exposition à la fumée de cigarette *in utero* peut être plus grande chez les garçons en termes de voies respiratoires et de croissance des poumons (**Li *et al.*, 2000**)

➤ **Effet du tabagisme sur l'enfant**

Une étude longitudinale de 9000 enfants âgés de 7 à 14 ans aux États-Unis a montré que le tabagisme maternel a été associé à des taux plus élevés d'asthme chez les garçons (**Gold *et al.*, 1993**). Mais comme cela a été mentionné précédemment, Gilliland *et al.*, 2001 n'ont trouvé aucune preuve d'une différence entre les sexes dans l'exposition à la fumée passive comme un facteur de risque d'asthme (**Gilliland *et al.*, 2001**), et plusieurs études ont obtenu les mêmes résultats (**Gilliland *et al.*, 2000** et **Venners *et al.*, 2001**)

Strachan et Cook suggèrent que les ETS fonctionnent comme un cofacteur de soutien qui aide d'autres facteurs à déclencher l'asthme, ce qui peut expliquer pourquoi les études de populations diverses font état de résultats différents en ce qui concerne les effets de la fumée secondaire sur les garçons et les filles. Il est possible que l'exposition à d'autres facteurs de confusion liés à la fumée secondaire peut différer entre les populations, ce qui influe sur les résultats déclarés.

La plupart des recherches faites sur le tabagisme passif et son rôle dans l'asthme de l'enfant a insisté si, oui ou non, le tabagisme affecte les deux sexes d'une façon similaire et sur le tabagisme de qui des deux parents, avait le plus de dommages sur l'enfant asthmatique. Aucune étude cependant n'a nié le rôle dévastateur du tabagisme parental sur le développement de l'asthme chez l'enfant.

III.5.2. Humidité

Nous avons 22 enfants asthmatiques qui habitent ou ont habité dans une maison avec un taux d'humidité élevé, soit une prévalence de 20.6 % (**annexe 17**).

L'environnement joue un rôle important dans le développement de l'asthme. L'exposition précoce ou marquée aux allergènes communs tels les acariens, la poussière, les animaux domestiques, les pollens et les moisissures est un facteur important dans le développement de l'expression de l'asthme (**Sporik *et al.*, 1990 ; Gergen et Weiss, 1992 ; Bousquet et Burney, 1993**).

L'humidité représente un facteur crucial pour le développement des acariens dans l'environnement domestique. Les conditions optimales de développement à 25°C sont : 70 à 80% d'humidité relative pour *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et 50 à 60% pour *Dermatophagoïdes farinae*. Les acariens peuvent se développer néanmoins dans des maisons où l'humidité relative est beaucoup plus basse en colonisant des zones microclimatiques favorables, où l'humidité relative est plus élevée, notamment au niveau des matelas et des meubles rembourrés. Du fait d'une balance hydrique très précaire, ils ne peuvent qu'absorber l'eau extraite de l'humidité ambiante, étant totalement dépourvus d'autres moyens d'ingestion hydrique ce qui nous montre que l'humidité n'agit pas sur le développement de l'asthme

d'une manière directe, mais qu'elle procure un milieu favorable pour le développement des acariens, ce qui augmente leur nombre et ainsi leur agressivité sur l'enfant prédisposé à l'asthme.

Conclusion

Les corrélations entre les différents paramètres de l'atopie nous permettent de comprendre le mécanisme de chacune séparément et le mécanisme général de l'atopie. Dans cette étude, nous avons montré que les personnes qui ont fait une bronchiolite avant l'âge d'un an, feront beaucoup moins de rhinite avant l'âge de 15 ans par rapport à ceux qui n'ont pas fait de bronchiolite.

La corrélation des paramètres de l'atopie avec les antécédents familiaux nous a permis de définir le mode de transmission de la maladie avec ses différentes manifestations.

Avec ce travail, nous avons pu déceler quelques idées sur l'emplacement de nouveaux gènes qui pourraient expliquer la différence de la prévalence de l'asthme entre les deux sexes car il faut poser la question : pourquoi les garçons sont plus atteints par l'asthme au cours de leurs enfance, alors que les filles deviennent plus atteintes dès l'âge de la puberté ?

Quelle est la cause de ce changement ? Quel est le gène qui se déclenche à l'âge de la puberté chez les filles et est réprimé chez les garçons ? sachant qu'à l'âge de la puberté, il y a ce changement hormonal dû au déclenchement des gènes situés sur les chromosomes sexuels X. Partant de ce constat, il est permis de penser que ce dernier peut en partie être responsable du déclenchement de l'asthme chez les filles d'une manière directe ou indirecte. Mais ceci reste purement théorique, et donc la confirmation par des études rétrospectives à grande échelle et éventuellement des études biologiques concrètes, avec un suivi des patients asthmatiques dès l'enfance et ce, jusqu'à l'âge adulte.

Les analyses statistiques à elles seules ne peuvent être suffisantes pour affirmer un fait biologique mais permettent de nous guider et de nous guider vers le chemin qui nous permettra de déduire des hypothèses et essayer de les confirmer ou de les infirmer par des techniques biologiques.

D'après nos résultats, il y a lieu de noter un fait pas du tout anodin et qui d'incriminer le chromosome sexuel X. En effet, ce dernier semble être très corrélé avec l'asthme et l'atopie. Cette conclusion, si elle s'avère vraie, apportera beaucoup d'intérêt pour d'éventuelles thérapies pour les patients asthmatiques, mais aussi pour toutes les maladies immunitaires qui présentent une différence de prévalence entre les deux sexes.

Références bibliographiques

- **Abramson M., Kutin J.J., Raven J., Lanigan A, Czarny D, Walters EH. (1996).** Risk factors for asthma among young adults in Melbourne, Australia. *Respirology*.1:291-297.
- **Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group.(2006).** Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*;368:733–43.
- **Alford SH. Zoralti E. Peterson EL Maliarik M. th,nby DR. Johnson CC.(2004).** Parental history of atopy disease: disease pattern and risk of pediatric atopy in offspring. *J Allergy Clin Immunol*; 14:1046-50.
- **Amelung P.J., Postma D., Panhuysen C.I., Meyers D.A., Bleecker E.R. (1997).** Susceptibility loci regulating total serum IgE levels, bronchial hyperresponsiveness, and clinical asthma map to chromosome 5q. *Chest*, 111: 77-78.
- **Anderson H.R. (1978).** Increase in hospitalization for childhood asthma. *Arch Dis Child*;53:295–300.
- **Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. (1992₁).** Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy; 339:1493-1497.
- **Arshad S.H., et al. (1992₂).** Influence of genetic and environmental factors on the level of IgE at birth. *Pediatr Allergy Immunol*; 3:79-83.
- **Baurecht H, Irvine AD, Novak N, Illig T, Buhler B, Ring J, Wagenpfeil S, Weidinger S. (2007).** Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allerg Clin Immunol*;120:1406-12.
- **Becklake M.R., Kauffmann F. (1999).** Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 54:1119-1138.
- **Benayoun L., Pretolani M. (2003).** Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanismes et enjeux thérapeutiques M/S : médecine sciences, vol. 19, n° 3, p. 319-326.
- **Bentley A.M., Maestrelli P., Sietta M., Fabbri LM., Robinson D.S., Bradley B.L., Jeffery PK, Durham SR, Kay AB. (1992).** Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 89 : 821-9.
- **Berri K.Z., Barakat K., Marc R., Zahraoui M., Soualhi J., Benamor J.D., Bourkadi. (2012).** Facteurs aggravants de l'asthme chez l'enfant : a ` propos de 170 cas. *Pneumologie / Revue française d'allergologie* 52 ;293–297.
- **Beydon N. (2011).** Asthme de l'enfant. *Pneumologie pédiatrique : guide pratique*. Edition : Elsevier Masson SAS.
- **Blair H.(1977).** Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. *Arch Dis Child*, 52: 613-619.
- **Blumenthal M.N., Namboodiri K., Mendell N., Gleich P., Elston R.C., Yunis E. (1981).** Genetic transmission of serum IgE levels. *Am J Med Genet*, 10: 219-228.
- **Blumenthal M.N., Yunis E., Mendell N., Elston R.C. (1986).** Preventive allergy: genetics of IgE mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 78: 962-968.

- **Boguniewicz M., Lawrence F., Eichenfield M.D., Thomas Hultsch M.D . (2003).** Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 112(6 Suppl):S140-50.
- **Borecki I.B., Rao D.C., Lalouel J.M., McGue M., Gerrard J.W. (1985).** Demonstration of a common major gene with pleiotropic effects on immunoglobulin E levels and allergy. *Genet Epidemiol*, 2: 327-338.
- **Boukari R., Anane T. (2001).** le groupe de pneumo-allergologie pédiatrique. Guide pour le diagnostic et le traitement de l'asthme du nourrisson et de l'enfant.
- **Bousquet J., Chané P., Lacoste J.Y., Barneon G., Ghavanian N., Enander I., Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P. (1990).** Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*; 323 : 1033-9.
- **Bousquet J., Jeffery P., Busse W.W., Johnson M., Vignola A.M. (2000).** Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*; 161: 1720-45.
- **Burgess J., Haydn Walters E., Byrnes G., Matheson M., Jenkins M., Wharton CL, Johns DP, Abramson MJ, Hopper JL, Dharmage SC. (2007).** Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*; 120(4):863–9.
- **Burney P.G., Chinn S., Rona R.J.(1990).** Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973–86. *BMJ* 1990; 300:1306–10.
- **Burrows B., Cline M.G., Lebowitz M.D.(1995).** The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*; 152 : 1497-500.
- **Broide D.H., Gleigh G.J., Cuomo A.J., Coburn DA, Federman EC, Schwartz LB, Wasserman SI.(1991).** Evidence of ongoing mast cell and eosinophil degranulation in symptomatic asthma airway. *J Allergy Clin Immunol*; 88 : 637-48.
- **Camporata L., Holloway J.W. (1999).** Interleukin 12 and allergic tissue response. *Clin Exp Allergy* ; 29 : 1298-300.
- **Casset A., Braun J.J. (2011).** Relation entre allergènes de l'environnement intérieur, sensibilisation et symptômes de rhinite et asthme allergiques. *Revue française d'allergologie* 51;104–110.
- **Caux C., Massacrier C., Dezutter-Dambuyant C., Vanbervliet V., Jacquet C., Schmitt D., Banchereau J. (1995).** Human dendritic Langerhans cells generated in vitro from CD34+ progenitors can prime naive CD4+ T cells and process soluble antigen. *J Immunol*; 155 : 5427-35.
- **Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. (2004).** *Immunologie Clinique*. ISBN: 2-0841-4538-7
- **Clarke J.R., Jenkins M.A., Hopper J.L., Carlin J.B., Mayne C., Clayton D.G., Dalton M.F., Hoist D.P., Robertson C.F. (2000).** Evidence for genetic associations between asthma, atopy, and bronchial hyperresponsiveness: a study of 8-to 18-yr-old twins. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 2188-2193.

- **Clough J.B., Keeping K.A., Edwards L.C., Freeman W.M., Warner J.A., Warner J.O. (1999).** Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J RespirCrit Care Med*; 160:1473–80.
- **Coca R.F., Cooke R.A. (1922).** On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* ; 8:163.
- **Cockcroft D.W.S., Murdock K.Y., Bersheid B.A. (1984).** Relationship between atopy and bronchial responsiveness to Mstamine in a random population. *Ann Allergy*, 53:26-29.
- **Cooke, Van Der Veer. (1916).** Human sensitization. *J Immunol*; 1:201–305.
- **Cookson W.(2004).**The immunogenetics of asthma and eczema : A new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol*; 4:978-88.
- **Croner S., Kjellman NIM. (1990).** Development of atopic diseases in relation to family history and blood total IgE levels. Elevenyearsfollow-up in 1654 children. *PediatrAllergy Immunol*;1:14–20.
- **Dafraoui A.S., Cherkaoui H., Janah Z., Barakat J., Benamor G. (2010).**Iraqi Hôpital Moulay Youssef, Rabat. Naître à une certaine période de l'année ferait-il encourir un risque de développer plus l'asthme ? *Revue française d'allergologie* 50; 348–356.
- **Dani C., Reali M.F., Bertini G., Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, Rubaltelli FF. (1999).**for the Italian Group of Neonatal Pneumology. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *EurRespir J*.14:155-159.
- **Delmas M.C., Guignon N., Leynaert B., Com-Ruelle L.,Annesi-Maesano I., Herbet J.B., Fuhrman C. (2009).**Prévalence de l'asthme chez l'enfant en France. *Archives de Pédiatrie*;16:1261-1269. Edition : Elsevier Masson SAS.
- **Del Prete G., Maggi E., Romagnini S. (1988).**IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T-cell clones and their supernatants. *J Immunol*; 140 : 4193-8.
- **Del Prete G., De Carli M., Almerigogna F., Giudizi G., Biagiatti R., Romagnani S. (1993).**Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th 1) and type 2 helper (Th2) cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* ; 150 : 353-60.
- **Demoly P. (2005).** Rhinite allergique et polypose nasosinusienne. ISBN : 2-7420-0545-5.
- **Dessaint J.P. (2004).** Modulation de la synthèse de l'IgE chez l'homme. *Rev Fr Allergol*;44:236–44.
- **Dirkje S. (2007).** Gender Differences in Asthma Development andProgression, Department of Pulmonology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen,The Netherlands. 1550-8579.
- **De Vries J.E. (1998).**The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy ClinImmunol* ; 102 : 165-9.
- **Dong Q., Louahed J., Vink A., Sullivan C.D., Messler C.J., Zhou Y., Haczku A, Huaux F, Arras M, Holroyd KJ, Renauld JC, Levitt RC, Nicolaides NC.(1999).**IL-9 induces chemokines expression in lung epithelial cells and base-line airway eosinophilia in transgenic mice. *Eur J Immunol*; 29: 2130-9.

- **Durieux P., Thelot B., Goupy F. (1989).** Hospitalisations pour des affections respiratoires dans les hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris. *Rev Mal Respir*;6:435–41.
- **Eder W., Klimecki W., Yu L., von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Nowak D, Martinez FD; ALEX Study Team.(2004).** Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol*;113:482–8.
- **Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Beck L.A., Lemanske Jr .R.F., Sampson H.A., Weiss ST, Leung DY.(2003).** Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*; 111:608–16.
- **Edfors-Lubs ML (1971).** Allergy in 7000 twin pairs. *ActaAllergol*, 26: 249-285.
- **Elias J.A., Zhu Z., Chupp G., Homer R.J. (1999).** Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest*; 104: 1001-6.
- **Elias J.A. (2000).** Airway remodeling in asthma. Unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* ; 161 : S168-71.
- **Elkhattabi W, Aichane A, Jabri H, Souki N, Berrada Z, Afif H, Bouayad Z. (2012).** Etude comparative de l'asthme isolé et de l'asthme associé à la rhinite. *Pneumologie / Revue française d'allergologie* 52 ;293–297.
- **Eng P.A, Borer-Reinhold, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. (2006).** Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*; 61:198–201.
- **Erwin EA, Custis N, Ronmark E, Wickens K, Sporik R, Woodfolk JA, Platts-Mills TA.(2005).** Asthma and indoor air: contrasts in the dose response to cat and dustmite. *Indoor Air*;15:33–9.
- **Erwin EA, Rönmark E, Wickens K, Perzanowski MS, Barry D, Lundbäck B, Crane J, Platts-Mills TA.(2007).** Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence. *J Allergy Clin Immunol*; 119:359–65.
- **Evans R., Mullally D.I., Wilson R.W., Gergen PJ, Rosenberg HM, Grauman JS, Chevarley FM, Feinleib M.(1987).** National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965–1984. *Chest*;91:65S–74S.
- **Flint K.C., Leung K.B., Pearce F.L., Hudspith BN, Brostoff J, Johnson NM.(1985).** Human mast cells recovered by bronchoalveolar lavage: their morphology, histamine release and the effects of sodium cromoglycate. *Clin Sci* ; 68 : 427-32.
- **Gibson P.G., Wlodarczyk J.W., Hensley M.J., Gleeson M, Henry RL, Cripps AW, Clancy RL.(1998).** Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptoms and airway hyperresponsiveness in childhood. *Am J Respir Crit Care Med*.158:36-41.
- **Gilliland F., Berhane K., McConnell R., Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, Avol E, Peters JM.(2000).** Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax.*; 55:271-276.
- **Gilliland F.D., Li YF., Peters J.M. (2001).** Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*; 163:429-436.

- **GINA (Global Initiative for Asthma). (2004).** Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institute of Health, Heart, Lung and Blood. Updated October.
- **Gold D.R., Rotnitzky A., Damokosh A.I., Ware JH, Speizer FE, Ferris BG Jr, Dockery DW.(1993).** Race and gender differences in respiratory illness prevalence and their relationship to environmental exposures in children 7 to 14 years of age. *Am Rev Respir Dis.*; 148:10-18.
- **Gordon J.R., Burd P.R., Galli S.J. (1990).**Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *ImunolToday* ; 11 : 458-64.
- **Guilloud-Bataille M, Bouzigon E, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Gormand F, Hochez J, Just J, Lemainque A, Le Moual N, Matran R, Neukirch F, Oryszczyn MP, Paty E, Pin I, Vervloet D, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F, Dizier MH.(2007).** Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Hum Genet.*
- **Hamouda S., Scheinmann P., de Blic J. (2006).** Diagnostic et fréquence de la rhinite allergique chez l'enfant asthmatique. *Rev Fr AllergolImmunol Clin*;46:584-7.
- **He J.Q., Chan-Yeung M., Becker A.B., Dimich-Ward H., Ferguson A.C., Manfreda J., Watson WT, Sandford AJ.(2003).** Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun*;4:385-9.
- **Hartl D.L. (1994).** Génétique des populations. Médecine-Sciences, Flammarion; 576.58.
- **Hepper P.G., Shannon E.A., Dornan J.C. (1997).**Sex differences in fetal mouth movements. *350:1820.*
- **Hibbert M., Lannigan A., Raven J., Landau L, Phelan P.(1995).** Gender differences in lung growth. *PediatrPulmonol.* 19:129-134.
- **Hoffjan S., Nicolae D., Ober C. (2003).**Association studies for asthma and atopic diseases: a comprehensive review of the literature. *Respir Res.*4, 14.
- **Hoffjan S., Nicolae D., OstrovnyayaL., Roberg K., Evans M., Mirel DB, Steiner L, Walker K, Shult P, Gangnon RE, Gern JE, Martinez FD, Lemanske RF, Ober C.(2005).** Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life. *Am J Hum Genet.* 76, 696-704.
- **Huang S.L., Shiao G., Chou P. (1999).** Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *ClinExp Allergy.*29:323-329.
- **ISAAC: The international study of asthma and allergies in childhood steering committee. (1998).** Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema.
- **Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., Ferdousi H.A., Halken S., Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; (The PAT investigator group). (2007).**Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*; 62:943-8.
- **Janeway, Murphy, Travers, Walport. (2009).**Immunobiologie. ISBN : 918-2-8041-0793-2.

- **Johnson C.C., Peterson E.L., Ownby D.R. (1998).** Gender differences in total and allergen-specific immuno-globulin E (IgE) concentrations in a population-based cohort from birth to age four years. *Am J Epidemiol.* 147:1145-1152.
- **Kang H.S., Blink S.E., Chin R.K., Lee Y., Kim O., Weinstock J., Waldschmidt T, Conrad D, Chen B, Solway J, Sperling AI, Fu YX. (2003).** Lymphotoxin is required for maintaining physiological levels of serum IgE that minimizes Th1-mediated airway inflammation. *J Exp Med*; 198:1643–52.
- **Klennert M.D., Nelson H.S., Price M.R., Adinoff A.D., Leung D.Y., Mrazek D.A. (2001).** Onset and persistence of childhood asthma: Predictors from infancy. *Pediatrics.*; 108:E69.
- **LabbéA. (2008).** Indicateurs prédictifs dans l'asthme de l'enfant. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 48 ;539–542
- **Laboratoire Kanehisa. (2009).** Asthma 05310.
- **Lang C., Magdalini K, Stéphanie C. Z. (2010).** Pathogenèse de la dermatite atopique *Rev Med Suisse*;6:860-865.
- **Laprise C., Boulet L.P. (1996).** Airway responsiveness and atopy in families of patients with asthma. *Clin Invest Med*, 19: 461-469.
- **Larsson L. (1994).** Incidence of asthma in Swedish teenagers: Relation to sex and smoking habits. *Thorax*; 50:260-264.
- **Lau S., Nickel R., Niggemann B., Grüber C., Sommerfeld C., Illi S., Kulig M, Forster J, Wahn U, Groeger M, Zepp F, Kamin W, Bieber I, Tacke U, Wahn V, Bauer CP, Bergmann R, von Mutius E; MAS Group.(2002).** The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Pediatr Respir Rev*;3:265–72.
- **Li YF, Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Rappaport EB, Peters JM.(2000).** Effects of in utero and environmental tobacco smoke exposure on lung function in boys and girls with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 162:2097-2104.
- **Litonjua AA, Carey VJ, Surge HA, Weiss ST. (1998).** Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*;158:176-81.
- **Lopez A.F., Sanderson C.J., Gamble J.R., Campbell H.D., Young I.G., Vadas M.A. (1988).** Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med*; 167: 219-24.
- **Leynadier M. (1998).** Rhinite allergique et pathologies associées. *Revue française d'allergologie.* 38 (5 bis), 511-515.
- **Magnusson C.G. (1986).** Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol*; 78:898-904.
- **Marinho S., Simpson A., Söderström L., Woodcock A., Ahlstedt S., Custovic A. (2007 1).** Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: a population-based birth cohort study. *Allergy*;62(12):1379–86.

- **Marinho S., Simpson A., Lowe L., Kissen P., Murray C., Custovic A. (2007₂).** Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy*;62:385–93.
- **Marsh D.G., Meyers D., Bias W. (1981).** The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med*, 305: 1551-1559.
- **Marthan R. (1999).** Polymorphisme des récepteurs β 2-adrénérgiques. *Lettre du Pneumologue*: 12–6.
- **Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg O., Halonen M., Morgan W.J. (1995).** Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*; 332:133–8.
- **Martinez F.D. (2001).** The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respir Res*; 2:129-32.
- **Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program.(2004).** Global burden of asthma. *Global Initiative for Asthma (GINA)*.
- **Molkhou P. (2003).** La « marche atopique » ou le devenir d'un allergique. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 16 ; 359–364.
- **Molkhou P.(2004₁).** Épidémiologie de l'allergie alimentaire *Journal de pédiatrie et de puériculture* 17;249–253.
- **Molkhou P. (2004₂).** Atopie maternelle et sensibilisation précoce. Rôle du lait maternel, *Journal de pédiatrie et de puériculture* 17; 267–272.
- **Montgomery S.J (1988).** Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. Dans *Allergy: principes and practice*, sous la direction de **Middleton E., Reed CE., Ellis EF., Adkinson N.F., Yunginger J.W., Mosby.**
- **Myers T.R. (2000).** Pediatric asthma epidemiology: Incidence, morbidity, and mortality. *Respir Care Clin N Am*.6:1-14.
- **Nishiyama C., Akizawa Y., Nishiyama M., Tokura T., Kawada H., Mitsuishi K., Hasegawa M, Ito T, Nakano N, Okamoto A, Takagi A, Yagita H, Okumura K, Ogawa H. (2004).** Polymorphisms in the Fc epsilon RI beta promoter region affecting transcription activity: a possible promoter-dependent mechanism for association between Fc epsilon RI beta and atopy. *J Immunol*;173:6458–64.
- **Njock R, Edy E, Béquignon A, Belloso A, Chatizel B, Jung C, Babin E. (2010).** Calendrier pollinique et rhinite allergique à Caen (14). *Revue française d'allergologie* 50.44–50.
- **Noble V., Murray M., Webb M.S., Alexander J., Swarbrick A.S., Milner A.D. (1997).** Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*; 76:315–9.
- **Ouhna K. (2001).** Analyse généalogique de familles apparentées à un ou plusieurs asthmatiques dans la population du Saguenay. Université du Québec à Chicoutimi. 1-86.
- **OMS: World Health Organization Regional Office for Europe. (2002).** European Agency. Children's health and environment: A review of evidence. No 29 Environmental issue Environmental issue report No 29. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities, ort
- **OMS: World Health Organization. (2006).** Asthma. Fact sheet N°307. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>.

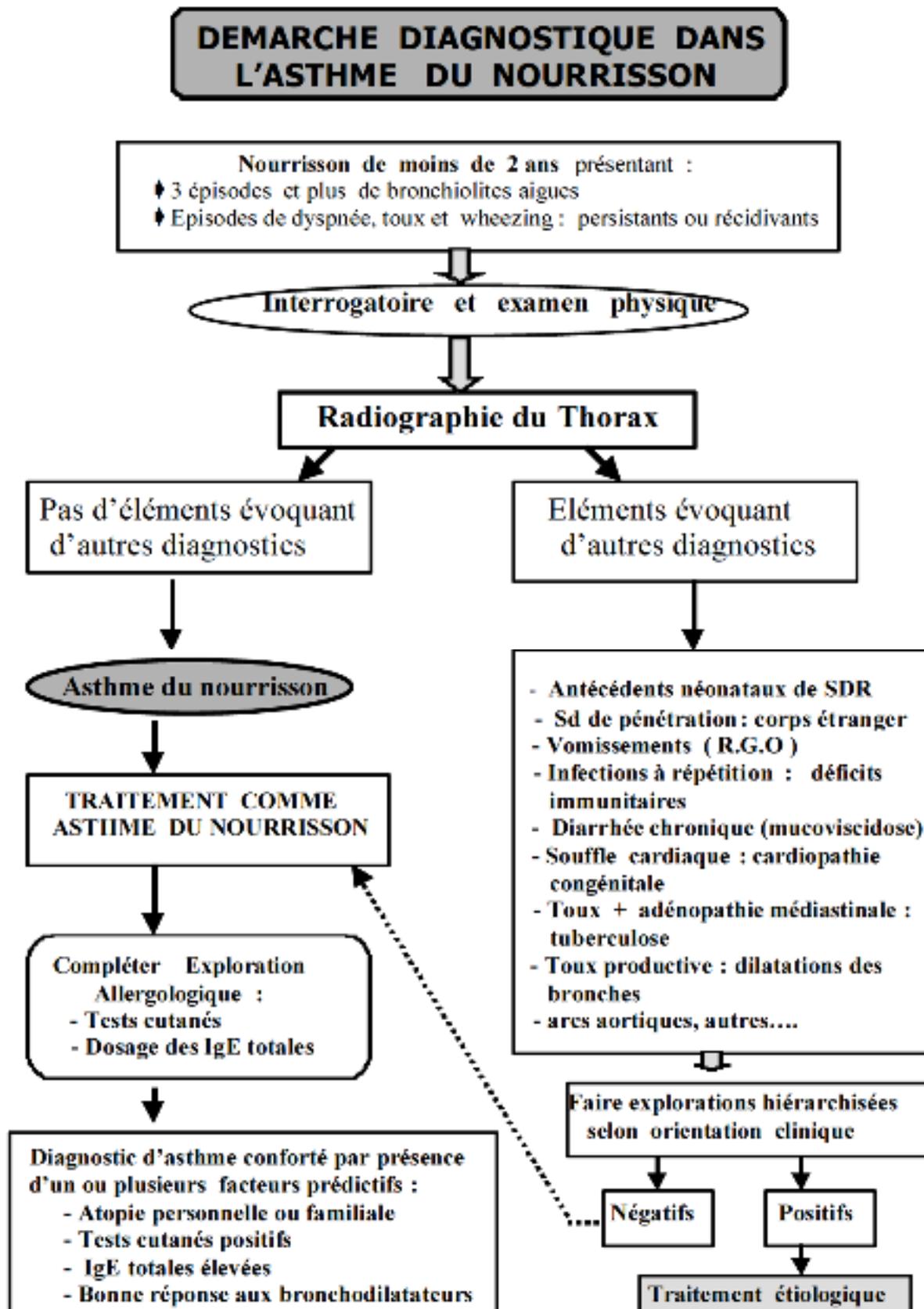
- **Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith F.J., O'Regan G.M., Watson R.M., Cecil J.E., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Sergeant A., Munro C.S., El Houate B., McElreavey K., Halkjaer L.B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., McLean W.H. (2006).** Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*; 38:44-6.
- **Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J.(1992).** Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *EurRespirJ*; 5:921-929.
- **Pham-Thi N. (2006).** L'asthme est-il déjà « en marche » avant l'atopie ?. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 46 ; 95–98.
- **Pham Thi N., Scheinmann P., Karila C., et al. (2011).** Syndrome dermorespiratoire: un phénotype sévère. *Rev Fr Allergol*;51:323–8.
- **Pin I. (2004).** Asthme du nourrisson et de l'enfant (226b). *Supplément des Archives de Pédiatrie : 2002. Vol 9(suppl 3) : p337-421. «Asthme de l'enfant ».*
- **Platts-Mills T.A.E., Vaughan J., Squillace S., Woodfolk J., Sporik R.(2001).** Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*;357: 752–6.
- **Ploin D.P., Foucaud J.P., Lemaire B., Chevallier J., Langue F.R., Chapuis J., Bloch J., de Blic J.P. (2002).** Domergues, et pour le Groupe de pédiatrie générale. Antécédent de bronchiolite précoce et asthme du grand enfant : étude cas-témoins chez des asthmatiques de 4 à 12 ans *Archives de Pédiatrie* 9;1025–1030.
- **Postma D.S., Koppelman G.H., Meyers D.A. (2000).** The genetics of atopy and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 162, S118-S123.
- **Prescott S.L., Macaubas C., Holt B.J., Smallacombe T.B., Loh R., Sly P.D., Holt P.G.(1998).** Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol*; 60:4730–7.
- **Puddu M.,Tafforeau J. (2003).** L'Asthme et la Pollution de l'air : Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique Service d'Epidémiologie, Bruxelles (Belgique) Institut Scientifique de la Santé Publique, IPH/EPI Reports Nr. 2003 012 ; N° de dépôt: D/2003/2505/23.
- **Reijonen T.M., Kotaniemi-Syrjanen A., Korhonen K., Korppi M. (2000).** Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*; 106:1406–12.
- **Riilz R.G. Kemeny D.M. Price JF. (1992).** Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *ClinExp Allergy*; 22:762-6.
- **Romieu I., Trenga C. (2001).** Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev.* 23, 268-287.
- **Ronchetti R., Macri F., Ciofetta G., Indinnimeo L., Cutrera R, Bonci E, Antognoni G, Martinez FD. (1990).** Increased serum IgE and increased prevalence of eosinophilia in 9-year-old children of smoking parents. *J Allergy Clin Immunol.* 86: 400-407.

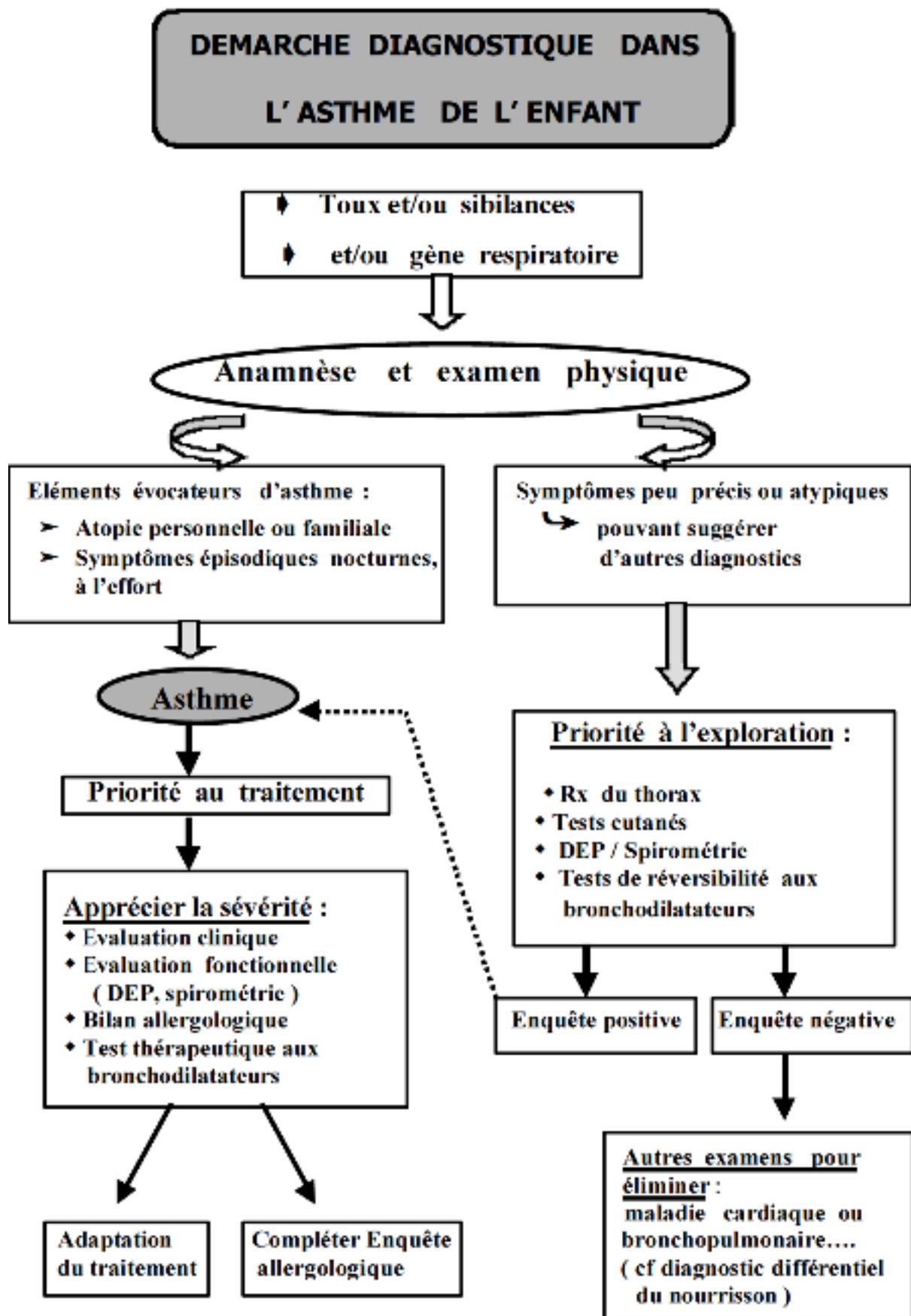
- **Rorke S., Holgate S.T. (2004).**Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 436–444.
- **Salob S.P., Lavery A., Atherton D.J. (1993).** Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis. *Pediatrics*; 91:13–6.
- **Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R., O'Regan G.M., Clayton T.H., Watson R.M., Carrick T., Evans A.T., Liao H., Zhao Y., Campbell L.E., Schmuth M., Gruber R., Janecke A.R., Elias P.M., van Steensel M.A., Nagtzaam je., van Geel M., Steijlen P.M., Munro C.S., Bradley D.G., Palmer C.N., Smith F.J., McLean W.H., Irvine A.D. (2007).**Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*; 39:650-4.
- **Schaubel D., Johansen H., Dutta M., Desmeules M, Becker A, Mao Y.(1996).**Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *IAsthma*.33:255-264.
- **Scheinmann P.N., Pham Thi C., Karila J., de Blic.(2012).** Marche allergique chez l'enfant, de la rhinite l'asthme : prise en charge, place de la désensibilisation. *Archives de pédiatrie* 19 330–334.
- **Scheinmann P.N, de Blic J. (2007).** Allergologie Pédiatrique. Paris: Médecine- Sciences Flammarion.
- **Schwartz M. (1952).** Heredity in bronchial asthma. *Acta Allergol*, 5: 212-218.
- **Sears M.R., Burrows B., Flannery E.M., Herbison GP, Holdaway MD.(1993).**Atopy in childhood I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *ClinExp Allergy*.23:941-948.
- **Shaw R.J., Walsh G.M., Cromwell O., Moqbel R., Spry C.J., Kay A.B. (1985).** Activated human eosinophils generate SRS-A leukotrienes following IgG-dependent stimulation. *Nature* ; 316 : 150-2.
- **Sherrill D.L., Martinez F.D., Lebowitz M.D., Holdaway M.D., Flannery E.M., Herbison G.P., Stanton W.R., Silva P.A., Sears M.R.(1992).**Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *Am Rev RespirDis*; 145:1136-1141.
- **Sherrill D.L., Stein R., Halonen M., Holberg C.J., Wright A., Martinez F.D. (1999).**Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy ClinImmunol*; 104:28–36.
- **Shiina T., Inoko H., Kulski J.K. (2004).**An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: *Tissue Antigens*;64(6):631–49.
- **Shirakawa T., Li A., Dubowitz M., Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WO, Hopkin JM.(1994).**Association between atopy and variants of the β subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet*;7:125–30.
- **SIDRIA: Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment. (1997).** Asthma and respiratory symptoms in 6-7 yr old Italian children: Gender, latitude, urbanization and socioeconomic factors. *EurRespir J*.10:1780-1786.
- **Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. (2000).** Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7. *Am J RespirCrit Care Med*; 161:1501–7.

- **Siroux V., Pin I., Oryszczyn M.P., Le Moual N., Kauffmann F. (2000).** Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J.* 15, 470-477.
- **Stein R.T., Sherril D., Morgan W.J., Holberg C.J., Halonen M., Taussig L.M., Wright AL, Martinez FD.(1999).** Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 yr. *Lancet*; 354:541–5.
- **Stoddard J.J., Miller T. (1995).** Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. *Am J Epidemiol*; 141:96-102.
- **Strachan D.P. (1989).** Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J*;299:1259–60.
- **Strachan D.P., Butland B.K., Anderson H.R. (1996).** Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ*.312:1195-1199.
- **Strachan D., Sibbald B., Weiland S., Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Robertson C, Shah J, Stewart A, von Mutius E, Williams H. (1997).** Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*;8:161-76.
- **Strachan D.P., Cook D.G. (1998).** Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case-control studies. *Thorax*; 53:204-212.
- **Sunyer J., Anto J.M., Kogevinas M., et al. (1997).** for the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. Risk factors for asthma in young adults. *Eur Respir J.*10:2490-2494.
- **Szepfalusi Z., Nentwich I., Gerstmayr M., Jost E., Todoran L., Gratzl R., Herkner K, Urbanek R.(1997).** Prenatal allergen contact with milk proteins. *Clin Exp Allergy*; 2(1):28–35.
- **Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S., Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, Liggett SB, Gelfand EW, Rosenwasser LJ, Richter B, Israel E, Wechsler M, Gabriel S, Altshuler D, Lander E, Drazen J, Weiss ST.(2004).** Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet*;13:1353–9.
- **Takeda K., Kaisho T., Akira S. (2003).** Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*; 21:335-76.
- **Taillé C.** Physiopathologie de l'asthme, Service de Pneumologie A, Centre de Compétence pour les Maladies Pulmonaires Rares, Hôpital Bichat; INSERM U700, université Paris 7 Denis Diderot.
- **Taylor D.R., Hall I.P. (2007).** ADRB2 polymorphisms and beta2 agonists. *Lancet*; 370(9605):2075–6.
- **Tillie-Lebondi I., Iliescu C., Deschildre A. (2004).** physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l'asthme / archives de pédiatrie 11.58s-64s.
- **Trigg C.J., Bennet J.B., Tooley M., Sibbald B., D'Souza M.F., Davies R.J. (1990).** A general practice based survey of bronchial hyperresponsiveness and its relation to symptoms, sex, age, atopy, and smoking. *Thorax*, 45: 866-872.

- **Varraso R., Siroux V., Maccario J., Pin I., Kauffmann F. (2005).** Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 171, 334-339.
- **Venn A., Lewis S., Cooper M., Hill J., Britton J.(1998).** Questionnaire study of effect of sex and age on the prevalence of wheeze and asthma in adolescence. *BMJ.* 316:1945-1946.
- **Venners S.A., Wang X., Chen C, Wang B, Ni J, Jin Y, Yang J, Fang Z, Weiss ST, Xu X.(2001).** Exposure-response relationships between paternal smoking and children's pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med.* 164:973-976.
- **Vercelli D. (2003).** Learning from discrepancies: CD14 polymorphisms, atopy and the endotoxin switch. *Clin Exp Allergy.* 33, 153-155.
- **Vercelli D. (2008).** Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol;* 8(3):169–82.
- **Viegi G., Annesi I.,Matteelli G.(2003).** Epidemiology of asthma. *European Respiratory Monograph.* 23, 1-25.
- **Von Hertzen L, Haahtela T.(2005).** Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy;*60:283–92.
- **Von Mutius E. (2000).** The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol;*105:9-19.
- **Vuitton D.A., Dalphin J.C. (2006).** Hygiène et allergie : les micro-organismes des fermes sont-ils protecteurs ? *Journal de Mycologie Médicale* 16 ; 220–238.
- **Young S, Sherrill DL, Arnott J, Diepeveen D, LeSouëf PN, Landau LI.(2000).** Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr Pulmonol.*29:331-340.
- **Wadonda-Kabondo N. Sterne JA. Golding J. Kennedy CT. Archer CB. Dunmill MG.(2004).** ALSPAC Study Team. Association of parental eczema, hay fever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Arch Dis Child;* 89:917-21.
- **Wan H., Winton H.L., Soeller C., Tovey E.R., Gruenert D.C., Thompson P.J., Stewart GA, Taylor GW, Garrod DR, Cannell MB, Robinson C.(1999).** Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest;* 104:123–33.
- **Wang X., Wypij D., Gold D.R., Speizer FE, Ware JH, Ferris BG Jr, Dockery DW.(1994).** A longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6-18 years. *Am J Respir Crit Care Med.*149:1420-1425.
- **Wang T.N., Ko Y.C., Wang T.H., Cheng L.S., Lin Y.C. (2000).** Segregation analysis of asthma: recessive major gene component for asthma in relation to history of atopic diseases. *Am J Med Genet,* 93: 373-380.
- **Warner J.A., Jones C.A., Jones A.C., et al. (1997).** Immune responses during pregnancy in the development of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol,* 8. p. 5–10 David Hide Memorial Symposium (Suppl. 10).
- **Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A.(1990).** Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics;* 85:505-511.

- **Williams L.K., Ownby D.R., Maliarik M.J., Johnson C.C. (2005).** The role of endotoxin and its receptors in allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Mar; 94(3):323-32. Review.
- **William W., Busse M.D. (2005).** Perspectives on the past decade of asthma genetics, *J Allergy Clin Immunol*; 116:274-8.
- **Wills Karp M., Ewart S.L. (2004).** Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. *Nat Rev Genet.* 5, 376-387.





Annexe

Annexe 2. Le questionnaire

Questionnaire

Le numéro du patient :.....

la date :.....

I. Information personnelle :

Nom :..... Prénom :..... Date de naissance :.....

Age :..... Sexe :..... Naissance prématurée :.....

Date de la consultation :..... Vaccination :..... Prématurité :.....

Le nom du docteur chez qui il est suivi :.....

Classe dans la fratrie :..... Consanguinité des parents :..... Degré :.....

II. Antécédents

➤ Antécédents médicaux :

Allergie alimentaire :..... Age :.....

Maladie pulmonaire :..... Age :.....

Dermatite atopique :..... Age :.....

Rhinite :..... Age :.....

Conjonctivite :..... Age :.....

Allergie médicale :..... Age :.....

Autre allergies :..... Age :.....

➤ Antécédents familiaux :

- Fratries

	Asthme	Rhinite	Conjonctivite	Dermatite atopique	All. au médicament	All. aux aliments
Nombre de frères.....						
Nombre de sœurs.....						

Annexe

- Famille paternelle

	Asthme	Rhinite	Conjonctivite	Dermatite atopique	All. au médicament	All. aux aliments
Père						
G-père						
G-mère						
Tantes						
Oncles						
Cousins						

- Famille maternelle

	Asthme	Rhinite	Conjonctivite	Dermatite atopique	All. au médicament	All. aux aliments
Mère						
G-père						
G-mère						
Tantes						
Oncles						
Cousins						

III. Prick-test :

Acarien D. Pter

Acarien D. Far

Pollens G 5

Blattes

Alternaria

Cyprès

Olivier

Témoin négatif

Témoin positif

Note :

.....

.....

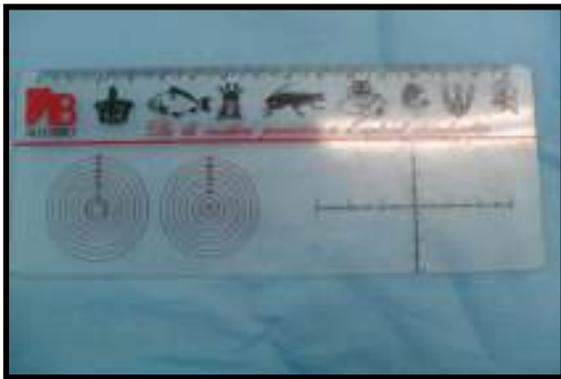
.....

Annexe

Annexe 3. Matériel de prick-test



Matériel non biologique du prick-test



Règle de mesure de la papule et de l'érythème



Aiguilles stériles

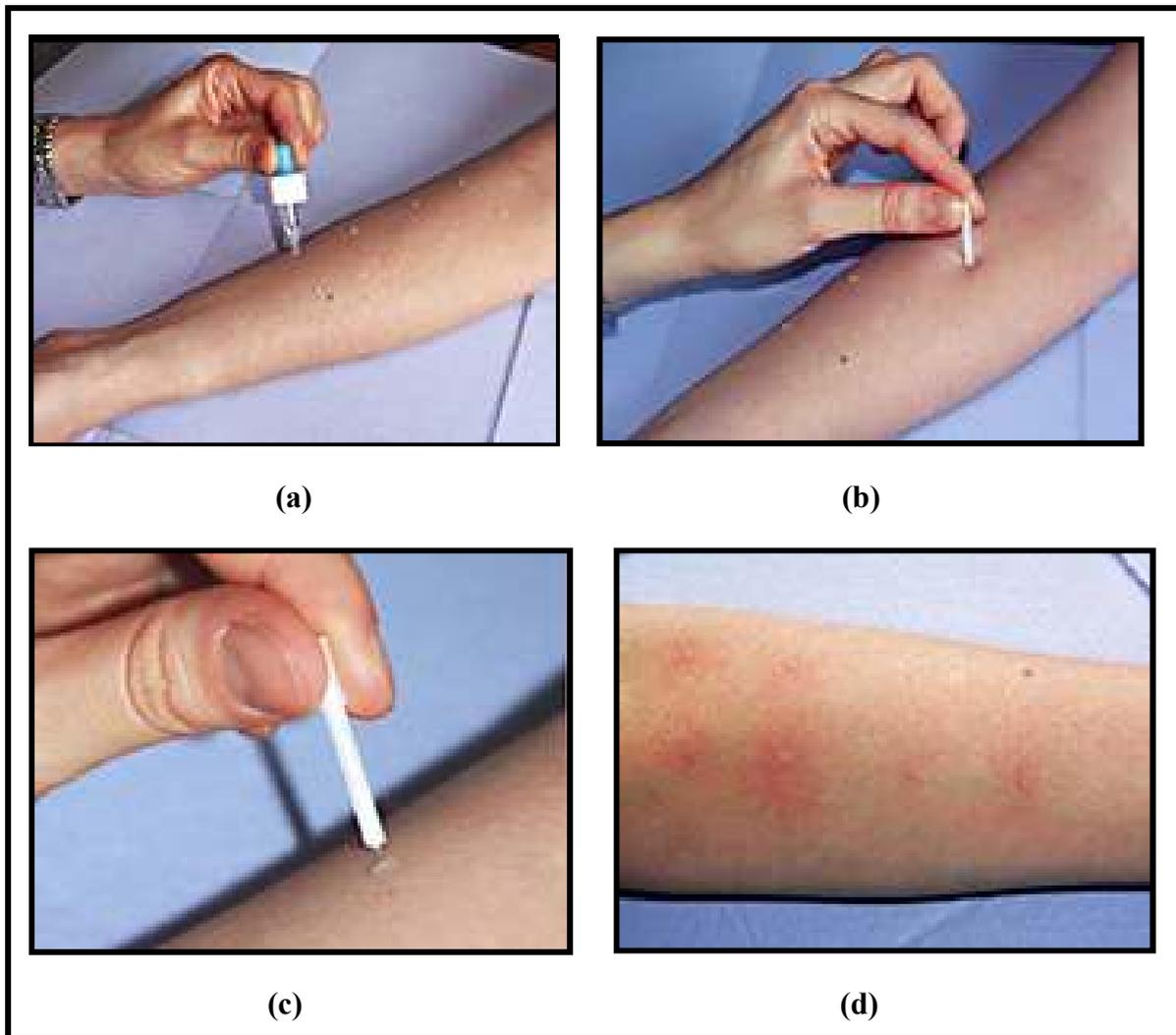


Extraits allergéniques

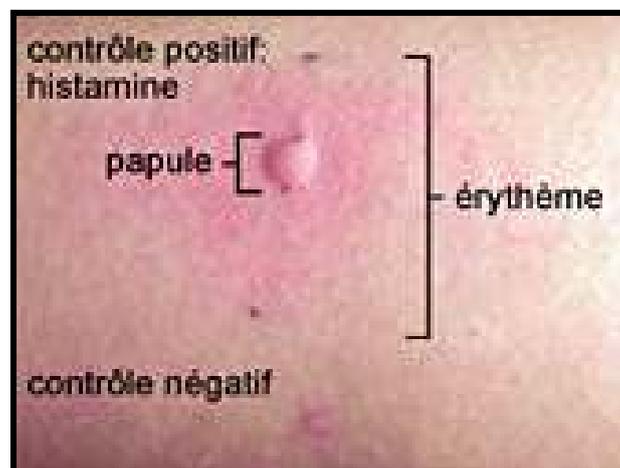


Peau intérieure du bras

Annexe 4 : Les étapes du prick-test



Les figures (a,b,c,d) : Etapes du prick-test



La forme de la papule et l'érythème avec le contrôle positif et négatif

Annexe

Annexe 5 : Distribution selon la saison de naissance

Category	Frequency table: Saison			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Hiver	27	27	25,23364	25,2336
Printemps	33	60	30,84112	56,0748
Ete	32	92	29,90654	85,9813
Automne	15	107	14,01869	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Test du χ^2 :

Saison			
	Observed N	Expected N	Residual
Hiver	27	26,8	0,3
Printemps	33	26,8	6,3
Eté	32	26,8	5,3
Automne	15	26,8	-11,8
Total	107		

Test Statistics	
Chi-Square	7,654
df	3
Asymp. Sig.	0,054

Annexe 6 : Rangs de naissance

Category	Frequency table: Class			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
1	48	48	44,85981	44,8598
2	33	81	30,84112	75,7009
3	20	101	18,69159	94,3925
4	4	105	3,73832	98,1308
5	1	106	0,93458	99,0654
Missing	1	107	0,93458	100,0000

Annexe

Annexe 7 : Pourcentage des garçons et des filles dans les différentes classes d'âge

Summary Table for all Multiple Response Items Totals/percentages based on number of respondents Multiple identical responses were ignored				
	N=107 Cl âges	Sexe Garçons	Sexe Filles	Row Totals
Count	[0-2[ans	5	2	7
Column Percent		7,14%	5,41%	
Count	[2-4[ans	13	4	17
Column Percent		18,57%	10,81%	
Count	[4-6[ans	17	11	28
Column Percent		24,29%	29,73%	
Count	[6-8[ans	10	3	13
Column Percent		14,29%	8,11%	
Count	[8-10[ans	7	10	17
Column Percent		10,00%	27,03%	
Count	[10-12[ans	11	3	14
Column Percent		15,71%	8,11%	
Count	>=12 ans	7	4	11
Column Percent		10,00%	10,81%	
Count	All Grps	70	37	107
Table Percent		65,42%	34,58%	100,00%

Annexe 8 : Age et période de la bronchiolite

Breakdown Table of Descriptive Statistics Smallest N for any variable: : 52								
Sexe	Age (ans) Mean	Age N	Age Std.Dev.	Age Std.Err.	Pér (mois)	Pér N	Pér Std.Dev.	Pér Std.Err.
Garçons	6,815684	70	3,594425	0,429616	6,222222	36	2,652342	0,442057
Filles	7,110346	37	3,626511	0,596195	7,125000	16	3,537890	0,884473
All Grps	6,917577	107	3,591172	0,347172	6,500000	52	2,947249	0,408710

Annexe 9 : Rhinite et bronchiolite :

Summary Frequency Table Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)			
Rhinite	Bronch -	Bronch +	Row Totals
-	16	31	47
+	39	21	60
All Grps	55	52	107

Summary Table: Expected Frequencies Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 10,1111, df=1, p=,001474			
Rhinite	Bronch -	Bronch +	Row Totals
-	24,15888	22,84112	47,0000
+	30,84112	29,15888	60,0000
All Grps	55,00000	52,00000	107,0000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 10,1111, df=1, p=,001474			
Rhinite	Bronch -	Bronch +	Row Totals
-	-8,15888	8,15888	0,000000
+	8,15888	-8,15888	-0,000000
All Grps	0,00000	0,00000	0,000000

Annexe

Annexe 10 : Rhinite et conjonctivite

Summary Frequency Table			
Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)			
Rhinite	Conjonct -	Conjonct +	Row Totals
-	46	1	47
+	43	17	60
All Grps	89	18	107

Summary Table: Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 12,9348, df=1, p=,000323			
Rhinite	Conjonct -	Conjonct +	Row Totals
-	39,09346	7,90654	47,0000
+	49,90654	10,09346	60,0000
All Grps	89,00000	18,00000	107,0000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 12,9348, df=1, p=,000323			
Rhinite	Conjonct -	Conjonct +	Row Totals
-	6,90654	-6,90654	0,000000
+	-6,90654	6,90654	-0,000000
All Grps	0,00000	0,00000	0,000000

Annexe 11 : Prick test et sexe :

Summary Frequency Table			
Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)			
P.test	Sexe Garçons	Sexe Filles	Row Totals
-	16	13	29
+	27	9	36
All Grps	43	22	65

Summary Table: Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 2,82009, df=1, p=,093091			
P.test	Sexe Garçons	Sexe Filles	Row Totals
-	19,18462	9,81538	29,00000
+	23,81538	12,18462	36,00000
All Grps	43,00000	22,00000	65,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 2,82009, df=1, p=,093091			
P.test	Sexe Garçons	Sexe Filles	Row Totals
-	-3,18462	3,18462	0,000000
+	3,18462	-3,18462	-0,000000
All Grps	0,00000	-0,00000	-0,000000

Annexe 12 : Rhinite et prick test :

Summary Frequency Table			
Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)			
Rhinite	Prick_test -	Prick_test +	Row Totals
-	15	10	25
+	14	26	40
All Grps	29	36	65

Summary Table: Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 3,89128, df=1, p=,048537			
Rhinite	Prick_test -	Prick_test +	Row Totals
-	11,15385	13,84615	25,00000
+	17,84615	22,15385	40,00000
All Grps	29,00000	36,00000	65,00000

Annexe

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: 3,89128, df=1, p=,048537

Rhinite	Prick_test -	Prick_test +	Row Totals
-	3,84615	-3,84615	0,00
+	-3,84615	3,84615	0,00
All Grps	0,00000	0,00000	0,00

Annexe 13 : Antécédents mère-F&S

Summary Frequency Table
 Marked cells have counts > 4
 (Marginal summaries are not marked)

Mère	F&S -	F&S +	Row Totals
-	42	11	53
+	15	16	31
All Grps	57	27	84

Summary Table: Expected Frequencies
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: 8,53924, df=1, p=,003476

Mère	F&S -	F&S +	Row Totals
-	35,96429	17,03571	53,00000
+	21,03571	9,96429	31,00000
All Grps	57,00000	27,00000	84,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: 8,53924, df=1, p=,003476

Mère	F&S -	F&S +	Row Totals
-	6,03571	-6,03571	0,000000
+	-6,03571	6,03571	0,000000
All Grps	0,000000	0,000000	0,000000

Annexe 14 : Antécédents père-F&S

Summary Frequency Table
 Marked cells have counts > 4
 (Marginal summaries are not marked)

Père	F&S -	F&S +	Row Totals
-	44	21	65
+	13	6	19
All Grps	57	27	84

Summary Table: Expected Frequencies
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: ,003580, df=1, p=,952290

Père	F&S -	F&S +	Row Totals
-	44,10714	20,89286	65,00000
+	12,89286	6,10714	19,00000
All Grps	57,00000	27,00000	84,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: ,003580, df=1, p=,952290

Père	F&S -	F&S +	Row Totals
-	-0,107143	0,107143	0,000000
+	0,107143	-0,107143	0,000000
All Grps	0,000000	0,000000	0,000000

Annexe

Annexe 15 : Conjonctivite et antécédents de la mère :

Summary Frequency Table			
Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)			
Conjonct	Ant_mère -	Ant_mère +	Row Totals
-	59	29	88
+	7	11	18
All Grps	66	40	106

Summary Table: Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 5,04216, df=1, p=,024738			
Conjonct	Ant_mère -	Ant_mère +	Row Totals
-	54,79245	33,20755	88,0000
+	11,20755	6,79245	18,0000
All Grps	66,00000	40,00000	106,0000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 5,04216, df=1, p=,024738			
Conjonct	Ant_mère -	Ant_mère +	Row Totals
-	4,20755	-4,20755	0,00
+	-4,20755	4,20755	0,00
All Grps	0,00000	0,00000	0,00

Annexe 16 : Dermate atopique et famille du père :

Summary Frequency Table			
Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)			
DA	Fam_P -	Fam_P +	Row Totals
-	67	25	92
+	6	8	14
All Grps	73	33	106

Summary Table: Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 5,09012, df=1, p=,024063			
DA	Fam_P -	Fam_P +	Row Totals
-	63,35849	28,64151	92,0000
+	9,64151	4,35849	14,0000
All Grps	73,00000	33,00000	106,0000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies			
Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 5,09012, df=1, p=,024063			
DA	Fam_P -	Fam_P +	Row Totals
-	3,64151	-3,64151	0,000000
+	-3,64151	3,64151	0,000000
All Grps	-0,00000	0,00000	0,000000

Annexe 17 : Statistique descriptive

Category	Frequency table: Sexe			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Garçons	70	70	65,42056	65,4206
Filles	37	107	34,57944	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Annexe

Frequency table: DA				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	93	93	86,91589	86,9159
+	14	107	13,08411	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Frequency table: Rhinite				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	47	47	43,92523	43,9252
+	60	107	56,07477	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Frequency table: Conjonct				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	89	89	83,17757	83,1776
+	18	107	16,82243	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Frequency table: Bronch				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	55	55	51,40187	51,4019
+	52	107	48,59813	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Frequency table: Prém				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	103	103	96,26168	96,2617
+	4	107	3,73832	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Frequency table: Prick_test				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	29	29	27,10280	27,1028
+	36	65	33,64486	60,7477
Missing	42	107	39,25234	100,0000

Frequency table: Mère				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	66	66	61,68224	61,6822
1	29	95	27,10280	88,7850
2	9	104	8,41121	97,1963
3	2	106	1,86916	99,0654
Missing	1	107	0,93458	100,0000

Annexe

Frequency table: Père				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	76	76	71,02804	71,0280
1	22	98	20,56075	91,5888
2	7	105	6,54206	98,1308
3	1	106	0,93458	99,0654
Missing	1	107	0,93458	100,0000

Frequency table: F&S				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	57	57	53,27103	53,2710
+	27	84	25,23364	78,5047
Missing	23	107	21,49533	100,0000

Frequency table: Fam_M				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	72	72	67,28972	67,2897
+	34	106	31,77570	99,0654
Missing	1	107	0,93458	100,0000

Frequency table: Fam_P				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	73	73	68,22430	68,2243
+	33	106	30,84112	99,0654
Missing	1	107	0,93458	100,0000

Frequency table: Fum				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	83	83	77,57009	77,5701
+	24	107	22,42991	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Frequency table: Humid				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	85	85	79,43925	79,4393
+	22	107	20,56075	100,0000
Missing	0	107	0,00000	100,0000

Frequency table: Cons				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
-	85	85	79,43925	79,4393
2	13	98	12,14953	91,5888
3	8	106	7,47664	99,0654
Missing	1	107	0,93458	100,0000

Annexe

Annexe 18 : Statistique descriptive (suite)

Frequency table: Acariens D pter			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	28	28	43,07692
-	37	65	56,92308
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Acariens D far			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	30	30	46,15385
-	35	65	53,84615
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Alternaria			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	3	3	4,61538
-	62	65	95,38462
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Pollen 5 G			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	7	7	10,76923
-	58	65	89,23077
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Blattes			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	6	6	9,23077
-	59	65	90,76923
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Cyprés			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	4	4	6,15385
-	61	65	93,84615
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Olivier			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	2	2	3,07692
-	63	65	96,92308
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Médicaments			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	1	1	1,53846
-	64	65	98,46154
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Aliments			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
+	2	2	3,07692
-	63	65	96,92308
Missing	0	65	0,00000

Frequency table: Venin			
Category	Count	Cumulative Count	Percent
-	65	65	100,0000
Missing	0	65	0,0000

Annexe 19 : Statistique descriptive (suite)

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)			
Marked cells have counts > 5 (Marginal summaries are not marked)			
Acariens D pter	Sexe Garçons	Sexe Filles	Row Totals
+	22	6	28
-	21	16	37
All Grps	43	22	65

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)			
Marked cells have counts > 5 (Marginal summaries are not marked)			
Acariens D far	Sexe Garçons	Sexe Filles	Row Totals
+	24	6	30
-	19	16	35
All Grps	43	22	65

Annexe

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)
Marked cells have counts > 5
(Marginal summaries are not marked)

Alternaria	Sexe		Row Totals
	Garçons	Filles	
+	2	1	3
-	41	21	62
All Grps	43	22	65

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)
Marked cells have counts > 5
(Marginal summaries are not marked)

Pollen 5 G	Sexe		Row Totals
	Garçons	Filles	
+	6	1	7
-	37	21	58
All Grps	43	22	65

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)
Marked cells have counts > 5
(Marginal summaries are not marked)

Blattes	Sexe		Row Totals
	Garçons	Filles	
+	5	1	6
-	38	21	59
All Grps	43	22	65

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)
Marked cells have counts > 5
(Marginal summaries are not marked)

Cyprès	Sexe		Row Totals
	Garçons	Filles	
+	3	1	4
-	40	21	61
All Grps	43	22	65

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)
Marked cells have counts > 5
(Marginal summaries are not marked)

Olivier	Sexe		Row Totals
	Garçons	Filles	
+	2	0	2
-	41	22	63
All Grps	43	22	65

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)
Marked cells have counts > 5
(Marginal summaries are not marked)

Médicaments	Sexe		Row Totals
	Garçons	Filles	
+	0	1	1
-	43	21	64
All Grps	43	22	65

Summary Frequency Table (Prick_T.sta)
Marked cells have counts > 5
(Marginal summaries are not marked)

Aliments	Sexe		Row Totals
	Garçons	Filles	
+	2	0	2
-	41	22	63
All Grps	43	22	65