



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Saâd Dahlab, Blida 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Mémoire de fin d'études

en vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Option : Génétique

Thème

**Analyse discriminante et logistique
d'antécédents génétiques et de facteurs
environnementaux chez des enfants
asthmatiques et non asthmatiques**

Présenté par

 AICHI Meriem
 MENAA Mahdia

Soutenu le 15 juillet 2019

Devant le jury

MOHAMED SAID R.	MCB, USDB Blida 1	Président
EDDAIKRA A.	MAB, USDB Blida 1	Examinatrice
BRAHIM ERRAHMANI M.	MCA, USDB Blida 1	Promoteur
TOURI S.	MCA, CHU Hassiba Ben Bouali, Blida	Co-promotrice

Promotion 2018/2019



Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah le Tout Puissant de nous avoir guidé tout au long de notre vie, de nous avoir permis d'achever ce travail et de pouvoir le mettre entre vos mains aujourd'hui.

*Tout d'abord, nous tenions à remercier notre promoteur **Mr BRAHIM ERRAHMANI Mohamed**, qui a eu confiance en nous et qui a mis à notre disposition tous les moyens et les ressources nécessaires à sa réalisation. Nous vous remercions affectueusement pour votre disponibilité et vos précieux conseils.*

Nous remercions par ailleurs vivement les membres du jury de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail.

*Notre sincère gratitude s'adresse à **Mr MOHAMED SAID R.** de nous avoir fait l'honneur de présider la soutenance de notre mémoire tout en lui adressant notre respectueuse considération.*

*Nous tenons à remercier l'examinatrice **Mme EDDAIKRA A.** qui a aimablement accepté de faire partie de notre jury de soutenance. Sincères remerciements.*

*Aussi, nous adressons nos remerciements à notre co-promotrice, **Mme TOURI Souad**, Docent en Pédiatrie au Centre Hospitalo-Universitaire Hassiba BEN BOUALI de Blida et les assistants qui nous ont accueillis aux consultations des malades durant toute la durée de notre stage.*

*Nous tenons à remercier tous les enseignants de Département de Biologie et Physiologie Cellulaire: notre Chef de Département **Mme SAADI Lila**, notre chef d'option **Monsieur MOHAMED SAID Ramdane**, et toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.*



Mille Mercis





Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A ma mère Fatima Zahra, qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles. Tu m'as appris à être patiente dans la vie. « Merci mama »

A mon père Tayeb qui s'est sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis. Que Dieu vous protège.

A mes chers frères : Youcef, Ishak et Abderrahmane et mes adorables sœurs Amina et Naïma dont je suis si fière.

A mon fiancé Mohamed Ali, l'homme qui a toujours su me soutenir, à qui j'adresse tous mes respects à lui et à sa famille.

A mes belles sœurs, mes beaux-frères, mes nièces et mes neveux.

A mon binôme, sœur et meilleure amie Mahdia et à toute sa famille.

A mes très chères amies Amina, Kamilia, Loubna, Sarah, Zineb, Linda, Naoel, Soulef et Fella, pour vos conseils et vos encouragements.

A mes collègues et toute la promotion Génétique 2018/2019 de l'Université Saâd Dahlab de Blida.

Merci enfin à l'ensemble des personnes qui m'ont aidé de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

Meriem



Je dédie ce mémoire

A mon cher père Amar

Mille fois merci papa pour ton amour et tes efforts, pour que je puisse accomplir mon but. Que Dieu te garde.

A ma chère mère Rouabah Yemena

Je ne cesserai de te dire merci pour ta patience et tes sacrifices. Que Dieu te protège.

A mes frères Smaïl et Khaled, merci pour votre aide qui a été précieuse lors du développement de ce travail. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de succès.

A mes chères sœurs Zahia et Imene, je prie Dieu de vous garder pour moi et surtout à ma très chère sœur Fatima Zahra, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A toute ma famille du plus petit au plus grand.

A la personne la plus précieuse à mon cœur, mon amie et mon binôme

Meriem

A mes très chères amies Imene, Fatima Zahra, Amina, Loubna, Zineb, Kamilia, Naouel, Soulef et Hiba. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous souhaite à toutes longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

Mahdia

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Liste des figures

Résumé

Abstract

الملخص

Introduction 1

Chapitre 1 - Partie bibliographique

I	Définition de l'asthme	2
II	Épidémiologie	2
II.1	Prévalence	2
II.2	Mortalité.....	3
II.3	Affections associées à l'asthme	3
II.3.1	Rhinite	3
II.3.2	Conjonctivite	4
II.3.3	Dermatite atopique	4
II.3.4	Allergies	5
III	Physiopathologie	5
III.1	L'inflammation	5
III.2	Remodelage des voies respiratoires	10
III.3	Hyperréactivité bronchique	12
IV	Facteurs contribuant à l'asthme	12
IV.1	L'atopie	12
IV.1.1	Les allergènes	12
IV.2	Les médicaments	13
IV.3	Age, sexe et hormones	13
IV.4	Obésité	14
IV.5	Infections virales et bactériennes	14
IV.6	Facteurs environnementaux	14
IV.6.1	Tabagisme	14
IV.6.2	Pollution	15
IV.6.3	Les facteurs nutritionnels	15
IV.7	Hérédité et facteurs génétiques	15
IV.7.1	Études de l'association générale du génome de l'asthme (GWAS)	15

IV.8	Epigénétique	17
IV.8.1	Modifications de l'ADN	17
IV.8.2	Modifications de l'histone	18
IV.8.3	Les micro-ARN	18

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

I	Matériel	19
I.1	Matériel biologique pour prick-test	19
I.2	Matériel non biologique	19
II	Méthodes	19
II.1	Questionnaires	20
II.2	Le prick test	21
II.3	Les IgE spécifiques	22
II.4	Analyse statistique des données	23

Chapitre 3 : Résultats et discussions

I	Corrélation avec le sexe	25
II	Corrélation avec l'âge	26
III	Groupes et classes de poids	28
IV	Corrélation avec le rang de naissance	28
V	Corrélation avec la saison de naissance	29
VI	Motifs des consultations les plus fréquents	30
VII	Corrélation avec les facteurs environnementaux et les antécédents médicaux, familiaux et allergiques.....	30
VII.1	Groupe et facteurs environnementaux	31
VII.2	Groupe et autres variables	32
VII.3	Antécédents médicaux	32
VII.4	Antécédents familiaux	34
VII.5	Antécédents allergiques	36
VIII	IMC en fonction du sexe	38
IX	Analyse des correspondances multiples (ACM)	40
X	Régression logistique (RL)	42
XI	Analyse des arbres généalogiques	45

Conclusion

Références

Annexes

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
I	Distribution des 2 groupes d'enfants par sexe	25
II	Tests de χ^2 et p des 2 groupes d'enfants	26
III	Distributions des moyennes d'âges des 2 groupes d'enfants	26
IV	Distribution des 2 groupes par classes de poids	28
V	Distribution des 2 groupes d'enfants selon le rang de naissance	28
VI	Distribution de 2 groupes selon la saison de naissance	29
VII	Distribution des facteurs environnementaux pour les 2 groupes d'enfants	31
VIII	Distribution des 2 groupes d'enfants selon différentes variables	32
IX	Distribution des 2 groupes d'enfants selon les antécédents médicaux	33
X	Paramètres liés aux enfants asthmatiques	34
XI	Distribution des 2 groupes d'enfants selon les antécédents familiaux.	35
XII	Distribution des 2 groupes d'enfants selon les antécédents d'allergies	37
XIII	Test de Hosmer-Lemeshow	43
XIV	Variables significatives retenues dans le modèle	44

Liste des abréviations

ACM	Analyse des Correspondances Multiples
ADAM33	A Disintegrin And Metalloproteinase-33
ADN	Acide Désoxyribo Nucléique
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIRMAG	Asthma Insights and Reality Maghreb
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and children
AMP	Adénosine Mono Phosphate
ARG2	Arginase 2
ARN	Acide Ribo Nucléique
AS	Allergie Saisonnière
BHR	Bronchial Hyper Responsiveness
CCL26	Chemokine (C-C motif) ligand 26
CD	Cluster de Différenciation
CHI3L1	Chitinase-3-Like protein 1
CRTH2	Chemoattractant Receptor Homologous Molecule on T2 cells
DA	Dermatite Atopique
DC	Dendritic Cells
DPP10	Di Peptidyl-Peptidase 10
DRN	Détresse Respiratoire Néonatale
EGF	Epidermal Growth Factor
FAP	Facteur d'Activation Plaquettaire
Fcε RI	Fcε receptor I
FeNO	Fractional exhalation of Nitric Oxide
FGF	Fibroblast Growth Factor
GINA	Global Initiative for Asthma
GWAS	Genome Wide Association Study
HHIP	Human Hedgehog Interacting Protein
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRV	Human RhinoVirus
HTA	Hypertension Artérielle
IFN	Interféron
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleukine
ILC	Innate Lymphoid Cells
IMC	Indice de Masse Corporelle
iNOS	inducible Nitric Oxide Synthase
IRAK	IL-1 receptor-associated kinase
IRDES	Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé
JAK	Janus Kinase
KRT5	Cytokeratin 5
LB	Lymphocyte B
LPS	Lipo Poly Saccharides
MAAS	Manchester Asthma and Allergy Study
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
NaCl	Chlorure de Sodium
NF-κB	Nuclear Factor-kappa B
NK	Natural Killer

ORMDL3	ORosoMucoiD-Like 3
PCDH1	ProtoCaDHérine-1
PGD2	ProstaGlandine D2
PGE2	ProstaGlandine E2
PT	Prick-Test
RA	Rhinite Allergique
RL	Régression Logistique
ROS	Reactive Oxygen Species
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
SNP	Single-Nucleotide Polymorphism
SPINK5	Serine Kazal Inhibiteur de Protéase de type 5
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TAHINA	Transition Health Impact in North Africa
TCA	Test Cutanéés Allergologiques
TGF-β	Transforming Growth Factor-beta
Th	T helper
TLR	Toll-Like Receptor
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha
TSLP	Thymic Stromal Lymphopietin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VFI	Influenza Viruses
WHO	World Health Organization

Liste des figures

Figures	Titre	Page
1	Mauvais contrôle de l'asthme (non et partiellement contrôlé) et diagnostic d'asthme sévère retenu par le médecin pour trois pays du Maghreb	3
2	Tracé du profil de prévalence de la dermatite atopique (eczéma), des Sifflements (weeze) et de la rhinite allergique (rhinitis), issu de deux cohortes de nouveaux-nés	5
3	Différents schémas inflammatoires dans les voies respiratoires contribuant à l'inflammation sous-jacente de l'asthme	6
4	Facteurs destructeurs et protecteurs associés à la barrière épithéliale des voies respiratoires	9
5	Etapes principales caractérisant la cascade inflammatoire	10
6	Voies respiratoires normales et remodelées.	11
7	Proposition d'un mécanisme pour expliquer la progression de la marche atopique depuis l'apparition de la dermatite atopique chez l'enfant jusqu'au développement d'un asthme allergique et d'une rhinite allergique	13
8	Aperçu conceptuel de la régulation épigénétique d'expression des gènes dans l'asthme et les allergies.	17
9	Distribution par sexe des enfants des 2 groupes	25
10	Distributions des enfants non asthmatiques par sexe et classes d'âge	27
11	Distributions des enfants asthmatiques par sexe et classes d'âge	27
12	Distribution des 2 groupes d'enfants selon le rang de naissance	29
13	Indice de Masse Corporelle (IMC) en fonction de l'âge des garçons	38
14	Indice de Masse Corporelle (IMC) en fonction de l'âge des filles	39
15	Analyse des Correspondances Multiples (ACM) des antécédents médicaux et familiaux et des facteurs environnementaux	40
16	Analyse des Correspondances Multiples (ACM) des ascendants paternels et maternels.	41
17	Arbre généalogique de la famille d'une fille asthmatique	48
18	Arbre généalogique de la famille d'une fille non asthmatique	49

Résumé

L'asthme est une maladie respiratoire chronique multifactorielle dépendant à la fois de facteurs génétiques, d'éléments liés à l'environnement et de facteurs comportementaux. Par une approche statistique discriminante et logistique, ce travail a eu pour objectif, à partir de deux groupes d'enfants (asthmatiques et non asthmatiques) de mettre en évidence les liens remarquables entre les facteurs atopiques, environnementaux et les antécédents génétiques avec le type de groupe auquel appartient l'enfant. Le but de cette approche est la possibilité d'établir un modèle mathématique prédictif. L'étude a été réalisée sur 2 échantillons de 217 patients non asthmatiques et 58 patients asthmatiques. Les analyses ont montré une proportion significativement plus élevée des enfants asthmatiques dans la classe de poids 15-30 kg et dans les bas rangs de naissance (1^{er} et 2^{ème}). Un pourcentage significativement plus élevé de fumeurs a été observé chez les familles d'enfants non asthmatiques, enfants plus touchés par la laryngite. Les enfants asthmatiques, quant à eux, ont présenté, de façon hautement significative, une très forte prédominance de la rhinite et plus d'allergies, dont les allergies saisonnières. Chose à priori paradoxale, il a été noté une plus grande disparité des symptômes dans le groupe des enfants asthmatiques, mise en évidence par les analyses des correspondances multiples (ACM). En effet, ce groupe se présente de façon plus diffuse contrairement aux groupe des autres enfants qui ont présenté une cohérence symptomatique plus grande. Des antécédents familiaux ou de type allergique, significatifs, chez la mère, les oncles paternels, les oncles et les tantes maternelles ont été mis en évidence. La régression logistique pour l'établissement d'un modèle prédictif de l'asthme chez ces enfants n'a malheureusement abouti qu'à un nombre restreint de variables significatives qui sont la rhinite ($p=0.014$), la dermatite atopique ($p=0.044$), les antécédents chez la mère ($p=0.026$) et les antécédents chez l'oncle paternel ($p=0.008$).

Mots clés

Asthme, facteurs environnementaux, facteurs atopiques, antécédents génétiques, analyses des correspondances multiples, régression logistique.

Abstract

Asthma is a multifactorial chronic respiratory disease that depends on genetic, environmental and behavioural factors. Using a discriminating and logistical statistical approach, this work aimed to highlight the remarkable links between atopic factors, starting with two groups of children (asthmatics and non-asthmatics), environmental and genetic history with the type of group to which the child belongs. The purpose of this approach is the possibility of establishing a predictive mathematical model. The study was conducted on 2 samples from 217 non-asthmatic patients and 58 asthmatic patients. The analyses showed a significantly higher proportion of children with asthma in the 15-30 kg weight class and in the low birth ranks (1st and 2nd). A significantly higher percentage of smokers were found in families of children without asthma, children which were more affected by laryngitis. Children with asthma, on the other hand, had a very significant predominance of rhinitis and more allergies, including seasonal allergies. Paradoxically, there was a greater disparity in symptoms among children with asthma, as evidenced by multiple correspondences analyses (MCA). In fact, this group presents itself in a more diffuse way than the group of other children who presented a greater symptomatic coherence. Significant family or allergic histories of mother, paternal uncles, maternal uncles and aunts have been identified. The logistical regression for the development of a predictive model of asthma in these children unfortunately resulted in only a limited number of significant variables, namely rhinitis ($p=0.014$), atopic dermatitis ($p=0.044$), maternal history ($p=0.026$) and paternal uncle history ($p=0.008$).

Keywords

Asthma, environmental factors, atopic factor, genetic history, multiples correspondences analysis, logistic regression.

المخلص

الربو هو مرض تنفسي مزمن متعدد العوامل يعتمد على العوامل الوراثية والعوامل البيئية والعوامل السلوكية. باستخدام نهج إحصائي تمييزي ولوجستي ، يهدف هذا العمل إلى التعرف ، من مجموعتين من الأطفال (المصابين بالربو وغير المصابين بالربو) ، على الصلات الملحوظة بين العوامل التأتبية والبيئية والسوابق الوراثية بنوع المجموعة التي ينتمي إليها الطفل. الغرض من هذا النهج هو إمكانية إنشاء نموذج رياضي تنبؤي. أجريت الدراسة على عينتين من 217 مريضاً غير مصاب بالربو و 58 مريضاً مصاب بالربو. أظهرت التحليلات وجود نسبة أعلى بكثير من الأطفال المصابين بالربو في فئة الوزن 15-30 كلغ وفي صفوف المواليد الأدنى (الأول والثاني). ولوحظ وجود نسبة أعلى بكثير من المدخنين في أسر الأطفال غير المصابين بالربو ، الأطفال الأكثر تأثراً بالتهاب الحنجرة. من ناحية أخرى ، كان لدى الأطفال المصابين بالربو انتشار كبير في التهاب الأنف ومزيج من الحساسية ، بما في ذلك الحساسية الموسمية. ومن المفارقات ، لوحظ وجود تباين أكبر في الأعراض في مجموعة الأطفال المصابين بالربو ، كما يتضح من تحليل المراسلات المتعددة . في الواقع ، تقدم هذه المجموعة نفسها أكثر انتشاراً ، على عكس مجموعة الأطفال الآخرين الذين قدموا تماسكاً أكبر للأعراض. تم التعرف على تاريخ الأسرة أو نوع الحساسية ، الهامة ، عند الأم ، الأعمام ، الأخوال و الخالات. الانحدار اللوجستي لإنشاء نموذج تنبؤي للربو لدى هؤلاء الأطفال للأسف أسفر فقط عن عدد صغير من المتغيرات الهامة التي هي التهاب الأنف ($p = 0.014$) ، التهاب الجلد التأتبي ($p = 0.044$) ، سوابق الأم ($p = 0.026$) وسوابق العم ($p = 0.008$).

كلمات مفتاحية

الربو ، العوامل البيئية ، العامل التأتبي ، السوابق الوراثية ، تحليلات المراسلات المتعددة ، الانحدار اللوجستي.

Introduction

L'asthme est une affection inflammatoire caractérisée par des épisodes de rétrécissement réversible des voies respiratoires dus à la contraction des muscles lisses de la paroi des voies respiratoires. Il s'agit d'une affection courante qui touche en moyenne 7 à 10 % de la population. Bien que l'asthme puisse survenir dans n'importe quel groupe d'âge, il est particulièrement fréquent chez les enfants et les jeunes adultes et constitue probablement la maladie chronique la plus courante dans ces groupes d'âge (Laffont et al., 2018; Weinberger et al., 2017).

Une proportion importante des patients asthmatiques, en particulier les enfants, ont des antécédents sous-jacents d'atopie comme la rhinite allergique, la conjonctivite ou l'eczéma, ainsi que des marqueurs de maladie allergique, comme des tests cutanés positifs et des taux élevés d'immunoglobulines E (IgE) (Weinberger et al., 2017).

Les facteurs potentiels qui peuvent prédisposer une personne à développer de l'asthme sont soit héréditaires, soit acquis. Dans ce travail, l'accent a été mis sur des facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent contribuer au développement de l'asthme.

L'analyse d'un vaste ensemble de ces facteurs s'est appuyée sur une approche statistique discriminante et logistique liée à 2 groupes d'enfants : asthmatiques et non asthmatiques.

Le but a été de rechercher et éventuellement mettre en évidence les croisements de facteurs (atopies, facteurs environnementaux, antécédents génétiques) pouvant discriminer de façon spécifique et significative les 2 groupes précités et donc d'aboutir à un modèle prédictif des profils types.

Chapitre 1 : Partie bibliographique

I. Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire chronique fréquente qui peut être sévère, parfois mortelle, et qui atteint toutes les classes d'âges et toutes les couches de population dans tous les pays.

Il existe des dizaines de définitions de l'asthme et aucune n'est entièrement satisfaisante (Dautzenberg, 2006).

Au cours des 20 dernières années, le GINA (Global Initiative for Asthma) a régulièrement publié des actualisations et des mises à jour, en mettant l'accent sur le caractère hétérogène de l'asthme et de sa prise en charge (Touri, 2018).

La définition de GINA 2016 est pratique et utilisable pour faciliter le diagnostic d'asthme en pratique : l'asthme est une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes avec des symptômes respiratoires tels que sifflements, essoufflement, oppression thoracique et toux variables dans le temps et en intensité et qui sont associés à une limitation variable des débits expiratoires (GINA, 2018).

En fonction des caractères cliniques, fonctionnels, évolutifs ou biologiques, différents phénotypes d'asthme sont définis : allergique (atopique) / non allergique (non atopique), début précoce / tardif, inflammation à éosinophiles / à neutrophiles (GINA, 2015).

Cette maladie multifactorielle fait intervenir de multiples facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux (Bouzigon et al., 2015).

II. Épidémiologie

II.1 Prévalence

La prévalence de l'asthme, ou des symptômes respiratoires liés à l'asthme, est plus élevée chez les enfants (Masoli et al., 2004).

Il existe des disparités sexuelles dans la prévalence et la sévérité de l'asthme, la maladie est en fait plus fréquente chez les jeunes garçons mais cette tendance s'inverse à la puberté suggérant un rôle régulateur des hormones sexuelles (Laffont et al., 2018).

La prévalence de l'asthme varie d'un pays à l'autre, voire d'une région à une autre dans un même pays, et ceci en raison de la diversité ethnique, du sexe, de la situation socioéconomique et des conditions environnementales et du style de vie (Touri, 2018). Elle a largement été étudiée à l'échelle mondiale. On estime qu'environ 235 à 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'asthme, nombre qui pourrait atteindre les 400 millions en 2025 (WHO, 2016).

En France, l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (IRDES) évaluait à 3,5 millions le nombre de personnes touchées par l'asthme, avec environ 1000 décès par an suite à cette pathologie (Alfrite et al., 2008).

En Algérie, l'enquête TAHINA (Transition And Health Impact in North Africa, 2005) a révélé que les maladies respiratoires occupent le 1^{er} motif de consultations et la 1^{ère} place des causes de morbidité. Quant à l'asthme, il occupe le 3^{ème} rang des maladies chroniques après l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète (TAHINA, 2005).

D'après l'étude d'AIRMAG en 2008 (Figure 1), la prévalence de l'asthme en Algérie était de 3,1% chez les adultes et de 4,1% chez les enfants. Le niveau de contrôle de la maladie, quant à lui, était de 24% chez les patients adultes et 31,6% chez les enfants (Nafti et al., 2009).

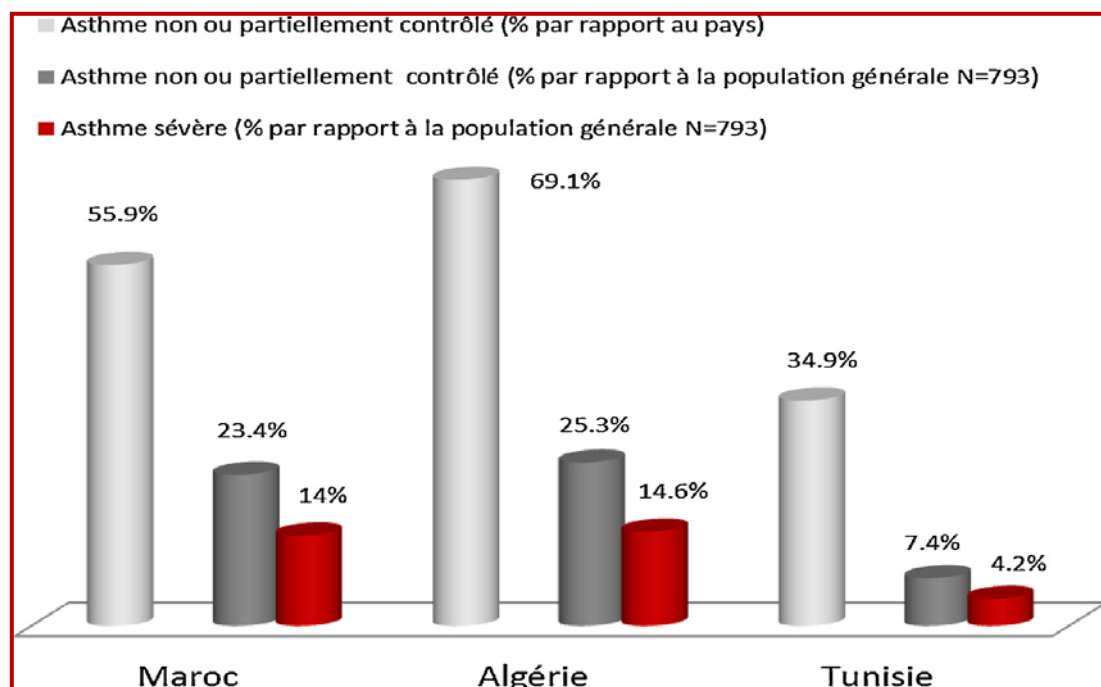


Figure 1 : Mauvais contrôle de l'asthme (non et partiellement contrôlé) et diagnostic d'asthme sévère retenu par le médecin pour trois pays du Maghreb (Jniene et al., 2017)

II.2 Mortalité

Dans le monde, on estime à 250 000 par an le nombre de décès dus à l'asthme.

Les données internationales sur la mortalité associées à l'asthme sont limitées, en raison du peu de pays participants, et sont rarement disponibles pour différentes populations à l'intérieur d'un même pays (GINA, 2011).

II.3 Affections associées à l'asthme

II.3.1 Rhinite

La rhinite allergique (RA, Figure 2) est un trouble inflammatoire de la muqueuse nasale induit par une exposition à un allergène, provoquant une inflammation médiée par les IgE (Varshney J et Varshney H, 2015).

La RA et l'asthme sont deux manifestations de la même affection en deux régions distinctes des voies aériennes (Lin et al., 2018).

L'incidence de la RA a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies, en particulier dans les pays occidentaux. L'épidémiologie et le suivi des patients confirment le lien étroit qui existe entre l'asthme et la RA.

Le risque d'asthme est augmenté chez les individus atteints de RA et inversement : 40% des patients atteints de RA ont un asthme et 80% des patients atteints d'asthme ont une rhinite (Dutau et Lavaud, 2018).

II.3.2 Conjonctivite

La conjonctivite est une atteinte inflammatoire et infectieuse de la conjonctive qui peut être due à des germes simples : virus, bactéries et champignons (Goetz et Ghedira, 2012).

La conjonctivite allergique est un symptôme fréquent que l'on rencontre majoritairement accompagnant une rhinite et/ou un asthme allergique (Galeraa et Demolyb, 2012).

Cette maladie fait partie des symptômes de la RA puisqu'elle est présente chez plus de 50% des patients atteints de RA (Dutau et Lavaud, 2018).

II.3.3 Dermatite atopique

La dermatite atopique (DA, Figure 2) est une maladie complexe, qui possède des liens étroits avec deux autres affections, l'asthme allergique et la rhino-conjonctivite allergique. Le facteur commun entre ces trois maladies, que l'on appelle le terrain atopique, est une prédisposition à produire des anticorps de classe IgE dirigés contre des antigènes présents dans l'environnement quotidien. Ainsi, un enfant présentant une dermatite atopique (eczéma de la petite enfance) a plus de risques qu'un autre enfant de présenter ultérieurement un asthme et une rhino-conjonctivite allergiques (Simpson et al., 2012).

La DA est une maladie inflammatoire chronique affectant la peau et caractérisée par un prurit intense. Elle atteint essentiellement les enfants : dans près de 90% des cas, la maladie débute pendant l'enfance, au cours des cinq premières années de vie (Figure 2) (Cabou, 2016).

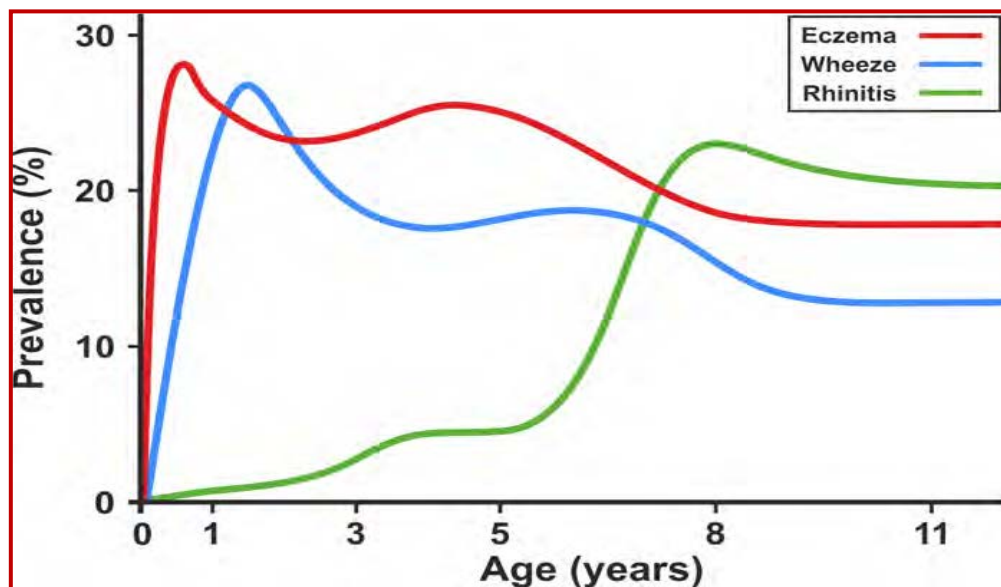


Figure 2 : Tracé du profil de prévalence de la dermatite atopique (*eczéma*), des sifflements (*weeze*) et de la rhinite allergique (*rhinitis*), issu de deux cohortes de nouveaux-nés : la cohorte *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) et la cohorte *Manchester Asthma and Allergy Study* (MAAS) portant sur 9081 enfants au total (Belgrave et al., 2015)

II.3.4 Allergies

L'asthme et l'allergie alimentaire, affections de plus en plus fréquentes, sont étroitement intriqués (Elmghari et al., 2015). La prévalence de l'asthme avec l'allergie alimentaire se situe vers 2% tous âges confondus et vers 10% chez les enfants (Vervloet et al., 2007). De plus, l'asthme peut être associé à/et aggravé par une allergie médicamenteuse (Sanfiorenzo et Pipet, 2011).

III. Physiopathologie

L'asthme est une maladie inflammatoire complexe caractérisée par une inflammation, le remodelage des voies respiratoires et l'hyperréactivité bronchique (Tsicopoulos et al., 2013).

III.1. L'inflammation

La composante inflammatoire de l'asthme débute par une agression provenant d'un élément extrinsèque. Dans la plupart des cas, le facteur déclenchant est un allergène, une substance pouvant provoquer des symptômes allergiques (Dutau, 2006).

Les cellules dendritiques (DC) vont reconnaître les allergènes et migrer vers les ganglions lymphatiques, où ils présentent des antigènes aux cellules T CD4 naïves et induisent leur différenciation en divers types de cellules T helper (Th) (Ex., Th1, Th2, Th17) (Mishra et al., 2018).

Dans le cas de l'asthme allergique, une prédominance des cellules Th2 est associée à la pathogenèse et à la progression de la maladie (Ederle et al., 2018). Les personnes souffrant d'asthme

sévère (non atopique) semblent souffrir d'une inflammation neutrophile (Figure 3), avec une obstruction moins réversible des voies respiratoires et le passage aux profils cytokines Th1 et Th17.

Dans le cas d'une prédominance de neutrophiles, les patients présentant ce phénotype sont moins susceptibles de répondre aux corticostéroïdes. Ils pourraient répondre aux anticorps qui bloquent le TNF- α , IL-17, IL-23. Les cellules lymphoïdes innées du groupe 1 et 3 sont prédominantes dans la maladie de Th2-faible. Ces cellules produisent l'IFN- γ , l'IL-17 et l'IL-22.

Une inflammation Th2 élevée suggère des phénotypes éosinophiles et les patients sont plus susceptibles de répondre aux corticostéroïdes. Une multitude de cellules inflammatoires et de cytokines sont impliquées, mais le ciblage des cytokines spécifiques de type 2 s'est avéré être une stratégie efficace, notamment les antagonistes des IgE, IL-5, IL-13 et CRTH2, IFN- γ , ILC1, ILC2, ILC3, NK, PGD2 prostaglandine D2, ROS (Tabatabaian et al., 2017; Trindade et al., 2018).

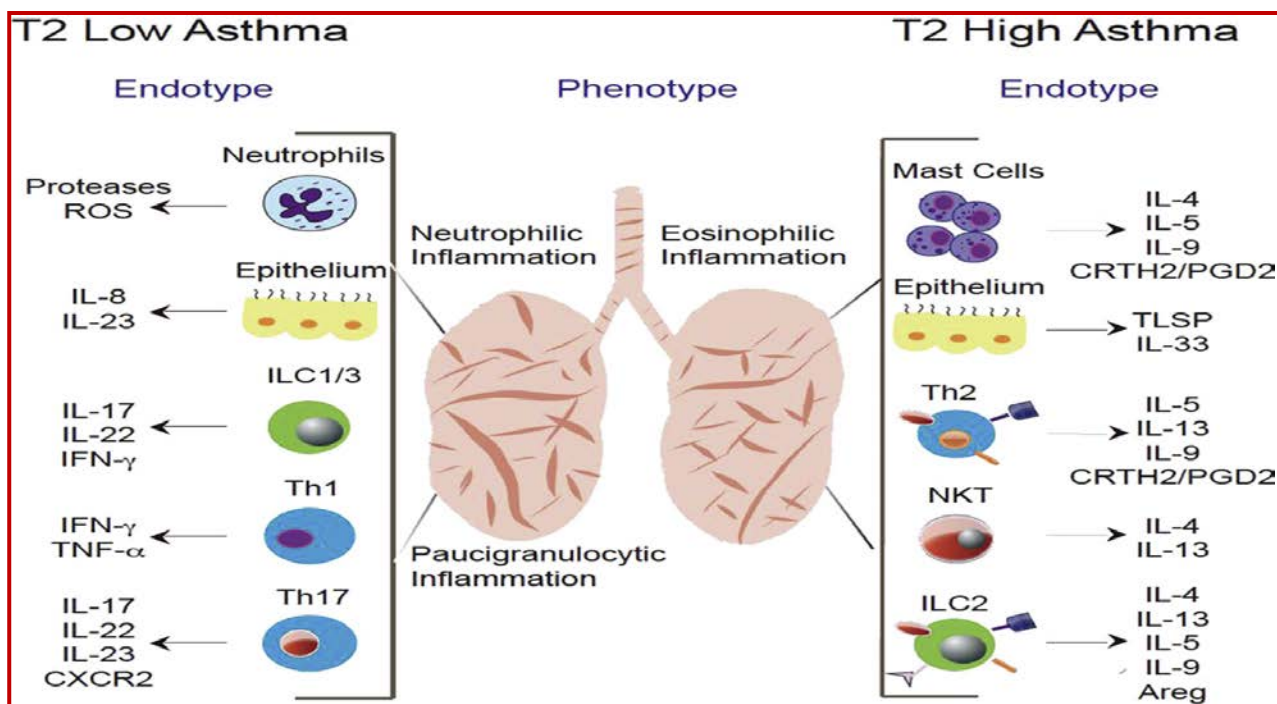


Figure 3 : Différents schémas inflammatoires dans les voies respiratoires contribuant à l'inflammation sous-jacente de l'asthme (Tabatabaian et al., 2017) .

➤ **Phase de sensibilisation**

La réaction allergique doit débiter par une phase de sensibilisation, c'est-à-dire un premier contact avec l'allergène, ce qui activera les mastocytes en cas de rencontre ultérieure avec celui-ci (Abbas et al., 2013).

- Lors de ce premier contact, la présentation de l'allergène par les cellules dendritiques favoriserait une différenciation des lymphocytes T naïfs vers la voie Th2 (Abbas et al., 2013).

- Les cellules Th2 produisent des cytokines telles que l'interleukine IL-4 et l'IL-13 et des chimiokines amplifiant la réponse Th2 et entraînant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes (Abbas et al., 2013).
- Les lymphocytes B produisent des immunoglobulines (Ig) E, anticorps caractéristiques des réactions allergiques (Kindt et al., 2007; Janeway et al., 2009).

➤ **Activation des mastocytes et des basophiles**

La phase de sensibilisation se termine lorsque les IgE se fixent à leurs récepteurs FcεRI présents à la surface des mastocytes et des basophiles (Bach et Chatenoud, 2002). Lorsque ces cellules sont activées, elles expriment à leur surface le ligand CD40 qui permet de lier les lymphocytes B afin de les stimuler à produire davantage d'IgE, amplifiant ainsi la commutation isotypique des anticorps (Janeway et al., 2009).

La réaction allergique survient lors du deuxième contact avec l'allergène. Deux phases distinctes caractérisent la réaction allergique et sont médiées par les granules des mastocytes et des basophiles, la phase immédiate et la phase tardive (Bach et Chatenoud, 2002).

➤ **la phase immédiate**

La phase immédiate se produit dès la première heure d'exposition à l'allergène. Elle est caractérisée par une diminution des débits expiratoires et l'apparition de symptômes de l'asthme tels qu'une dyspnée, une sensation d'oppression, une respiration sifflante, un souffle court et de la toux (Papi et al., 2017). Parmi les conséquences de cette phase, la synthèse et la sécrétion de médiateurs lipidiques et de cytokines (Bach et Chatenoud, 2002).

• **Les médiateurs**

Deux types de médiateurs (primaires et secondaires) sont libérés par les mastocytes et les basophiles.

- **Les médiateurs primaires**

L'histamine : Elle provoque la bronchoconstriction, la dilatation des vaisseaux sanguins et augmente la perméabilité vasculaire et la sécrétion de mucus par les cellules caliciformes (Bach et Chatenoud, 2002).

Les protéases : elles provoquent des lésions tissulaires et augmentent la réactivité des muscles lisses (Abbas et al., 2013).

Les protéoglycans : ils stabilisent l'histamine et les autres enzymes du granule (Bach et Chatenoud, 2002).

- **Les médiateurs secondaires**

Les leucotriènes : ils augmentent la perméabilité des capillaires sanguins et sont impliqués dans le recrutement des éosinophiles et la production de mucus (Abbas et al., 2013).

Les prostaglandines : l'activation du complexe ligand-récepteur permet le recrutement de cellules inflammatoires (Abbas et al., 2013).

Le facteur d'activation plaquettaire (FAP) : le FAP est impliqué dans la sécrétion de mucus et l'inflammation bronchique (Sulaiman et al., 2016).

- **Les cytokines** sont considérées comme des médiateurs secondaires.

- **IL2** : elles stimulent la maturation des ostéoclastes, entraînant la perte osseuse (même rôles pour IFN- γ et TNF), les **IL-4** induisent la différenciation des lymphocytes T naïfs vers la voie Th2, les **IL-5** stimulent la maturation et la survie des éosinophiles, les **IL-10** participent à la réparation tissulaire, l'**IL-17** peut avoir un rôle protecteur ou exacerber la maladie, selon son stade (Trindade et al., 2019; Saglani et al., 2019).

- **IL-13** participe à la commutation isotypique des IgE (même rôle pour IL-4 et IL-6) (Mishra et al., 2018; Saglani et al., 2019).

- **TNF α** inhibe l'IL10 (Saglani et al., 2019).

➤ **La phase tardive**

Les médiateurs produits lors de la phase immédiate, spécialement les cytokines, sont à l'origine de la phase tardive de la réaction. Celle-ci est caractérisée par un important infiltrat cellulaire causant une inflammation locale. Les principales cellules impliquées dans cette phase de la réaction sont **les lymphocytes T, les éosinophiles, les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques** (Blaser, 2008; Abbas et al., 2013).

- **Autres cellules**

- **Les macrophages** : ces cellules peuvent se différencier en deux sous-types, M1 et M2 (Striz et al., 2014). Le sous-type M1, surtout associé à l'asthme non-allergique et le sous-type M2 associé à l'asthme allergique (Jiang et Zhu, 2016).

- **Les cellules NK** : elles produiraient de l'IL-5 agissant au niveau du recrutement des éosinophiles (Karimi et Forsythe, 2013).

- **Les cellules lymphoïdes innées (ILC)** : ressemblent beaucoup aux lymphocytes Th2 car elles produisent aussi les cytokines pro-inflammatoires suite à leur activation par les cytokines épithéliales (Striz et al., 2014).

➤ **Épithélium bronchique**

L'épithélium bronchique est la première ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes et les substances exogènes inhalées. Il s'agit d'un épithélium pseudo-stratifié composé principalement de cellules cylindriques ciliées reliées par des jonctions serrées et des jonctions d'adhérence. L'endommagement des fonctions barrières de l'épithélium des voies respiratoires (Figure 4) permet aux allergènes inhalés de s'infiltrer dans la sous-muqueuse (Gon et Hashimoto,

2018). De plus, les cellules épithéliales bronchiques expriment différents récepteurs dont les récepteurs TLR qui reconnaissent différents ligands spécifiques tels que les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries (Loxham et al., 2014).

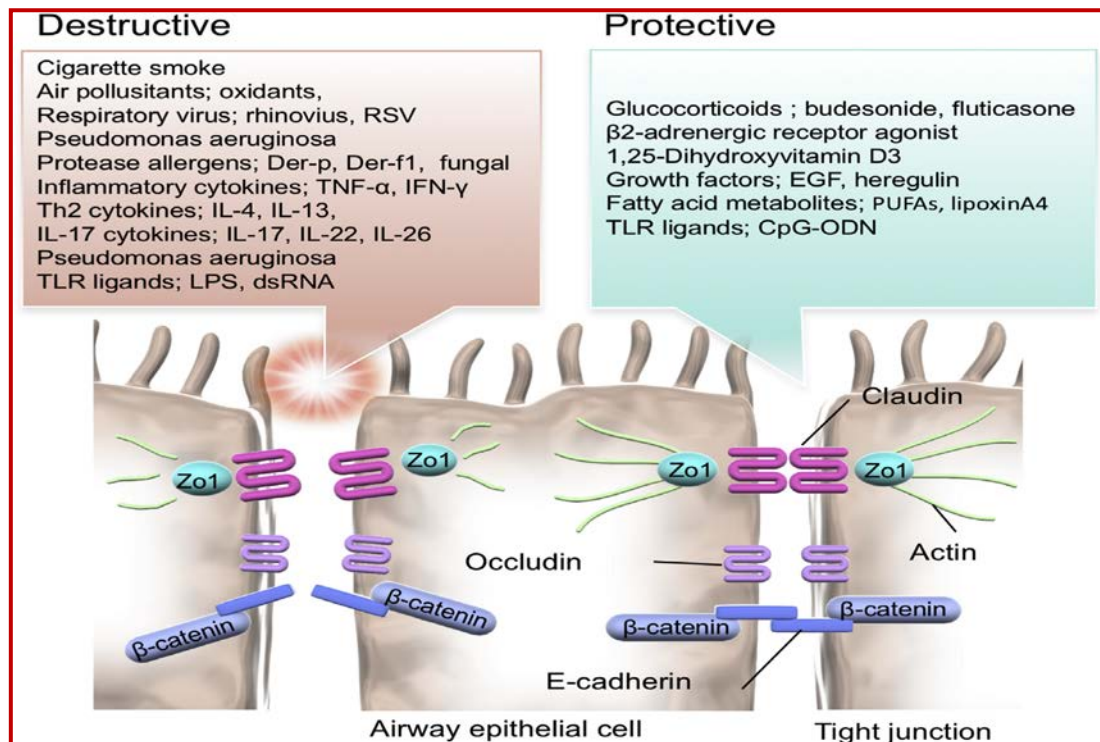


Figure 4 : Facteurs destructeurs et protecteurs associés à la barrière épithéliale des voies respiratoires (Gon et Hashimoto, 2018)

Un certain nombre de cytokines présentes dans l'environnement influencent la direction de la différenciation des cellules T par des interactions avec les récepteurs et l'activation des cascades de signalisation intracellulaire.

Cette cascade (Figure 5) entraîne la libération de plusieurs cytokines, éotaxines, chimiokines et molécules d'adhésion. Les trois cytokines principales de la réponse allergique sont la thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25 et IL-33 (Davies, 2014).

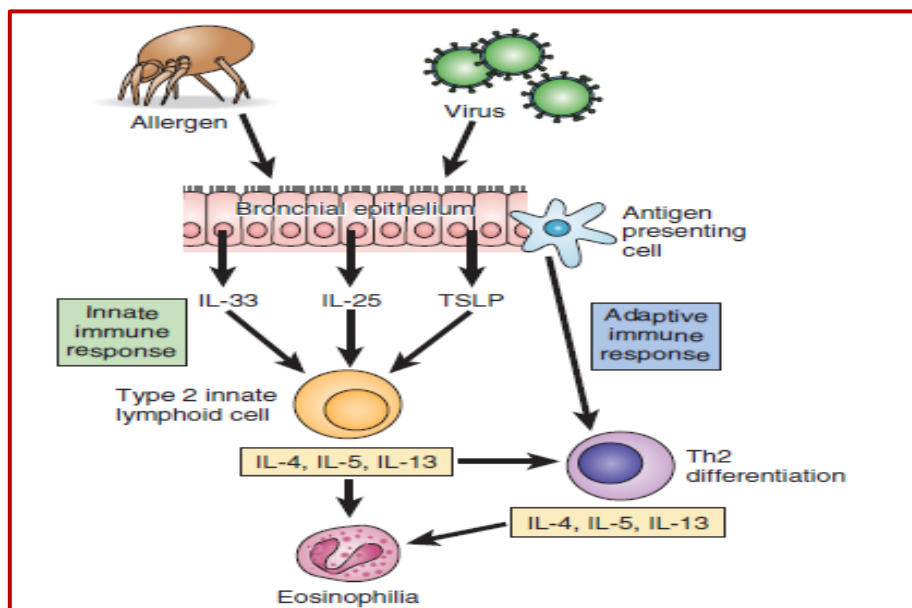


Figure 5 : Etapes principales caractérisant la cascade inflammatoire (Saglani et al., 2019)

Les expositions environnementales entraînent la libération de cytokines innées épithéliales et l'induction en aval de cellules lymphoïdes innées de type 2 dans l'asthme. En parallèle, l'immunité adaptative de type 2 se développe par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques qui entraînent la différenciation des cellules T helper 2 (Th2) avec sécrétion d'interleukine IL-5 et inflammation éosinophile .

Les récepteurs de type péage (TLR) et les facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire κ -chaîne légère-activateur de cellules activées B (NF- κ B) jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'asthme et dans les mécanismes menant à une inflammation aiguë et chronique (Mishra et al., 2018). Cette inflammation entraîne différents symptômes subséquents dont le remodelage des voies respiratoires (Hall et Agrawal, 2014).

III.2 Remodelage des voies respiratoires

Le remodelage des voies respiratoires désigne les modifications physiopathologiques de la structure de la paroi des voies respiratoires normales, y compris des modifications de la composition et de l'organisation des constituants cellulaires et moléculaires de la paroi des voies respiratoires (Vignola et al., 2003).

Plusieurs médiateurs du remodelage ont été identifiés, notamment le TGF- β , IL-4, IL-9, IL-13, IL-17 et le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) (Doherty et Broide, 2007).

Le TGF- β est l'un des principaux médiateurs impliqués dans le remodelage tissulaire dans l'asthme. Il joue un rôle important dans la plupart des processus biologiques cellulaires tel que les modifications épithéliales, le remodelage du muscle lisse des voies respiratoires et les modifications microvasculaires (Halwani et al., 2011).

Le remodelage (Figure 6) entraîne aussi des conséquences sur les vaisseaux sanguins. Il y a formation de nouveaux vaisseaux, augmentation du flux sanguin et augmentation de la perméabilité des vaisseaux.

Le VEGF induit la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants (angiogénèse) (Berair et Brightling, 2014).

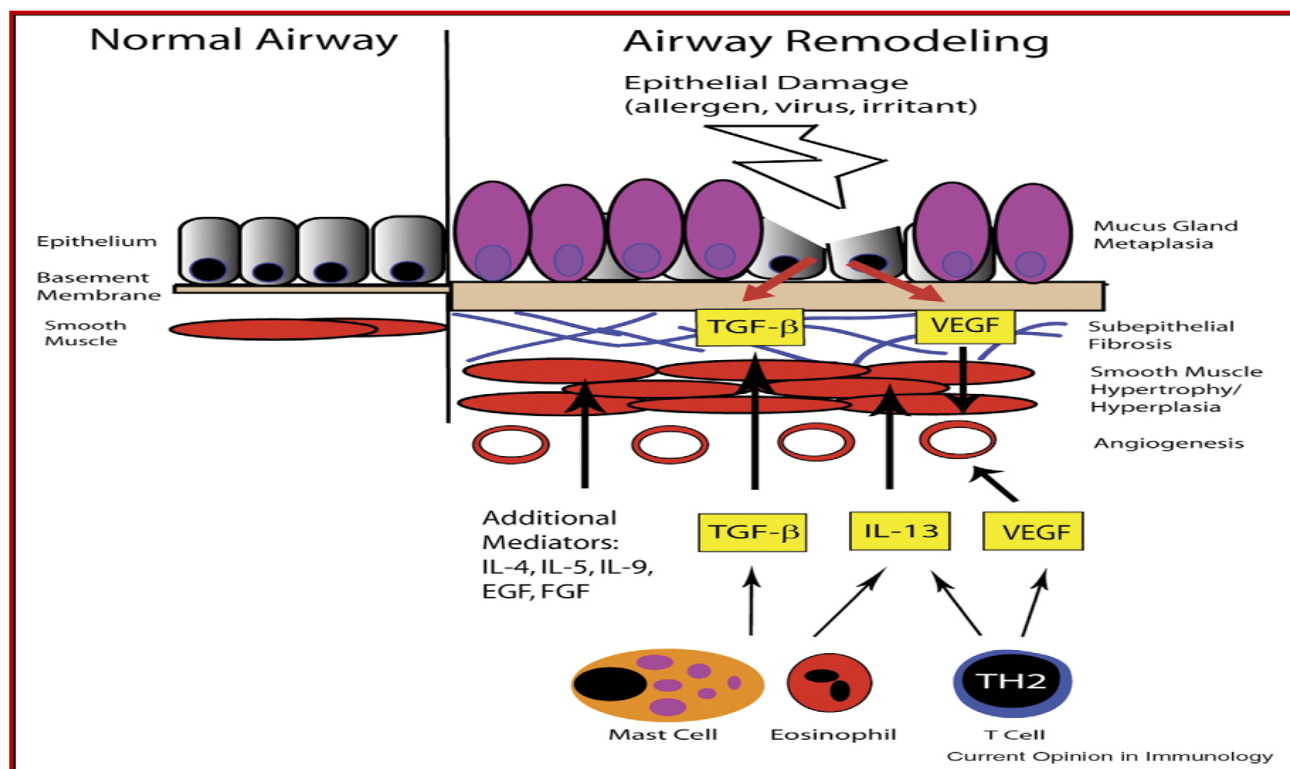


Figure 6 : Voies respiratoires normales et remodelées (Doherty et Broide, 2007).

Les allergènes, les virus ou les irritants inhalés dans les voies respiratoires inférieures peuvent induire à la fois une réponse inflammatoire et immunitaire ainsi qu'une activation des cellules épithéliales ou des lésions. Les cellules inflammatoires et immunes (c.à.d les éosinophiles, les mastocytes et les cellules Th2) ainsi que les protéines structurales, les cellules de l'épithélium, libèrent des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance qui contribuent à la métaplasie du mucus et à l'hypertrophie du muscle lisse (hyperplasie), fibrose sous-épithéliale et angiogénèse.

L'augmentation de la masse du muscle lisse bronchique représente une composante essentielle du remodelage bronchique dans l'asthme (Berair et Brightling, 2014).

Cette augmentation de la masse musculaire lisse résulte non seulement d'un dépôt accru de protéines de la matrice extracellulaire mais aussi d'une hypertrophie et d'une hyperplasie des cellules musculaires lisses bronchiques (Bara et al., 2010). La matrice extracellulaire subit aussi des transformations au cours du remodelage.

La matrice extracellulaire des voies respiratoires des individus atteints d'asthme a une composition excessive de laminine, fibronectine, tenascine, protéoglycanes et collagène I, III et V, réduit en collagène IV et fibres élastiques (Berair et Brightling, 2014).

III.3 Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique est une caractéristique de l'asthme et se définit comme une propension exagérée à la bronchoconstriction en présence de certains stimuli (Mihalache et Fitting, 2014). Il existe deux groupes de stimuli utilisés dans la mesure de l'hyperréactivité bronchique :

- ceux qui auraient agi directement sur le muscle lisse des voies respiratoires pour induire une bronchoconstriction, comme la méthacholine et l'histamine.
- ceux qui provoquent indirectement une bronchoconstriction par la libération des médiateurs en amont (Chapman et Irvin, 2015).

IV. Facteurs contribuant à l'asthme

IV.1 L'atopie

L'atopie (Figure 7) revêt deux grands types de manifestations : des manifestations cutanées d'une part, et des manifestations respiratoires d'autre part. Les maladies atopiques regroupent ainsi la dermatite atopique (DA), l'asthme bronchique allergique et la rhino-conjonctivite allergique. La progression dans le temps de ces trois maladies allergiques constitue la «marche atopique», dont le point de départ est souvent la dermatite atopique (Cabou, 2016), tandis que les symptômes de l'asthme allergique et de la rhinite allergique apparaissent plus tard.

Le début précoce de la DA est un facteur de risque d'asthme à l'âge scolaire (Amat et al., 2018). La rhinite allergique a de même été identifiée aussi comme un facteur de risque d'apparition de l'asthme, de toux et de respiration sifflante récurrentes chez les enfants (Carr et al., 2018).

IV.1.1 Les allergènes

Les tests cutanés positifs aux pneumallergènes et/ou aux trophallergènes possèdent une bonne valeur prédictive de persistance des sifflements (Steinegger et al., 2018).

➤ Les pneumallergènes

Le type de pneumallergènes (allergènes inhalés) ne varie pas entre les patients atteints d'asthme sévère et non sévère : pollens de graminées et de bétulacées, phanères d'animaux (chat, chien, cheval), acariens, moisissures.

Les pneumallergènes sont impliqués dans différents mécanismes physiopathologiques de l'asthme sévère, dont le remodelage bronchique ou la survenue d'exacerbations sévères en contexte d'infection virale (Perotin, 2016).

➤ Trophallergènes

Les allergènes alimentaires sont en général des glycoprotéines. Il peut exister une sensibilisation au lait de vache, au blanc d'œuf et à l'arachide chez des enfants suivis pour asthme et/ou rhinite allergique (Agodokpessi et al., 2018).

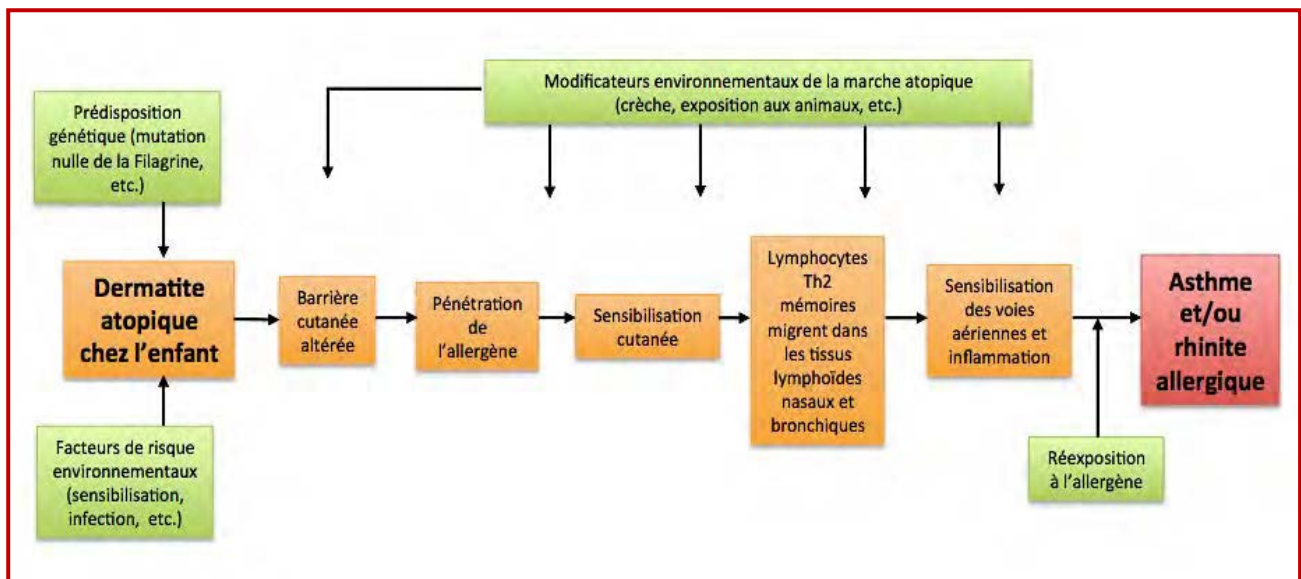


Figure 7 : Proposition d'un mécanisme pour expliquer la progression de la marche atopique depuis l'apparition de la dermatite atopique chez l'enfant jusqu'au développement d'un asthme allergique et d'une rhinite allergique (Dharmage et al., 2014)

IV.2 Les médicaments

➤ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'aspirine et d'autres AINS déclenchent des exacerbations chez les personnes sensibles souffrant d'asthme.

L'aspirine inhibe l'enzyme cyclooxygénase-1, causant une élévation du métabolisme de l'acide arachidonique et, en retour, une augmentation des niveaux de cystéinyl-leucotriènes pro-inflammatoires. Ce processus inflammatoire se traduit par une réduction des effets anti-inflammatoires des prostaglandines (PGE2) et une bronchoconstriction (Morales et al., 2015).

➤ Les bêtabloquants

Les bêtabloquants sont contre indiqués chez l'asthmatique, ils augmentent la libération des médiateurs chimiques de l'inflammation allergique et inhibent la réceptivité des récepteurs β_1 et β_2 à l'adrénaline, favorisant la bronchoconstriction et la bradycardie (Dutau et Rancé, 2007).

IV.3 Age, sexe et hormones

Il existe une disparité entre les sexes dans le domaine de l'asthme qui, à la puberté, passe d'une prévalence plus élevée chez les hommes à une prévalence plus élevée chez les femmes.

De plus, les fluctuations hormonales pendant les menstruations, la grossesse et la ménopause sont associées à des changements dans les symptômes de l'asthme. Des résultats suggèrent que les

hormones sexuelles sont importantes dans la pathogenèse de l'asthme, mais les mécanismes par lesquels les œstrogènes et/ou la signalisation des androgènes régulent l'inflammation des voies respiratoires, la production de mucus et l'hyperréactivité des voies respiratoires ne sont pas complètement élucidés (Yung et al., 2018; Arathimos et al., 2019)

IV.4 Obésité

L'obésité augmente la prévalence et l'incidence de l'asthme, elle augmente également le risque d'asthme sévère. Les données épidémiologiques indiquent que l'asthme est plus fréquent chez les sujets obèses que chez les sujets maigres (Tashiro et Shore, 2018).

IV.5 Infections virales et bactériennes

Les infections virales et bactériennes sont les premières responsables des manifestations asthmatiques dans les 2 à 3 premières années de la vie (Hervé, 2008).

Chez les adultes et les enfants, environ 80% des exacerbations de l'asthme sont causées par des infections respiratoires virales, le plus souvent des rhinovirus (HRV) (Papi et al., 2017). Le virus de la grippe (VFI) et le virus respiratoire syncytial (RSV) expliqueraient également des exacerbations importantes chez les enfants asthmatiques (Kim, 2014).

En plus des causes virales, des études ont été menées sur le microbiome de l'hôte relativement à l'apparition et aux exacerbations de l'asthme (Darveaux et Lemanske, 2014).

La colonisation bactérienne précoce des voies respiratoires hautes par *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* et/ou *Streptococcus pneumoniae* majorerait le risque de sifflements respiratoires persistants et d'asthme infantile, mais non quand la colonisation se fait après l'âge de 12 mois (Barnig et Martin, 2018).

IV.6 Facteurs environnementaux

IV.6.1 Tabagisme

La fumée de tabac provoque une hyperréactivité bronchique et une inflammation d'origine allergique (Underner et al., 2015).

L'exposition au tabagisme passif pendant l'enfance ou au tabagisme de la mère pendant la grossesse, représente un facteur de risque avéré pour le développement de l'asthme (O'Connor et al., 2018).

Le tabagisme actif entretient une inflammation bronchique et complique la prise en charge de la maladie asthmatique (Underner et al., 2015).

IV.6.2 Pollution

La pollution atmosphérique aggrave l'asthme, augmente le nombre de crises et diminue le degré de contrôle des asthmes sous traitement (Rochat et al., 2012).

La pollution de l'air intérieur liée à la combustion de matériaux solides (bois, charbon) pour le chauffage, pourrait avoir un effet mais son rôle dans l'asthme n'a pas été démontré (Leynaert et al., 2019).

IV.6.3 Les facteurs nutritionnels

Deux études récentes ont montré qu'une consommation élevée de sucres libres et de fructose était associée à une augmentation du risque d'asthme chez les enfants (Wright et al., 2018).

En ce qui concerne l'alimentation pendant l'enfance, la littérature épidémiologique converge pour indiquer qu'une consommation élevée de fruits, de légumes et de poissons diminue le risque de développer un asthme ou des sifflements chez les enfants (Leynaert et al., 2019).

IV.7 Hérité et facteurs génétiques

La transmission de l'asthme ne suit pas le modèle mendélien classique et plusieurs gènes/loci sont impliqués. A ce jour, plus de 300 gènes ont été associés à l'asthme et validés dans des études indépendantes. Le caractère héréditaire de l'asthme et des allergies est de mode autosomique, mais avec prédominance de la transmission par la mère : le risque serait quadruplé si la mère plutôt que le père est allergique (Dessaint, 2005).

Les gènes qui ont été associés à l'asthme par l'approche des gènes-candidats se retrouvent tous dans une des quatre catégories suivantes :

- les gènes associés à l'immunité innée et l'immunorégulation.
- les gènes associés à la différenciation des lymphocytes Th2 et leurs fonctions effectrices.
- les gènes exprimés par les cellules épithéliales et impliqués dans l'immunité.
- les gènes impliqués dans la fonction pulmonaire, le remodelage des voies respiratoires et la sévérité de l'asthme (Vercelli, 2008).

IV.7.1 Études de l'association générale du génome de l'asthme (GWAS)

Les GWAS utilisent des réseaux de génotypage comportant jusqu'à des millions de marqueurs du polymorphisme nucléotidique unique (SNP) situés dans l'ensemble du génome, pour identifier les variantes génétiques sous-jacentes qui contribuent à la maladie, à sa gravité et les phénotypes partiels tels que la fonction pulmonaire et l'hyperréactivité bronchique (HRB). Le premier GWAS complet dans l'asthme a été rapporté par Moffatt et ses collègues en 2007, et a

identifié un nouveau locus en 17q21 contenant un certain nombre de gènes dont ORMDL3, GSDML et ZPBP2 (Meyers et al., 2014; Park et Kim, 2016)

➤ **Nouveaux gènes de susceptibilité** (Meyers et al., 2014)

- l'IL33 sur le chromosome 9p24 : les polymorphismes SNP présents dans ce gène rs1342326 ont été associés à l'asthme allergique.
- HLA-DR/DQ sur le chromosome 6p21 : polymorphisme SNP rs9273349 associé à l'asthme induit par les acariens, l'aspirine, le soja et les déclencheurs professionnels.
- IL1RL1/IL18R1 sur le chromosome 2q12 : polymorphisme SNP rs3771166 récepteur d'IL33.
- WDR36/TSLP sur le chromosome 5q22 : polymorphisme SNP rs1837253 protecteur contre le risque d'asthme.
- IL13 sur le chromosome 5q31 : SNP rs1800925
- PHYNN1 observé chez les afro-américains asthmatiques.
- CCL26 : l'éotaxine-3 est située en position 7q11.23 (Larose et al, 2015).

Seuls notamment quelques gènes, tels que IL33 et TSLP, sont partagés par tous les asthmatiques (Moheimani et al., 2016) bien que certains loci soient associés à l'asthme de l'enfance (ORMDL3, CHI3L1) et de l'âge adulte (CHI3L1) (Soo-Taek et al., 2018).

➤ **Gènes de susceptibilité à l'asthme dans l'épithélium des voies respiratoires**

Les premières études génétiques reposaient sur le clonage positionnel en combinaison avec l'analyse de liaison menant à la détection des gènes associés à l'asthme, exprimés dans l'épithélium des voies respiratoires y compris (Moheimani et al., 2016):

- la désintégration A et la métalloprotéase 33 (ADAM33), sur le chromosome 20p13 associée au remodelage des voies respiratoires et à l'hyperréactivité bronchique.
- la protocadhérine-1 (PCDH1) située sur le chromosome 5q31-q33. L'expression de cette protéine est alignée sur l'expression du complexe d'adhésion apicale dans les cellules épithéliales des voies respiratoires.
- La serine Kazal, inhibiteur de protéase de type 5 (SPINK5), sur le chromosome 5q31-35
- les gènes kinase-M, associés au récepteur IL-1 (IRAK-M), situé sur le chromosome 12q13-24 et qui régule la NF-kB et l'inflammation.
- Dipeptidyl-peptidase 10 (DPP10) située sur le chromosome 2q14-32.
- HLA-G sur le chromosome 6p21, s'exprime aussi fortement dans les cellules épithéliales bronchiques des asthmatiques.

➤ **Génétique de la fonction pulmonaire et gravité de l'asthme**

- HHIP : gènes influençant la fonction pulmonaire.

Les gènes de susceptibilité à l'asthme diffèrent de ceux impliqués dans la gravité de la maladie. Une étude GWAS de la fonction pulmonaire dans l'asthme a révélé que les gènes de la voie T du lymphocyte auxiliaire 1 (Th1) influencent la gravité de la maladie, contrairement aux gènes de la voie proallergique Th2 qui sont importants pour la sensibilité à la maladie (Meyers et al., 2014).

IV.8. Epigénétique

La génétique et l'environnement sont des déterminants importants des marques épigénétiques (Davidson et Yang, 2018).

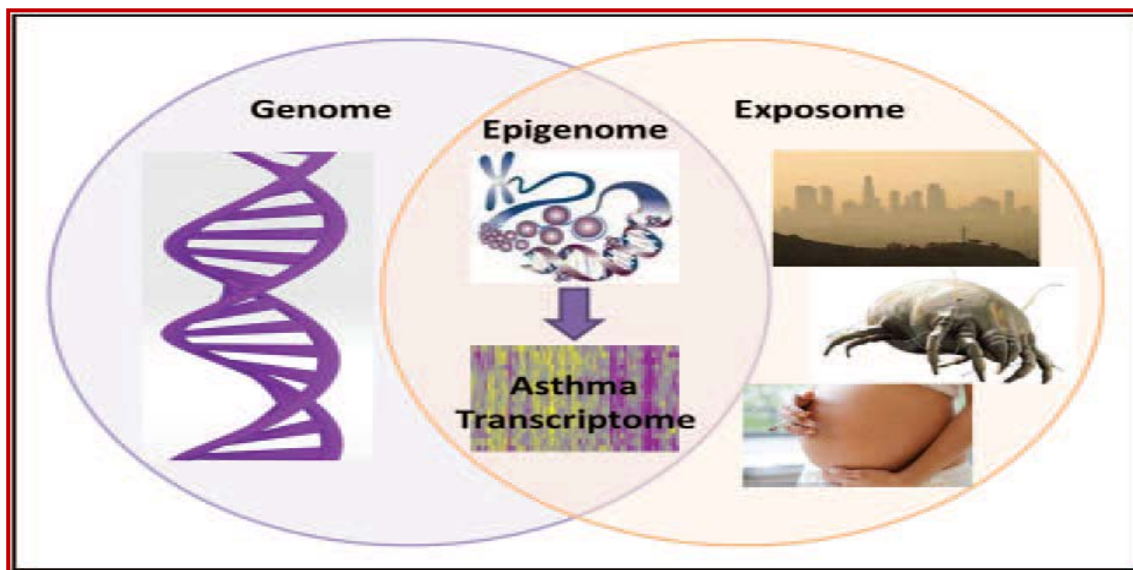


Figure 8: Aperçu conceptuel de la régulation épigénétique d'expression des gènes dans l'asthme et les allergies (Davidson et Yang, 2018).

La variation génétique sous-jacente (génomique) et les expositions environnementales (exposome) influencent les marques épigénétiques, qui à leur tour régulent l'expression des gènes. Les altérations des marques épigénétiques ont des conséquences sur l'expression des gènes et des voies clés de l'asthme (transcriptome).

La régulation épigénétique affecte l'expression des gènes selon trois mécanismes principaux, notamment les modifications de l'ADN, les modifications de l'histone et les micro-ARN (Moheimani et al., 2016).

IV.8.1 Modifications de l'ADN

Les premières études sur la méthylation de l'ADN dans des cohortes humaines ont démontré une association de méthylation de l'ADN dans quelques gènes candidats dans le sang périphérique, les cellules buccales et nasales présentant des phénotypes d'asthme infantile (Davidson et Yang, 2018).

Des études ont caractérisé un certain nombre de signatures de méthylation de l'ADN dans les cellules épithéliales des asthmatiques et qui peuvent être impliquées dans l'homéostasie épithéliale (KRT5 et STAT5A), la régulation de la BHR (ADAM33) et la régulation du FeNO (ARG2, IL-6 et iNOS) (Moheimani et al., 2016).

IV.8.2 Modifications de l'histone

Le rôle de la modification de l'histone se manifeste au moins à deux niveaux :

Le 1^{er} niveau concerne la régulation des cellules participant à la réaction inflammatoire allergique, à savoir les cellules inflammatoires, les cellules T et les macrophages, ainsi que les cellules tissulaires locales, telles que les myofibroblastes qui contribuent au remodelage des voies respiratoires.

Le 2^{ème} niveau est la relation directe entre les modifications d'histones et les phénotypes allergiques (Alaskhar Alhamwe et al., 2018).

IV.8.3 Les micro-ARN

Il a été montré que des altérations au niveau des micro-ARN sont associées à l'hyperréactivité bronchique chez les asthmatiques.

Ces micro-ARN régulent les voies de signalisation responsables de l'inflammation (via MAPK et JAK-STAT), et l'expression de cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, IL13) directement impliquées dans la pathogenèse de l'asthme (Spoerl et al., 2015).

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

Ce travail a été réalisé au Service de Pédiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Hassiba Ben Bouali de Blida, durant 3 mois (mars à mai 2019).

Deux questionnaires de types différents ont été proposés avec assiduité aux parents des enfants malades (non asthmatiques) lors de leur admission aux urgences, et aux parents d'enfants asthmatiques durant les consultations spécialisées.

I Matériel

I.1 Matériel biologique pour Prick-test (Annexes 1 à 3)

1. Epiderme de l'avant-bras pour le test cutané.
2. Extraits allergéniques pour les tests cutanés
 - Acariens : *D. farinae*, *D. pteronyssinus*, Blomia.
 - Phanères d'animaux domestiques : chat.
 - Olivier.
 - Cyprès.
 - Pollens de graminées : G5.
 - Pariétaire.

II.2 Matériel non biologique

Pour le Prick-test (Annexe 1)

- Aiguilles stériles à usage unique.
- Coton.
- Alcool.
- Feutre.
- Règle graduée.
- Témoin positif : chlorhydrate d'histamine.
- Témoin négatif : glycéro-salin phénol.

Aux urgences et durant les consultations (Annexes 2 et 3)

- L'une ou l'autre des 2 fiches du questionnaire (enfant asthmatique/enfant non asthmatique).

II Méthodes

Notre étude a porté sur 2 groupes de patients : 217 enfants non asthmatiques âgés de moins de 17 ans et 58 patients asthmatiques âgés de moins de 16 ans.

La consultation dure en moyenne de 25 à 30 min pour les patients asthmatiques (Annexes 2 et 3) et l'interrogatoire entre 10 à 15 min.

Deux arbres généalogiques ont été établis à partir de deux familles sans lien, de patients diagnostiqués asthmatiques et non asthmatiques.

II.1 Questionnaires

L'enquête est basée sur une collecte d'informations, exploitées à partir de deux différents questionnaires proposés aux parents d'enfants asthmatiques suivis au Service de Pédiatrie, et à ceux d'enfants malades arrivant aléatoirement au Urgences.

Les questionnaires comportent :

➤ Pour les enfants asthmatiques

- ❖ Un code identifiant l'enfant.
- ❖ La date de la consultation.
- ❖ Les noms, prénom et date de naissance.
- ❖ Le sexe, le poids et la taille.
- ❖ Le rang de naissance.
- ❖ L'état de la vaccination (faite ou non à temps).
- ❖ Si l'enfant est né à terme ou prématuré.
- ❖ Le diagnostic.
- ❖ Le traitement et la durée d'évolution de la maladie.
- ❖ Le résultat du Prick-test.
- ❖ Le résultat des IgE spécifiques.
- ❖ La consanguinité éventuelle des parents et si oui, son degré.
- ❖ La présence/absence d'animaux domestiques et si oui, l'espèce et le nombre.
- ❖ La présence des fumeurs et si oui, le nombre.
- ❖ La présence/absence d'humidité dans l'habitation.
- ❖ Les lieux où l'enfant a vécu et les périodes correspondantes
- ❖ La présence ou non d'une zone polluée avoisinante et si oui, son éloignement.
- ❖ Les antécédents médicaux chez l'enfant qui sont :
 - Hospitalisations antérieures de l'enfant et si oui, la cause et l'âge.
 - La présence ou l'absence d'une détresse respiratoire néonatale (DRN).
 - Le nombre de cures subies par l'enfant.
 - Les médicaments reçus.
 - Les corticoïdes oraux et leur nombre.
 - Laryngite, dermatite atopique, rhinite et conjonctivite
 - Allergies : alimentaires, saisonnières, aux médicaments, autres.
- ❖ Les antécédents familiaux (asthme, rhinite, conjonctivite et dermatite atopique) et les antécédents allergiques (aux médicaments, aux aliments et autres) chez les :
 - Frères, sœurs, père et mère
 - La famille maternelle : grands-parents, tantes, oncles, cousins ...
 - La famille paternelle : grands-parents, tantes, oncles, cousins...

➤ Pour les enfants non asthmatiques

- ❖ Un code identifiant l'enfant
- ❖ La date et le motif de la consultation
- ❖ Les noms, prénom, date de naissance.
- ❖ Le sexe, le poids et la taille.
- ❖ Le rang de naissance.
- ❖ L'état de la vaccination (faite ou non à temps).

- ❖ Si l'enfant est né à terme ou prématuré.
- ❖ La consanguinité éventuelle des parents et si oui, son degré.
- ❖ La présence/absence d'animaux domestiques et si oui, l'espèce et le nombre.
- ❖ La présence des fumeurs et si oui, le nombre.
- ❖ La présence/absence d'humidité dans le logement d'habitat.
- ❖ Les lieux où l'enfant a vécu et les périodes correspondantes
- ❖ La présence ou non d'une zone polluée avoisinante si oui, son éloignement.
- ❖ Les antécédents médicaux chez l'enfant qui sont :
 - Hospitalisations antérieures de l'enfant et si oui, la cause et l'âge.
 - La présence ou l'absence d'une détresse respiratoire néonatale (DRN).
 - Laryngite, dermatite atopique, rhinite et conjonctivite
 - Allergies : alimentaires, saisonnières, aux médicaments, autres.
- ❖ Les antécédents familiaux (asthme, rhinite, conjonctivite et dermatite atopique) et les antécédents allergiques (aux médicaments, aux aliments et autres) chez les :
 - Frères, sœurs, père et mère
 - La famille maternelle : grands-parents, tantes, oncles, cousins ...
 - La famille paternelle : grands-parents, tantes, oncles, cousins...

II.2 Le Prick-test

Les tests cutanés allergologiques (TCA) ont été réalisés par le candidat et/ou le même infirmier formé pour la pratique des TCA à l'hôpital de jour. La méthode utilisée est la méthode du Prick-tests (PT), méthode de référence.

Le choix des allergènes (pneumallergènes ou trophallergènes) est établi selon l'orientation de l'interrogatoire et l'âge de l'enfant (Touré, 2018).

Les pneumallergènes utilisés sont :

- Les acariens.
- Pollens de graminées.
- Phanères d'animaux domestiques : chat, chien.
- Blatte germanique.
- Les herbacées : pariétaire.
- Pollens d'arbres : cyprès, olivier.
- Moisissures : *Alternaria*.

Tous les enfants ont bénéficié d'une recherche de sensibilisation aux pneumallergènes. Chez les enfants de moins de 36 mois, on y a associé la recherche d'une sensibilisation aux trophallergènes.

Les allergènes alimentaires utilisés sont des allergènes natifs : les jaune et blanc d'œuf et le lait de vache sont systématiquement testés, les autres aliments et les fruits à coque (amandes, arachides, noisettes) le sont selon l'orientation de l'interrogatoire (Touri, 2018).

Technique de réalisation (Annexe 4)

- Nous avons recherché à l'interrogatoire la notion de prise médicamenteuse : type anti histaminiques qui amènerait à différer l'examen.

- Nous avons piqué à travers la goutte à l'aide d'une pointe standardisée à usage unique différente pour chaque allergène, sans tourner ni faire saigner. Les tests sont interprétables 15 min après l'introduction de l'allergène.

- Nous avons ensuite mesuré en millimètres la taille de la papule qui sera comparée à deux tests témoins, un témoin négatif (solvant) et un témoin positif type histamine pour tester la réactivité cutanée. La négativité du témoin positif doit faire rechercher la cause de l'anergie cutanée. La positivité du témoin négatif doit faire rechercher un dermographisme.

- Le Prick test est positif si la papule est supérieure à 3 mm par rapport au témoin négatif avec une taille au moins égale à 50% du témoin positif.

- Les enfants sont polysensibilisés si le nombre de Prick tests positifs est ≥ 3 (Touri, 2018).

II.3 Les IgE spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques des allergènes est le test biologique par excellence qui permet d'affirmer une sensibilisation.

L'allergène, fixé sur un support solide, est incubé avec le sérum à tester, la fixation des IgE spécifiques de l'allergène présent est révélée par un anti-IgE marqué. Le marqueur radio-isotopique initialement utilisé est actuellement remplacé par des marqueurs chimiluminescents enzymatiques, des techniques dites froides.

Les dosages ont été essentiellement réalisés à l'Hôpital Central de l'Armée d'Ain Nadja et à l'Institut Pasteur d'Algérie (Touri, 2018).

Le dosage est réalisé par les 2 techniques validées : immuno-enzymatique (Service d'Immunologie, Ain Nadja) et chimiluminescence.

Le matériel utilisé est un MIDIWISS Alleisa Screen immunoblot qui détermine quantitativement la disposition de l'immunoglobuline E (IgE) spécifique aux allergènes du sérum humain.

Différents panels ont été utilisés : respiratoire (panel 30 Res MAG) pour les enfants de plus de 36 mois et le panel mixte respiratoire et alimentaire (panel 30 Mix MAG) pour les enfants de moins de 36 mois.

Des extraits d'allergènes spéciaux sont liés à la surface d'une membrane de nitrocellulose sur laquelle le sérum du patient est déposé à l'aide d'une pipette et incubé à température ambiante. Les IgE spécifiques de l'allergène présent dans l'échantillon forment des complexes immuns, les anticorps non liés sont éliminés par lavage. La révélation de la réaction fait appel à un conjugué anti-IgE humaine couplée à la biotine, la réaction enzymatique colorée a lieu après l'addition de streptavidine conjuguée à la phosphatase alcaline.

La réaction spécifique positive correspond à l'apparition de bandes dans la zone test.

Chaque bande détectée permet d'identifier le (ou les) allergènes en cause. L'évaluation est réalisée dans un Reader/Scanner après le séchage complet de la bandelette.

Les classes (scores) qui sont calculées se réfèrent au contenu d'IgE spécifiques de l'échantillon (Touri, 2018).

II.4 Analyse statistique des données

Ce travail a porté sur 2 groupes d'enfants, 58 enfants asthmatiques (34 garçons et 24 filles) et 217 enfants non asthmatiques (110 garçons et 107 filles) pour lesquels un très large ensemble de variables (64) ont été suivies.

Nous avons tout d'abord cherché à identifier les liens pouvant exister entre le fait d'appartenir à l'un des 2 groupes et l'occurrence plus ou moins marquée de tel ou tel paramètre. Autrement dit, de faire ressortir, s'ils existent, les variables remarquables associées à l'un ou l'autre des 2 groupes grâce à des tests de χ^2 . Ce test est basé sur le dénombrement des modalités de 2 variables (+/-, O/N) et le lien éventuel entre elles comme, par exemple, un symptôme plus marqué chez filles par rapport aux garçons.

Nous avons de même établi les comparaisons entre les 2 groupes pour diverses variables numériques par des tests de Student.

Nous avons ensuite dans un premier temps, tenté de faire ressortir celles des variables les plus discriminantes entre nos 2 groupes. Pour cela, une analyse des correspondances multiples (ACM) a été établie. Cette technique permet de faire ressortir les groupements d'enfants pour lesquels les modalités des variables comme la présence ou l'absence de diverse atopies, ou d'antécédents environnementaux ou familiaux, présentaient les plus fortes similarités.

Cette approche préliminaire devait nous servir à mettre en œuvre une régression logistique sur un ensemble de variables, quoique large, restant toutefois limité relativement aux 64 variables de notre travail. En effet, la disparité de certaines variables rendait difficile la convergence de cette technique malgré l'échantillonnage (275 enfants) tout à fait adéquat. La régression logistique permet d'établir un modèle prédictif, une sorte de fonction mathématique englobant un certain nombre de variables significatives. Le modèle permet le calcul de la probabilité de faire un asthme

en fonction des valeurs prises par les diverses variables (prédicteurs). Nous avons, pour ce faire, choisi la méthode ascendante de Wald mais aussi celle du maximum de vraisemblance. Le modèle retenu a ensuite été testé pour sa vraisemblance grâce au test de Lesmer Lemeshow pour l'adéquation des données théoriques à la réalité expérimentale.

Chapitre 3 : Résultats et discussions

Nous avons travaillé avec 2 groupes d'enfants. Le groupe 1 est celui des enfants asthmatiques, le groupe 2 regroupe les autres enfants, non asthmatiques.

En premier lieu, nous avons recherché pour les 2 groupes d'enfants les liens ou corrélations qui pourraient exister pour un vaste ensemble de paramètres, autrement dit, est-ce que les modalités de certains paramètres sont liés plus ou moins fortement et de façon significative à l'un ou à l'autre des 2 groupes ?

I Corrélation avec le sexe

Le travail a porté sur 217 enfants arrivant aux urgences pour diverses pathologies et 58 enfants asthmatiques suivis en Service de Pédiatrie, soit un total de 275 patients (Tableau I).

Tableau I : Distribution des 2 groupes d'enfants par sexe

	Total	Garçons	Filles	Sex-ratio
Asthmatiques	58	34	24	1.42
N_asthmatiques	217	110	107	1.03
Global	275	135	123	

Le groupe des enfants asthmatiques a réuni 34 garçons et 24 filles (58.6 et 41.4% respectivement, Figure 9). Les autres patients ont représenté 110 garçons et 107 filles (50.7 et 49.3% respectivement).

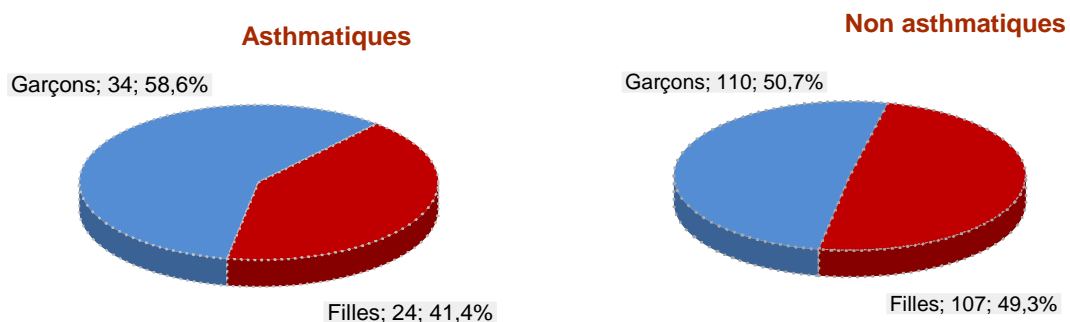


Figure 9 : Distribution par sexe des enfants des 2 groupes.

On remarque la légère prédominance des garçons dans le groupe des asthmatiques (sex-ratio 1.42 contre 1.03 pour l'autre groupe, Tableau I).

Toutefois, les tests de χ^2 n'ont pas montré de différence significative (Annexe 5), les distributions sont comparables ($\chi^2= 1.15$, $p=0.28 \gg 0.05$).

Il en est de même pour chacun des 2 groupes pris séparément, nous avons :

Tableau II : Tests de χ^2 et p des 2 groupes d'enfants

	χ^2	p
Asthmatiques	1.72	0.19
Non asthmatiques	0.041	0.84

Selon Arathimos et al. (2019), les hommes ont une prévalence plus élevée de l'asthme pendant l'enfance, alors que pour les femmes c'est à l'adolescence et à l'âge adulte. La maladie est plus fréquente chez les jeunes garçons, mais cette tendance s'inverse à la puberté suggérant un rôle régulateur des hormones sexuelles (Laffon et al., 2018). L'étude du programme de gestion de l'asthme chez l'enfant a déterminé ce changement de sexe à la puberté.

Les scores de puberté au stade de Tanner ont commencé à augmenter chez les filles vers 10 ans environ, ce qui a coïncidé avec une augmentation des scores de symptômes d'asthme chez les filles. Chez les garçons, les scores ont commencé vers le même âge, mais les scores moyens de symptômes de l'asthme ont commencé à diminuer vers 14 ans. Des études supplémentaires ont également montré que la ménarche précoce (<11 ans) chez les filles augmentait l'incidence de l'asthme. Après la puberté, la différence d'asthme entre hommes et femmes peut s'expliquer par une incidence accrue chez les femmes (Yung et al., 2018).

II Corrélation avec l'âge

Les figures 10 et 11 montrent la distribution des enfants des 2 groupes par classe d'âges.

La moyenne d'âge globale est de 6.3 ± 0.2 ans. Les 135 garçons ont un âge moyen de $6,0 \pm 0,3$ ans, les 123 filles $6.7 \pm 0,3$ ans (Tableau III, Annexe 6).

Les âges moyens des filles et des garçons, comparées par tests de Student, ont été trouvés comparables aussi bien chez les 53 enfants asthmatiques ($p= 0.91$) que chez les 203 autres enfants (0.064).

Tableau III : Distributions des moyennes d'âges des 2 groupes d'enfants

Groupe	$\bar{x} \pm SE$ (ans)				p	Global	Effectif
	Garçons	Effectif	Filles	Effectif			
A	7.7 ± 0.6	34	7.8 ± 0.5	21	0.91	7.7 ± 0.4	55
NA	5.5 ± 0.3	101	6.4 ± 0.4	102	0.064	6.0 ± 0.3	203
Global	6.0 ± 0.3	135	6.7 ± 0.3	123		6.3 ± 0.2	258

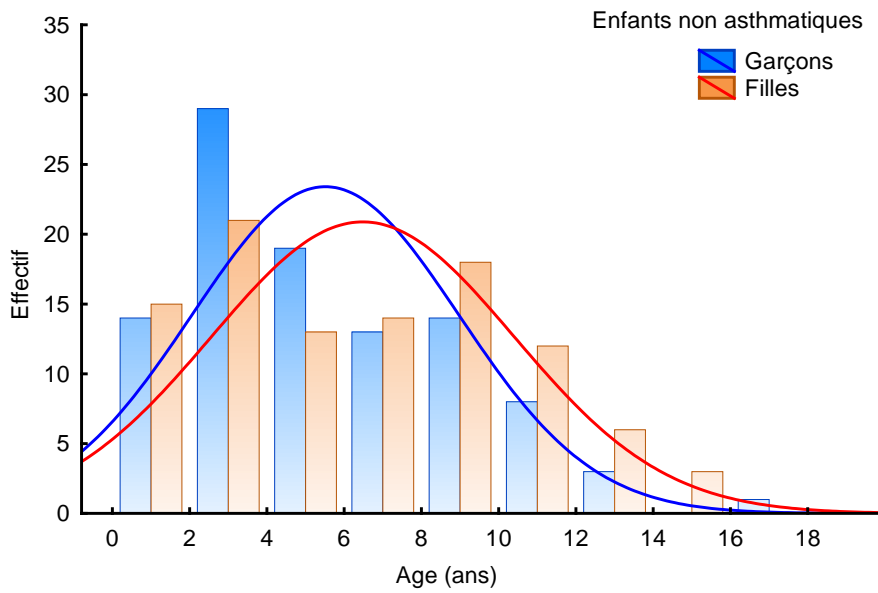


Figure 10 : Distributions des enfants non asthmatiques par sexe et classes d'âge

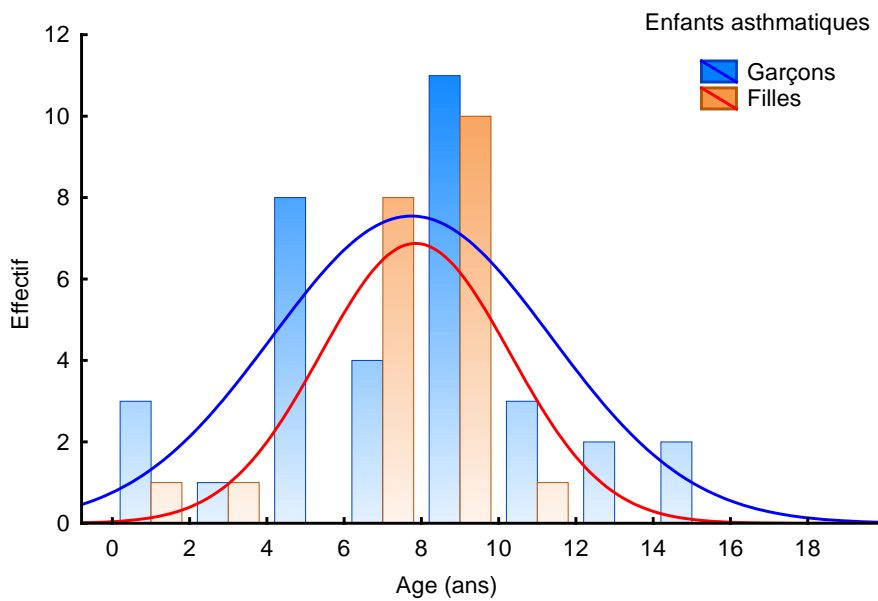


Figure 11 : Distributions des enfants asthmatiques par sexe et classes d'âge

Yung et al. (2018) ont trouvé que dès l'âge d'un an et maintenue jusqu'à l'âge de 8 ans, l'incidence cumulée de la respiration sifflante déclarée par les parents était plus élevée chez les garçons que chez les filles. À l'âge de 8 ans, 15,1% des garçons et 10,8% des filles étaient asthmatiques, ce qui suggère que la disparité entre les sexes en matière d'asthme commence tôt dans l'enfance

III Groupes et classes de poids

Le poids varie de 4.30 à 74.0 kg. Ici, le test de χ^2 met en évidence une différence hautement significative ($\chi^2=12.19$, $p=0,002$, Annexe 7). Les asthmatiques sont en surnombre significatif dans les classes 15-30 kg (Tableau IV) par rapport aux non asthmatiques, qui eux le sont dans la classe 0-15 kg.

Tableau IV : Distribution des 2 groupes par classes de poids

Poids	Asthmatiques	%	Non	%
	(résidu)	Colonne	Asthmatiques (résidu)	colonne
0-15 kg	5 (-10.0)	9.1	57 (+10.0)	32.9
15-30 kg	36 (+6.3)	65.5	87 (-6.3)	50.3
>=30 kg	14 (+3.6)	25.5	29 (-3.6)	16.8
Total	55		173	

IV Corrélation avec le rang de naissance

Les rangs de naissance (Figure 12) vont jusqu'à 5 pour les enfants asthmatiques, jusqu'à 8 pour les autres enfants.

Trente-sept enfants asthmatiques sur 56 sont nés au 1^{er} ou 2^{ème} rang, soit les 2/3 de l'effectif (66.1%), ils sont 107 enfants sur 195 dans l'autre groupe soit un pourcentage plus bas égal à 54.9% (Tableau V).

Cette différence, comme attendu, est légèrement significative au profit des bas rangs de naissance pour les asthmatiques ($\chi^2= 9.47$, $p=0.024$, Annexe 8), en conformité avec ce qui est déjà connu et présent aussi dans un précédent travail de Brahim Errahmani et al. (2013).

Tableau V : Distribution des 2 groupes d'enfants selon le rang de naissance

		Rangs de naissance								Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Groupe 1	Effectif	14	23	8	7	4	0	0	0	56
	%	25,0	41,1	14,3	12,5	7,1	0,0	0,0	0,0	100,0
Groupe 2	Effectif	65	42	48	22	9	5	2	2	195
	%	33,3	21,5	24,6	11,3	4,6	2,6	1,0	1,0	100,0
Total	Effectif	79	65	56	29	13	5	2	2	251
	%	31,5	25,9	22,3	11,6	5,2	2,0	0,8	0,8	100,0

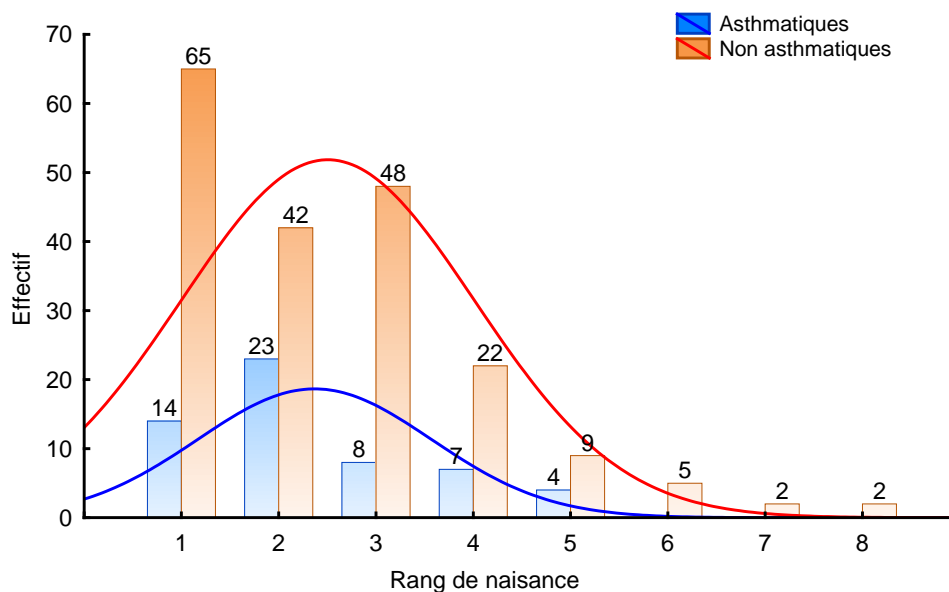


Figure 12 : Distribution des 2 groupes d'enfants selon le rang de naissance

V Corrélation avec la saison de naissance

La recherche d'un lien entre saisons de naissance (Tableau VI) et survenue de l'asthme n'a pas été probante. Le test de χ^2 est non significatif ($\chi^2=1.97$, $p=0.58$, Annexe 9) pour l'ensemble des enfants et même en scindant la distribution par sexe, les tests restent non significatifs :

- Garçons : $\chi^2=1.85$, $p=0.61$
- Filles : $\chi^2=2.14$, $p=0.54$

La distribution de l'asthme en fonction de la période de naissance n'a montré aucun lien particulier ($\chi^2=0.105$, $p=0.99$) dans un précédent travail de Fellague Chebra et Messaoudi (2018), et dans celui, plus ancien encore, de Habraoui (2013), le test de χ^2 avait été trouvé à la limite de la significativité, tout en restant non significatif ($\chi^2=7.65$, $p=0.054$).

D'après Gazala et al. (2006), la saison des naissances à la fin de l'hiver et au printemps est associée à l'asthme pendant l'enfance (origine moyen-orientale), significativement plus fréquente chez les enfants asthmatiques ($p < 0.001$). Les enfants asthmatiques étaient plus susceptibles de naître entre mars et juin et moins susceptibles de naître entre octobre et décembre, par rapport aux témoins ($p < 0.05$)

Tableau VI : Distribution des 2 groupes selon la saison de naissance

Groupe	Hiver	Printemps	Été	Automne
Asthmatiques	8	15	15	17
Autres	46	45	50	51
Total	54	60	65	78

VI Motifs des consultations les plus fréquents

- Asthme 62
- Adénopathie 22 (seule ou avec d'autres affections)
- Angine 22
- Douleurs abdominales 20
- Anémie 12
- Fièvre 11
- Allergies 7
- Tuberculose 7
- Toux 6

On observe que l'asthme est le motif de consultations le plus fréquent, cette fréquence est confirmée par Mahdi et al. (2015) qui trouvent que l'asthme est la maladie la plus fréquente en Pédiatrie. Ainsi, par exemple, l'asthme est la principale maladie chronique chez les enfants canadiens (Kovesi et al., 2012).

VII Corrélations avec les facteurs environnementaux et les antécédents médicaux, familiaux et allergiques

Pour mettre en évidence les liens éventuels qui pourraient exister entre les 2 groupes d'enfants pour les divers paramètres étudiés, des tests de χ^2 ont été établis (Groupe 1 : enfants asthmatiques, Groupe 2 : les autres enfants).

VII.1 Groupe et facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux (Tableau VII) sont l'humidité, la présence (ou l'absence) de fumeurs, d'animaux et la proximité de zones polluées.

- Trente enfants asthmatiques parmi les 58 habitent dans des logements humides, ils sont 124 parmi 217 pour les autres enfants. Le test de χ^2 est non significatif ($p=0.46$), l'humidité ne semble donc pas jouer un rôle significatif. Ces résultats pourraient être dus au climat méditerranéen.
- Pour 18 enfants asthmatiques, il existe au moins une personne qui fume dans la famille (ils sont 99 dans l'autre groupe). L'excès est légèrement significatif dans les familles du groupe témoin ($\chi^2=4.09$, $p=0.043$).
- Il n'a pas été trouvé de lien pour la présence des animaux dans les 2 groupes de familles ($\chi^2=2.26$, $p=0.13$).

- Plus de 7 familles d'enfants asthmatiques sur 10 (72.2%) vivent à proximité d'une zone polluée (ils sont 60.2% pour les autres familles). Le test de χ^2 n'a pas montré de différence significative ($\chi^2= 2.54$, $p= 0.11$). Chose frappante, on remarque que plus de 6 familles sur 10, presque les 2/3 (62.9%) de notre échantillonnage vivent en zone plus ou moins polluée. C'est un pourcentage qui interpelle.

Tableau VII : Distribution des facteurs environnementaux pour les 2 groupes d'enfants

Facteurs environnementaux	Asthmatiques		Non asthmatiques		χ^2	p	Observations
	Oui / Non	%	Oui / Non	%			
Humidité	30 / 28	51.7	124 / 93	57.1	0.545	0.460	
Fumeurs	18 / 40	31.0	99 / 117	45.8	4.093	0.043	% plus élevé chez les NA
Animaux	16 / 42	27.6	83 / 134	38.2	2.258	0.133	
Zône polluée	39 / 15	72.2	119 / 78	60.2	2.537	0.111	

Selon Garden et al. (2018), le fait de posséder un chat ou un chien de compagnie avant l'âge de 5 ans était associé à un risque réduit d'être atopique à l'âge de 5 ans; à l'âge de 8 ans, l'exposition à la circulation automobile, quantifiée comme la densité routière pondérée à l'adresse résidentielle de l'enfant, était positivement associée à la rhinite et l'asthme.

Des effets combinés sur le développement de l'asthme ont été observés entre les facteurs périnataux (oxygénothérapie précoce et allaitement) et d'autres facteurs de risque : proximité d'une route principale, pollution atmosphérique liée au trafic, fumée de tabac ambiante, maladie allergique des parents et atopie (Kim et al., 2018).

VII.2 Groupe et autres variables

Les variables étudiées sont le sexe, la prématurité, la vaccination et la consanguinité (Tableau VIII).

Il n'a pas été trouvé de différence significative dans la distribution des sexes pour les 2 groupes d'enfants ($\chi^2=1.15$, $p=0.28$).

Dans une analyse multivariée de Rosas-Salazar et al. (2014), il existait une interaction significative entre la prématurité et l'atopie de l'asthme ($p=0.006$). Dans une analyse stratifiée par l'atopie, la prématurité était associée à une probabilité d'asthme environ cinq fois plus élevée chez les enfants atopiques ($p=0.007$). Nos résultats n'ont toutefois pas montré de différence significative de la prématurité dans les 2 groupes de travail ($\chi^2=0.81$, $p=0.37$)

La quasi-totalité des enfants sont vaccinés avec une proportion trouvée comparable ($p=0.95$) pour les 2 groupes et égale en moyenne à 96.6%.

Une analyse du statut de consanguinité (El Mousan et al., 2008) de parents d'enfants asthmatiques et de parents témoins a donné 51% et 55,3% respectivement de consanguinité parentale positive ($p=0.43$), ce qui suggère que celle-ci n'augmente pas le risque d'asthme bronchique chez les enfants. Ce manque de lien se retrouve aussi dans nos résultats ($\chi^2=0.007$, $p=0.93$).

Tableau VIII : Distribution des 2 groupes d'enfants selon différentes variables

Variables Enfant/Parent	Asthmatiques Oui / Non	Non asthmatiques Oui / Non	χ^2	P	Observations
Sexe	34 / 24	110 / 107	1.154	0.283	
Prématurité	7 / 50	36 / 173	0.808	0.369	
Vaccination	55 / 2	202 / 7	0.003	0.953	
Consanguinité	11/47	42/174	0.007	0.93	

VII.3 Antécédents médicaux

Parmi les antécédents médicaux étudiés, nous avons l'hospitalisation, la détresse respiratoire néonatale (DRN), les allergies, la laryngite, la dermatite atopique et la rhino-conjonctivite (Tableau IX).

Les résultats montrent que les allergies saisonnières ainsi que d'autres types d'allergies touchent de façon hautement significative les enfants asthmatiques ($p<0.001$)

On trouve significativement beaucoup plus d'allergies (autres allergies, Annexe 10) chez les filles asthmatiques. $\chi^2=10.52$, $p=0.001$ (résidu +7)

Le nombre d'enfants global manifestant une laryngite est de 114 parmi 271 (42.1%) soit un peu plus de 4 enfants sur 10. La laryngite touche toutefois significativement plus les non asthmatiques (46.3 % ; $p=0.005$) mais cette différence est due aux garçons ($\chi^2=4.74$, $p=0.03$), pas aux filles ($\chi^2=2.93$, $p=0.09$)

Le nombre d'enfants manifestant une rhinite est de 123 parmi 274, soit une prévalence de 44.9%, près d'un enfant sur deux (Annexe 11). Toutefois, cette affection touche près du double des enfants asthmatiques, 72.4% contre 37.5% pour les autres enfants, différence très hautement significative ($p < 0.001$).

Ces résultats sont similaires à ceux de Dutau et Lavaud (2018) où 80% des patients atteints d'asthme ont une rhinite. Il a été montré que les personnes ayant une RA sévère et persistante sont plus susceptibles de développer de l'asthme (Varshney J et Varshney H, 2015).

Cette prévalence est aussi bien élevée pour les garçons (67.7% contre 36.4%, $\chi^2=10.33$, $p=0.001$) que pour les filles (79.2 % contre 37.5%, $\chi^2=12.91$, $p < 0.001$)

Parmi les 123 enfants atteints de rhinite, 54 aaient ou ont eu une conjonctivite soit un pourcentage de 43.9 %. Notre résultat est du même ordre que celui de Dutau et Lavaud (2018) qui ont trouvé que cette maladie fait partie des symptômes de la RA puisqu'elle est présente chez plus de 50% des patients atteints de RA.

Tableau IX : Distribution des 2 groupes d'enfants selon les antécédents médicaux

Antécédents médicaux	Gr 1 +/-	%	Gr 2 +/-	%	χ^2	p	Observations
Hospitalisations	30 / 26	53.6	101 / 115	46.8	0.83	0.36	
DRN	14 / 44	24.1	31 / 182	14.6	3.02	0.08	
Allergie alimentaire	10 / 47	17.5	19 / 197	8.8	3.64	0.06	
Allergie aux médicaments	2 / 55	3.5	12 / 204	5.6		0.74	Test Fisher exact
Allergie saisonnière	28 / 30	48.3	42 / 174	19.4	20.0	<0.001	
Autres allergies	32 / 26	55.2	65 / 151	30.1	12.6	<0.001	
Laryngite	14 / 41	25.5	100 / 116	46.3	7.81	0.005	Plus présente chez les NA
Dermatite atopique	16 / 42	27.6	39 / 177	18.1	2.59	0.11	
Rhinite	42 / 16	72.4	81 / 135	37.5	22.5	<0.001	80%, Dutaud et Lavaud (2018)
Conjonctivite	17 / 41	29.3	58 / 158	26.9	0.139	0.71	

Les distributions ont été trouvées comparables dans les 2 groupes d'enfants pour les hospitalisations ($p=0.36$), la DRN ($p=0.08$), l'allergie alimentaire ($p=0.06$), l'allergie aux médicaments ($p=0.74$), la dermatite atopique ($p=0.11$) et la conjonctivite ($p=0.71$).

Nous avons de même répertorié les antécédents médicaux (Tableau X, Annexe 11), propres aux enfants asthmatiques que sont le Prick test (p=42.0%), les IgE spécifiques (p=30.0%), les cures (p=21.4%) et la prise de corticoïdes oraux (p=40.8%).

Tableau X : Paramètres liés aux enfants asthmatiques

Variable	+/-	%
Prick test	21 / 29	42.0
IgE spécifiques	9 / 21	30.0
Cures	12 / 44	21.4
Corticoïdes oraux	20 / 29	40.8

Des tests d'IgE spécifiques ou cutanés à la peau avec des allergènes communs ont montré une augmentation de l'atopie des garçons, par rapport aux filles avant l'adolescence (Yung et al., 2018).

❖ Traitements

Une large majorité des enfants malades suivent des traitements à la Ventoline et au Budecort. Pulmicort et Seretide sont beaucoup moins cités.

❖ Durée des traitements des asthmatiques

Les durées de traitement pour les 2 sexes ont été trouvées comparables par test de Student (p=0.75>>0.05, Annexe 12).

- Garçons : n=30, durée moyenne 66.3±7.3 jours, Min-Max 2-156 jours
- Filles : n=18, durée moyenne 62.9±6.3 jours, Min-Max 6-96 jours.

VII.4 Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux peuvent être la présence ou l'absence d'asthme, la rhinite, la conjonctivite, la DA (Tableau XI).

On remarque ici que la présence de l'histoire atopique est très significative chez la mère d'enfant asthmatique (50.9 % contre 29.5% pour les autres, $\chi^2=9.21$, p =0.002).

Une présence significative de l'histoire atopique est aussi observée

- chez les oncles paternels (23.5% contre 10.2%, p=0.011)
- chez les tantes maternelles (33.3 contre 16.9%, p=0.011)
- chez les oncles maternels (24.5% contre 11.4%, p=0.017)

On trouve significativement beaucoup plus d'antécédents « oncle paternel » chez les filles asthmatiques. $\chi^2=11.36$, $p=0.001$ (résidu +4.1).

On trouve significativement beaucoup plus d'antécédents « tante maternelle » chez les garçons asthmatiques $\chi^2=6.89$, $p=0.009$ (résidu +4.5).

La consanguinité n'a présenté ici aucun lien avec la présence ou l'absence d'asthme ($p=0.94$).

Tableau XI : Distribution des 2 groupes d'enfants selon les antécédents familiaux.

Antécédents	Asthmatiques Oui / Non	% Oui	Non asthmatiques Oui / Non	% Oui	χ^2	P
Frères	11 / 34	24.4	44 / 113	28.0	0.226	0.634
Soeurs	18 / 30	37.5	40 / 111	26.5	2.138	0.144
Père	17 / 41	29.3	40 / 177	18.4	3.295	0.069
Mère	29 / 28	50.9	64 / 153	29.5	9.207	0.002
Consanguinité	11 / 47	19.0	42 / 174	19.4	0.007	0.935
Famille paternelle						
Grand-père	3 / 46	6.1	19 / 168	10.2	0.749	0.387
Grand-mère	8 / 43	15.7	39 / 156	20	0.487	0.485
Tantes	14 / 37	27.4	46 / 150	23.5	0.349	0.555
Oncles	12 / 39	23.5	20 / 176	10.2	6.372	0.011
Autres	13 / 36	26.5	41 / 154	21.0	0.689	0.407
Famille maternelle						
Grand-père	4 / 46	8	17 / 186	8.4	0.007	0.931
Grand-mère	8 / 43	15.7	20 / 185	9.7	1.474	0.225
Tantes	16 / 32	33.3	34 / 167	16.9	6.508	0.011
Oncles	12 / 37	24.5	23 / 179	11.4	5.643	0.017
Autres	12 / 36	25	36 / 159	18.5	1.039	0.308

Nous confirmons ainsi des résultats précédemment rapportés selon lesquels l'asthme maternel est un facteur de risque d'asthme ou de respiration sifflante chez l'enfant.

Bien que l'asthme paternel ne semble pas conférer de risque indépendant d'asthme ou de respiration sifflante récurrente chez les enfants, le fait d'avoir deux parents asthmatiques soumet à un risque plus élevé que l'asthme maternel seul.

Abbott et al. (2013) et Mirzakhani et al. (2018) ont montré que le risque le plus élevé a été observé chez les enfants dont les deux parents étaient asthmatiques, il est moindre si seulement la mère était asthmatique. Dans le sous-ensemble des enfants nés de mères asthmatiques, le risque d'asthme était plus élevé chez les enfants nés de mères dont l'asthme n'était pas maîtrisé.

Il faut remarquer que dans notre étude, le risque « père » reste important, il est significatif à 7% ($p=0.069$), 29.3% des pères d'enfants asthmatiques ont présenté un terrain atopique ou d'asthme contre seulement 18.4% pour les autres.

Les antécédents parentaux d'asthme sont le facteur de risque le plus important d'asthme chez l'enfant, l'asthme maternel présentant un risque plus élevé que l'asthme paternel. Cependant, peu d'études ont examiné les effets conjoints de l'asthme maternel et paternel, car le fœtus dépend entièrement de sa mère, le manque de contrôle de l'asthme maternel pendant la grossesse peut également jouer un rôle dans le risque d'asthme et la fréquence des poussées chez les enfants (Mirzakhani et al., 2018).

Il est prouvé que la prédisposition à développer de l'asthme est établie in utero et qu'en plus de la susceptibilité génétique, l'exposition de la mère dans son environnement pourrait influencer l'hyperréactivité des voies respiratoires au début de la vie et le risque d'asthme au début et à la fin de la vie (O'Connor et al., 2018).

VII.5 Antécédents allergiques

Les allergies peuvent être liées aux médicaments, aux aliments ou à bien d'autres causes (Annexe 13, Tableau XII).

Nous avons trouvé une différence significative pour les mères ($\chi^2 = 4.52$, $p=0.033$), celles d'enfants asthmatiques présentent plus d'allergies (43.9%) que les autres mères (29.0%).

Selon Cook-Mills. (2015), le développement d'une sensibilité aux allergènes peut survenir avant la naissance. Dans les rapports examinant les associations entre l'asthme maternel et paternel humain et le développement d'allergies chez la progéniture, la plupart des associations sont liées à l'allergie/asthme maternel, ce qui suggère que la sensibilisation peut survenir avant la naissance ou tôt dans la période postnatale.

Liu et al. (2018) ont montré que l'allergie alimentaire est susceptible d'être déterminée non seulement par les facteurs de risque de la progéniture, mais aussi par les facteurs de risque des parents, en particulier ceux liés aux expositions maternelles pendant la grossesse (environnement in utero) et la période d'allaitement. Dans un travail de Brahim Errahmani et al. (2013), il avait été

signalé que le risque d'allergie chez l'enfant était plus élevé lorsqu'il s'agissait de la mère ayant des antécédents d'allergies.

Dans la famille paternelle, une différence significative ($\chi^2 = 6.443$; $p=0.01$) a été observée pour des membres de la famille des patients asthmatiques un peu plus lointains comme des cousins et des cousines. Pratiquement le double de ceux liés à un patient asthmatique ont été déclarés présentant (ou ayant présenté) des allergies (32.7% contre 16%).

Relativement à la famille maternelle, ce lien a été observé chez les tantes et les oncles des enfants asthmatiques. En effet, les résultats montrent que plus du double des tantes des enfants asthmatiques présentent (ou ont présenté) des allergies (29.2% contre 13.4% pour les autres familles), ce lien est hautement significatif ($\chi^2=6.97$, $p=0.008$).

Le même constat est fait pour les oncles, plus du double des oncles des enfants asthmatiques présentent (ou ont présenté) des allergies (22.9% contre 9.9%), là aussi, le lien est très significatif ($\chi^2=6.09$, $p=0.01$).

On trouve significativement plus d'allergies des oncles maternels chez les garçons asthmatiques $\chi^2=5.14$, $p=0.02$ (résidu +3.8)

Tableau XII: Distribution des 2 groupes d'enfants selon les antécédents d'allergies.

Antécédents	Asthmatiques	%	Autres	%	χ^2	P
	Oui / Non	Oui	Oui / Non	Oui		
Frères	12/32	27.3	38/119	24.2	0.173	0.68
Sœurs	16/30	34.8	39/112	25.8	1.405	0.24
Père	10/48	17.2	38/179	17.5	0.002	0.96
Mère	25/32	43.9	63/154	29.0	4.522	0.033
Famille paternelle						
Grand-père	5/44	10.2	12/172	6.5	0.795	0.37
Grand-mère	6/45	11.8	24/170	12.4	0.014	0.91
Tantes	13/38	25.5	35/160	17.9	1.464	0.23
Oncles	6/45	11.8	15/179	7.7	0.838	0.36
Autres	16/33	32.7	32/162	16.5	6.443	0.01
Famille maternelle						
Grand-père	5/45	10.0	11/192	5.4	1.421	0.23
Grand-mère	5/46	9.8	24/181	11.7	0.147	0.70
Tantes	14/34	29.2	27/174	13.4	6.974	0.008
Oncles	11/37	22.9	20/182	9.9	6.049	0.01
Autres	11/36	23.4	33/164	35.5	1.136	0.29

VIII IMC en fonction du sexe

Nous avons établi les graphes des indices de masse corporelle (IMC) pour les garçons et pour les filles. Notre but était de rechercher une éventuelle incidence du surpoids ou de l'obésité sur la prévalence de l'asthme.

Dans le groupe des garçons (Figure 13), on observe qu'il y a :

2 garçons non asthmatiques parmi 48 en maigreux ($\approx 4\%$)

3 garçons asthmatiques en surpoids ($\approx 6\%$)

5 garçons, dont 3 asthmatiques en obésité ($\approx 10\%$)

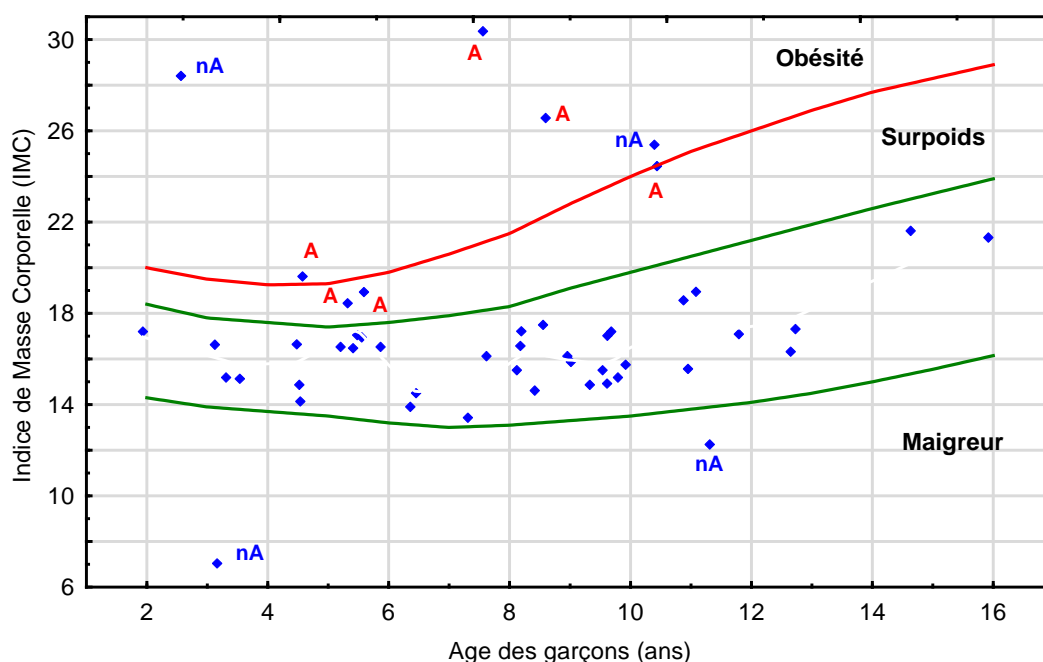


Figure 13 : Indice de Masse Corporelle (IMC) en fonction de l'âge des garçons

Dans le groupe des filles (Figure 14), on observe qu'il y a :

3 filles non asthmatiques parmi 52 en maigreux ($\approx 6\%$)

6 filles, dont 2 asthmatiques, en surpoids ($\approx 12\%$)

Pas d'obésité déclarée.

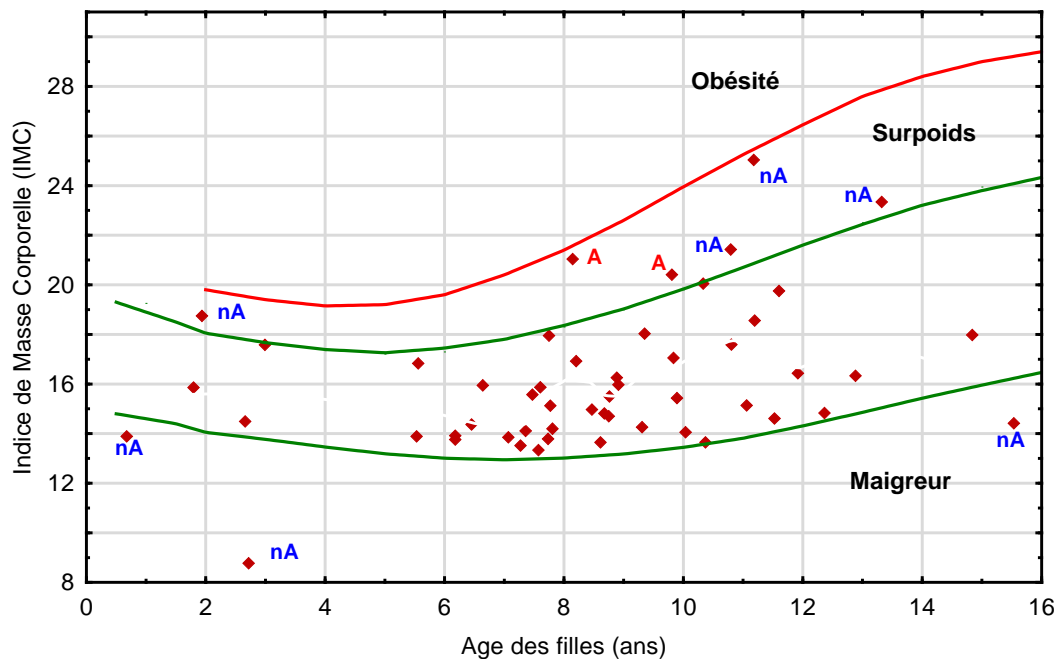


Figure 14 : Indice de Masse Corporelle (IMC) en fonction de l'âge des filles

Ces données assez disparates ne mettent malheureusement en évidence rien de particulier.

Allam et al. (2016) ont trouvé la prévalence du surpoids incluant l'obésité égale à 23,1 % dont 7,1 % d'enfants obèses et 9,1 % maigres sans différence significative pour la prévalence de l'obésité entre les deux sexes.

Selon Lang (2019), la prévalence de l'asthme actuel augmente avec la corpulence.

Cette association entre surpoids et asthme chez l'enfant a été décrite dans de nombreuses études. Delmas et al. (2009) ont trouvé que chez les filles était observée une tendance à l'augmentation de la prévalence de l'asthme en fonction de la corpulence, de 8,1 % chez les filles minces, maigres ou de corpulence normale à 10,2 % chez celles en surpoids et 12,7 % chez celles obèses, de même ampleur que la tendance observée chez un ensemble d'élèves mais qui n'était pas statistiquement significative (tendance linéaire, $p=0.06$).

den Dekker et al. (2017) et Saadé (2014), cherchant si l'IMC ou d'autres mesures de la distribution du tissu adipeux étaient associées à l'asthme et aux fonctions pulmonaires ont constaté que celui-ci (l'IMC) était associé à un risque plus élevé de respiration sifflante. L'étude de Dekker et ses collègues souligne toutefois l'importance de ne pas limiter l'étude de l'asthme obèse à l'image incomplète représentée par l'IMC.

Dans une étude cas-témoin sur l'asthme chez des enfants portoricains, le tour de taille et le pourcentage de graisse corporelle ont montré des associations avec les symptômes de l'asthme induit par l'exercice (Forno et al., 2014).

L'association du sexe avec le développement de l'asthme chez les enfants est cohérent avec plusieurs études antérieures, qu'ont montré que le sexe masculin était un facteur de risque pour les

GPm : Antécédents Grand Père (maternel); GMm : Antécédents Grand-Mère (maternelle); GPp : Antécédents Grand Père (paternel)

Nous remarquons que le regroupement des enfants asthmatiques présente plus de disparités, c'est un groupe présentant moins de cohérence que celui des autres enfants, dû à une variabilité forte inter-individus, que nous avons remarqué.

Ces regroupements remarquables, en vertu de la faiblesse de la variance expliquée, ne restent donc pertinents que pour un groupe restreint d'enfants, ce qui présume déjà de la difficulté à mettre en œuvre la régression logistique qui, pour converger convenablement, passera probablement par une élimination sensible d'un certain nombre de paramètres pour un modèle adéquat.

X Régression logistique (RL)

La régression logistique permet l'élaboration d'un modèle prédictif de la probabilité de présence ou d'absence d'un symptôme en fonction d'un certain nombre de variables qu'on appelle prédicteurs.

On voit dans la littérature que la régression logistique a largement été utilisée dans l'étude de l'asthme, pour cerner entre autres les associations ou relations entre dose-effet, "expositions" et la rhinite allergique infantile, symptômes de rhinite (Wang et al., 2015)

Il y a aussi l'effet du tabagisme maternel chez les enfants asthmatiques (Weitzman et al., 1990), la relation avec la sévérité de l'asthme et les symptômes de l'anxiété et de la dépression (Richardson et al., 2006) ou le changement dans la prévalence de l'asthme (Akinbami et al., 2016) etc...

Dans notre cas, la variable testée est la présence ou l'absence d'asthme chez un enfant, en fonction des modalités d'un ensemble de variables (prédicteurs). On rappelle que cette technique est le pendant de la régression linéaire pour des variables dichotomiques et qu'elle va plus loin que les modèles d'analyse discriminante.

C'est une réponse mathématique de type prédictif à la question : Quelle est la probabilité pour un enfant d'avoir un asthme en fonction des valeurs prises par les variables le caractérisant comme le sexe, la prématurité, la consanguinité, avoir ou avoir eu la laryngite, la rhinite, la conjonctivite etc...

Nous sommes partis dans notre cas de plus d'une cinquantaine de variables (facteurs prédicteurs). Les coefficients de la régression logistique peuvent alors servir à estimer des rapports de cotes (odds-ratio) pour les diverses variables indépendantes retenues dans la modèle.

L'odds est égal à un rapport $\frac{r}{1-r}$ où r est la probabilité d'un évènement. Exemple, pour un évènement ayant la probabilité de 8% de se produire, l'odds sera égal à $8/92=0.087 \approx 8.7\%$

Test de Hosmer-Lemeshow

Le test d'adéquation de l'ajustement de Hosmer-Lemeshow compare les effectifs attendus des événements aux effectifs observés afin d'évaluer l'ajustement du modèle aux données.

C'est indéniablement l'un des meilleurs tests actuels.

Nous avons utilisé la méthode de Wald ascendante (et d'autres) selon le modèle élaboré par Hosmer et Lemeshow en 1989 (Annexe 14).

Cette technique consiste à introduire les variables pas après pas (step by step) en fonction de leur degré de signification dans le modèle en élaboration.

La régression logistique n'a malheureusement abouti qu'à un nombre restreint de variables significatives malgré plusieurs méthodes et plusieurs types de convergences essayés, comme celle du maximum de vraisemblance (Maximum Likelihood).

L'analyse a porté sur la totalité de l'échantillon, sans à priori empirique ou théorique, soit 275 enregistrements parmi lesquels un peu plus de la moitié, 144 seulement ont été retenus par le modèle (52.4%).

Le test de Wald $W=40.7$ ($p<0.001$) a été trouvé très hautement significatif.

Les tests composites du modèle sont tous significatifs au 4^{ème} pas (notre dernier pas de convergence).

- Pas ($\chi^2=3.9$, $p=0.047$)
- Bloc ($\chi^2=27.6$, $p<0.001$)
- Modèle ($\chi^2=27.6$, $p<0.001$)

Nous donnons le r^2 de Nagelkerke basé sur la vraisemblance du modèle, plus il s'éloigne de 0, meilleur sera le modèle. Il a été trouvé égal à 0.27, relativement faible, mais pour une très bonne convergence entre valeurs expérimentales et valeurs prédites puisque le test de Hosmer Lemeshow (Tableau XIII) avec un degré de signification égal à 0.823 signifie que 82% des prédictions sont conformes à l'expérimentation, ce qui est plus qu'acceptable.

En effet, pour 39 enregistrements, le modèle a prévu au 4^{ème} pas :

- 37.03 pour une valeur expérimentale égale à 36 enfants non asthmatiques
- 1.97 pour une valeur expérimentale égale à 3 enfants asthmatiques

Tableau XIII : Test de Hosmer-Lemeshow

Pas	χ^2	ddl	Signif.
4	2.186	5	0,823

Les seules variables significatives retenues par modèle sont, par ordre décroissant de signification (Tableau XIV) :

- Les antécédents chez l'oncle paternel (p=0.008)
- La rhinite (p=0.014)
- Les antécédents chez la mère (p=0.026)
- La dermatite atopique (p=0.044)

Garrot (2010), en utilisant la régression logistique a montré que les antécédents familiaux d'atopie et les grossesses multiples apparaissaient comme des facteurs de risque de survenue d'une dermatite atopique à l'âge de 5 ans.

Tableau XIV : Variables significatives retenues dans le modèle

	B	S/\sqrt{n}	Wald	ddl	p	e^B
Pas 4 Rhinite	1.21	0.49	6.04	1	0.014	3.36
Dermatite atopique	1.04	0.52	4.05	1	0.044	2.82
Antécédents mère	1.04	0.47	4.93	1	0.026	2.83
Antécédents oncle paternel	1.74	0.66	7.04	1	0.008	5.69
Constante	-7.12	1.93	13.66	1	0.000	0.001

Même si ce modèle reste limité pour le nombre de prédicteurs retenus, il a une très bonne puissance prédictive.

Il faut bien comprendre que des variables peuvent avoir un degré de signification <0.05 dès le 1^{er} pas, mais ce degré s'estompe dans les itérations successives qui tiennent compte de l'effet global et combiné de toutes les autres.

En effet, une variable peut ne plus avoir le même effet une fois qu'elle n'est plus considérée séparément mais en liaison avec les autres paramètres.

Juste un exemple pour la DRN avec p égal à :

- 0.024 au 1^{er} pas
- 0.097 au 2^{ème} pas
- 0.205 au 3^{ème} pas
- 0.239 au 4^{ème} pas

Ainsi, cette variable significative au 1^{er} pas (p=0.024<0.05) au 1^{er} pas du modèle ne l'est plus dans le modèle final (4^{ème} pas, p=0.239>>0.05).

$$\text{Dans ce modèle } Wald = \left(\frac{B}{E.S.} \right)^2$$

Prenons par exemple le paramètre « dermatite atopique »

$e^B=2.82$ représente la valeur multiplicative de la probabilité de l'événement quand ce paramètre change.

Exemple de prévision de la valeur de p (prévalence attendue) quand on change de catégorie pour le paramètre «dermatite atopique »

Considérons par exemple une valeur fictive de 3.5%

$$\text{Alors } p' = \frac{\text{odds}'}{(1+\text{odds}')} = \frac{\text{odds} * e^B}{1+\text{odds} * e^B} = \frac{(p/q) * e^B}{1+(p/q) * e^B} = \frac{(0.035/0.965) * 2.82}{1+(0.035/0.965) * 2.82} = 0.0928 \approx 9.3\%$$

Ceci signifie que le changement de catégorie «dermatite atopique» fait passer la probabilité d'avoir un asthme de 3.5% à 9.3%.

La probabilité est multipliée par 2.7, c'est presque 3 fois plus.

XI Analyse des arbres généalogiques

L'asthme et les allergies sont typiquement des affections complexes et hétérogènes (Dessaint, 2005). Leur origine multifactorielle reflète l'interaction de plusieurs régions génétiques et de facteurs d'environnement, protecteurs, déclenchants ou aggravants (Yang, 2018; Zhang et al., 2018; Meyers et al., 2014).

Les premiers chercheurs s'intéressant à la génétique quantitative pensaient que ces polygènes pourraient être une classe spécifique de gènes, mais Strachan et Read (1998) les considèrent comme des gènes mendéliens standards qui n'ont qu'un effet marginal sur le caractère particulier que l'on considère. Le même gène pourrait constituer le déterminant mendélien d'un caractère et un polygène pour un autre.

Deux arbres généalogiques ont été établis à partir de deux familles.

La première est la famille d'une fille diagnostiquée asthmatique (Figure 17), la deuxième est celle d'une fille non asthmatique avec des antécédents atopiques (Figure 18).

L'établissement de ces deux arbres a pour objectif la recherche du mode de transmission de l'asthme avec différentes atopies (rhinite allergique RA, dermatite atopique DA et allergie saisonnière AS).

Dans les figures 17 et 18 les symboles représentant les individus sont subdivisés en 4 parties : la première correspond à l'asthme, la deuxième à la rhinite, la troisième à la dermatite atopique et la quatrième à l'allergie saisonnière.

Analyse de la famille 1

La famille est composée de 3 générations avec un total est de 13 individus (Figure 17).

La fille **III.4** est diagnostiquée asthmatique. De plus, elle a une rhinite allergique et une dermatite atopique.

Le grand-père de la famille maternelle **I.1** (Figure 17) a une DA, qu'on retrouve aussi chez la grand-mère maternelle **I.2**, la tante **II.2** et sa descendance de sexe inconnu **III.1**, mais aussi chez l'oncle **II.3**. Cette DA est absente chez la mère **II.4** de la fille asthmatique en question.

Ce mode de transmission nous fait penser à la transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète puisqu'on voit qu'il y a une transmission verticale sans saut de génération. On a **I.2** qui transmet à **II.2** qui lui transmet à **III.1**, en même temps, il y a un saut de génération chez l'individu **II.4** qui est sain. On ne peut toutefois pas exclure la transmission récessive, puisque la mère **II.4** et le père **II.5** peuvent être porteurs du gène de la DA.

La tante **II.2** est allergique, ce caractère est retrouvé à la 3^{ème} génération chez la sœur **III.2**.

De ce fait, il est possible que l'allergie puisse être un caractère autosomique dominant à pénétrance incomplète avec saut de génération, ou bien il est autosomique récessif avec les parents **II.4** et **II.5** porteurs.

Deux grandes études ont été menées sur la transmission de l'atopie, l'une en 1924 et l'autre en 1916. Dans ces 2 études, 58.4% et 48.4 % des cas d'histoire familiale ont été rapportés respectivement, et une transmission autosomique dominante de l'atopie a été suggérée (Bijanzadeh, 2011)

L'oncle **II.3** et la mère **II.4** sont asthmatiques, ce caractère est transmis à la fille **III.4** et à sa sœur **III.2**.

Le grand-père de la famille paternelle **I.4** est asthmatique, donc l'asthme pourrait être un caractère autosomique dominant à pénétrance incomplète car il y a un saut de génération. Le père **II.5** est sain mais ses deux filles **III.2** et **III.4** sont asthmatiques. Ce caractère peut aussi être autosomique récessif, le père **II.5** est un porteur sain.

L'expression variable est liée à la pénétrance incomplète, fréquemment observée dans les maladies dominantes (Strachan et Read, 1998). La figure 17 montre l'exemple d'une famille où la fille **III.4** est atteinte d'asthme. Plusieurs membres de la famille présentent différents aspects d'atopies.

La cause est la même que pour la pénétrance incomplète : d'autres gènes ou des facteurs environnementaux ont une influence sur le développement des symptômes.

La pénétrance incomplète et l'expression variable sont des problèmes plus fréquemment rencontrés avec les caractères dominants qu'avec les caractères récessifs. Cela reflète en partie la

difficulté de détecter des pénétrances incomplètes dans un arbre généalogique typiquement récessif (Strachan et Read, 1998).

Selon Bierbaum et Heizmann (2007) et en raison d'une pénétrance incomplète, les individus porteurs d'un polymorphisme prédisposant pourraient être en bonne santé et donc classés en tant que sains. D'autre part, certains patients pourraient être asthmatiques uniquement en raison de stimuli environnementaux sans aucune prédisposition génétique, en raison d'un taux de phénotypie élevé.

Analyse de la famille 2

La famille est composée de 3 générations avec un total de 17 individus (Figure 18).

La fille **III.3** est non asthmatique mais elle a une RA, une DA et une AS.

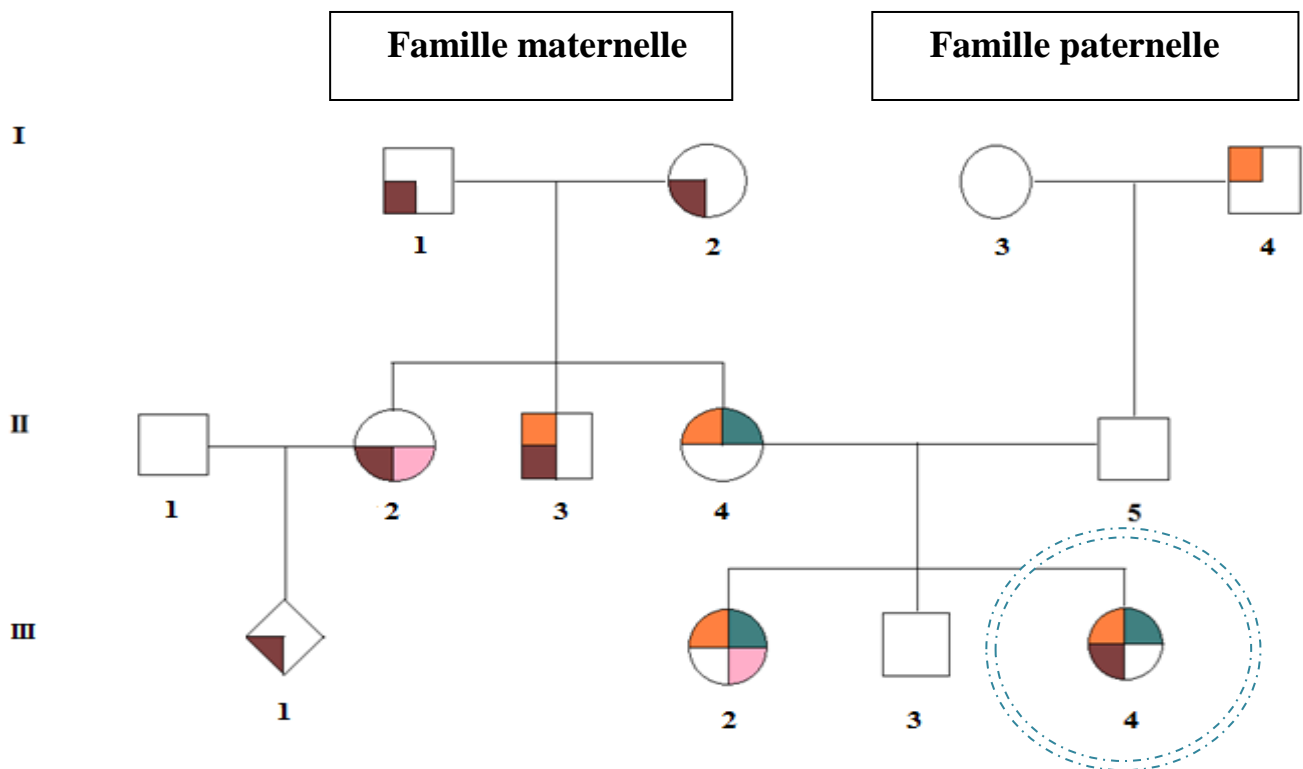
L'oncle maternel **II.3** est atteint d'asthme, de RA, de DA et d'AS en dépit du fait que les grands parents de la famille maternelle **I.1** et **I.2** soient phénotypiquement sains. On pense qu'il y a un saut de génération dans l'ascendance, ou qu'il existe une néo-mutation chez l'oncle **II.3**. Mais on trouve ces caractères (asthme, RA, DA et AS) en 3^{ème} génération chez le frère **III.4**, ce qui nous fait penser à une transmission autosomique récessive de ces caractères, le grand père paternel **I.4** est atteint d'asthme, de RA et de DA.

La littérature considère largement l'asthme comme un trait complexe puisque son expression clinique est dictée par l'effet combiné de plusieurs gènes dans des conditions environnementales particulières (Silverman et Palmer, 2000; Cookson, 2002).

En général, la complexité vient de l'absence de correspondance entre le phénotype et le génotype soit parce que le génotype résulte en différents phénotypes (par chance, par l'environnement ou par l'interaction avec d'autres gènes), soit différents génotypes résultent en un seul phénotype (Lander et Schork, 1994). Il est souvent impossible de trouver un gène qui montre une parfaite coségrégation avec un trait complexe. Plusieurs raisons expliquent ce problème, comme la pénétrance incomplète du gène (un individu porteur ne développera pas la maladie), les phénotopies (un individu qui n'est pas porteur mais présente la maladie), l'hétérogénéité génétique (plusieurs mutations sur des gènes différents peuvent résulter en un même phénotype) ou la transmission polygénique (plusieurs gènes doivent être transmis simultanément pour voir l'apparition de la maladie) (Lander et Schork, 1994; Hoffjan et Ober, 2002).

De manière plus précise, les traits complexes sont causés par l'interaction d'une multitude de gènes les uns avec les autres de même qu'avec les facteurs environnementaux pour créer un gradient de susceptibilité à la maladie (Weeks et Lathrop, 1995). Pour toutes ces raisons, il est difficile de trouver des déterminants génétiques qui sous-tendent la maladie (Hakonarson et Halapi, 2002).

Famille 1 : Enfant asthmatique













	Homme sain		Femme saine
	Homme asthmatique		Femme asthmatique
	Homme atteint de rhinite		Femme atteinte de rhinite
	Homme atteint de dermatite		Femme atteinte de dermatite
	Homme allergique		Femme allergique

Figure 17 : Arbre généalogique de la famille d'une fille asthmatique

Famille 2 : Enfant non asthmatique

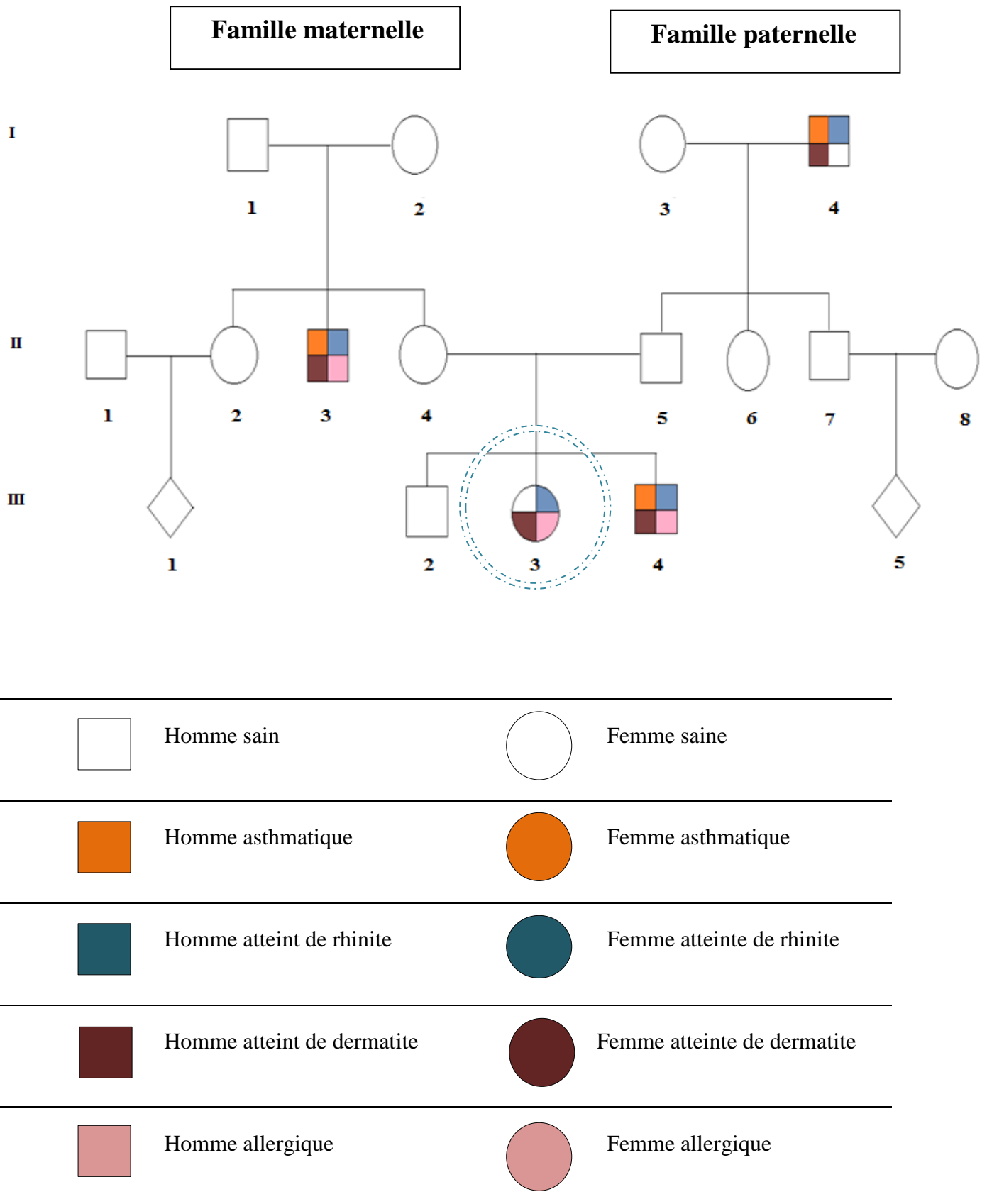


Figure 18 : Arbre généalogique de la famille d’une fille non asthmatique

Conclusion

L'asthme est la maladie la plus fréquente en Pédiatrie. Notre travail, qui a porté sur 2 groupes d'enfants, les uns porteurs et les autres non porteurs d'asthme avait pour but, à travers le suivi des facteurs atopiques et environnementaux, les antécédents génétiques et médicaux, de faire ressortir lesquels de ces facteurs étaient les plus discriminants relativement à la maladie et conséquemment d'établir grâce à une régression logistique, d'établir un modèle prédictif.

Un certain nombre de résultats ont été mis en évidence appuyant la dissimilarité entre les 2 groupes :

- Une proportion plus élevée de façon significative des enfants asthmatiques avec une rhinite (72.4%), dans la classe de poids 15-30 kg, les bas rangs de naissance, la présence d'allergies saisonnières et autres types d'allergies,.
- Ces enfants ont été trouvés fortement impactés par les antécédents allergiques des oncles et des tantes maternelles.
- La distribution des deux groupes d'enfant selon la saison de naissance n'a pas été probante.
- Un pourcentage significativement élevé du milieu fumeur dans les familles d'enfants non asthmatiques, et la présence plus forte de la laryngite.
- L'asthme maternel est apparu comme un facteur de risque d'asthme ou de respiration sifflante chez l'enfant.
- Une disparité troublante et remarquable entre les 2 groupes a été confirmée par les analyses de correspondances multiples. Les enfants asthmatiques forment un groupe à forte variabilité factorielle.
- La régression logistique n'a malheureusement abouti qu'à un nombre restreint de variables significatives pour le modèle recherché, ce contretemps est compensé par la forte prédictibilité atteinte égale à 82.3% (Hosmer-Lemeshow). Les 4 variables retenues dans le modèle sont les antécédents chez l'oncle paternel ($p=0.008$), la rhinite ($p=0.014$), les antécédents chez la mère ($p=0.026$) et la dermatite atopique ($p=0.044$).

Perspectives

Certaines variables (comme, par exemple la prématurité ou la conjonctivite et d'autres) n'ont pas convergé dans la recherche du modèle logistique, malgré leur mise en évidence dans les correspondances multiples. Il est possible que les réponses aux questionnaires puissent souffrir

d'approximations. L'idéal serait dans le cas d'un approfondissement de ce travail, de plus se concentrer sur les dossiers médicaux et de prévoir un échantillonnage encore plus vaste.

Recommandations

Nous tenons enfin à sensibiliser les parents à suivre leur enfants lorsqu'ils sont non asthmatiques mais présentant des atopies, car la probabilité est plus élevée de développer un asthme plus tard, surtout si ces enfants ont aussi des antécédents familiaux atopiques.

Références

A

- Abbas AK, Andrew H, Lichtman H, Pierr E, Masson L, Scott J et al. (2013). Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Health Sciences, France.
- Abbott S, Becker P, Robin J, Green RJ (2013) The Relationship between Maternal Atopy and Childhood Asthma in Pretoria, South Africa. ISRN Allergy.
- Agodokpessi G, Dossou-Yovo S, Hountohotegbe T, Panou M, Djogbessi D, Bigot C, Bigot A (2018). Évaluation de la sensibilisation à 3 trophallergènes courants chez les enfants suivis pour asthme et ou rhinite allergique en Afrique subsaharienne : étude comparée du prick-test et du dosage des IgEs à Cotonou, Bénin. *Revue Française d'Allergologie*, 58(5): 361–366.
- Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM (2016). Changing Trends in Asthma Prevalence Among Children. *Pediatrics* 137(1): 1–7.
- Alaskhar Alhamwe B, Khalaila R, Wolf J, von Bülow V, Harb H at al. (2018). Histone modifications and their role in epigenetics of atopy and allergic diseases. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 14(1).
- Alfrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N (2008). L'asthme en France en 2006, prévalence et contrôle des symptômes. *Question d'économie de la santé IRDES* (138).
- Allam O, Oulamara H, Agli AN (2016). Prévalence et facteurs de risque du surpoids chez des enfants scolarisés dans une ville de l'est algérien (Constantine). *Antropo*35:91–102. www.didac.ehu.es/antropo.
- Almqvist C, Worm M, Leynaert B (2008). Working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 63(1):47–57.
- Amat F, Paluel-Marmont C, Lambert N, Bourgoïn-Heck M, Just J (2018). La dermatite atopique au sein des autres maladies atopiques : première étape du syndrome de multi-morbidité atopique ? Analyse de la littérature. *Revue Française d'Allergologie*.
- Arathimos R, Granell R, Haycock P, Richmond R.C, Yarmolinsky J, Relton CL, Tilling K (2019). Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma. *Thorax* 0:1–10.

B

- Bach JF, Chatenoud L (2002). *Immunologie: 4ème édition*, (Flammarion médecine-sciences, 2002).

- Bara I, Ozier A, Tunon de Lara JM, Marthan R, Berger P (2010).** Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma. *Eur Respir J* 36:1–11; in press.
- Barnig C, Martin C (2018).** Asthme et microbiome. *Revue Des Maladies Respiratoires* 35(2):103–115.
- Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE, Custovic A (2015).** Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link. *Current Dermatology Reports* 4(4):221–9227. doi:10.1007/s13671-015-0121-6.
- Berair R, Brightling CE (2014).** Asthma therapy and its effect on airway remodelling. *Drugs* 74:1345–69.
- Bierbaum S, Heinzmann A (2007).** The genetics of bronchial asthma in children. *Respiratory Medicine* 101(7):1369–1375.
- Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB (2011).** An understanding of the genetic basis of asthma. *Indian Journal of Medical Research* 134(2):149–161.
- Blaser KT (2008).** Cell Regulation in Allergy, Asthma and Atopic Skin Diseases, Karger
- Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier MH, Aschard H, Boudiere A, Bousquet J, Chanoine S et al. (2015).** Facteurs génétiques et environnementaux de l’asthme et de l’allergie : synthèse des résultats de l’étude EGEA. *Revue des Maladies Respiratoires*
- Brahim Errahmani M, Mohamed Said R, Habraoui F, Kaddache C, Boukari R (2013).** Statistical Approaches in Identifying Relationships in Disease Background Parameters using Multiple Correspondence Analysis: Case of Atopies in Relation to Asthma.. *Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies* 70(1) :136–143.

C

- Cabou C (2016).** L’atopie Du Jeune Enfant Et Sa Prise En Charge En Dermatologie; Thèse de Doctorat, Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des Sciences Pharmaceutiques.
- Carr TF, Stern DA, Halonen M, Wright AL, Martinez FD (2018).** Non-atopic Rhinitis at Age 6 is Associated with Subsequent Development of Asthma. *Clinical & Experimental Allergy*.
- Chapman DG, Irvin CG (2015).** Mechanisms of airway hyper-responsiveness in asthma: the past, present and yet to come. *Clinical & Experimental Allergy* 45(4):706–719.
- Cook-Mills JM (2015).** Maternal Influences over Offspring Allergic Responses. *Current Allergy and Asthma Reports* 15(2).
- Cookson WOS (2002).** Asthma genetics. *Chest* 121:7S–13S.

D

- Darveaux** JI, **Lemanske** RF (2014). Infection-Related Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2(6):658–663.
- Dautzenberg** B (2006). Guide pratique de l’asthme, 3^{ème} édition, Paris, Masson, p. 5.
- Davidson** EJ, **Yang** IV (2018). Role of epigenetics in the development of childhood asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 1.
- Davies** DE (2014). Epithelial barrier function and immunity in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 11 Suppl 5, S244–51.
- Delmas** MC, **Guignon** N, **Leynaert** B, **Com-Ruelle** L, **Annesi-Maesano** I, **Herbet** JB, **Fuhrman** C (2009). Prévalence de l’asthme chez l’enfant en France. *Archives de Pédiatrie* 16(9):1261–1269.
- den Dekker** HT, **Ros** KPI, **de Jongste** JC, **Reiss** IK, **Jaddoe** VWV, **Duijts** L (2017). Body fat mass distribution and interrupter resistance, fractional exhaled nitric oxide and asthma at school-age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139(3):810–818.
- Dessaint** JP (2005). Génétique de l’asthme et des allergies. *Revue française d’allergologie et d’immunologie clinique* 45:200–207.
- Dharmage** SC, **Lowe** AJ, **Matheson** MC, **Burgess** JA, **Allen** KJ, **Abramson** MJ (2014). Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 69:17–27.
- Doherty** T, **Broide** D (2007). Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Curr Opin Immunol* 19:676–680.
- Dougherty** RH, **Fahy** JV (2009). Acute exacerbations of asthma :epidemiology,biology and the exacerbation-pronephenotype. *Clin ExpAllergy* 39:193–202.
- Dutau** G (2006). Allergologie, Masson.
- Dutau** G, **Lavaud** F (2018). La rhinite allergique et ses comorbidités. *Revue Française d’Allergologie*.
- Dutau** G, **Rancé** F (2007). Facteurs de risque de l’allergie alimentaire sévère. *Revue Française d’Allergologie et d’Immunologie Clinique* 47:102–109.

E

- Ederle** C, **Donnay** C, **Khayath** N, **Mielcarek** M, **de Blay** F (2018). Asthma and Cleaning: What’s New? *Current Treatment Options in Allergy* 5(1):29–40. doi:10.1007/s40521-018-0153-9.
- El Mousan** MI, **Al Salloum** AA, **Al Herbish** AS, **Al Omar** AA, **Qurachi** MM (2008). Does consanguinity increase the risk of bronchial asthma in children? *Annals of Thoracic Medicine* 3(2):41–43.

Elmghari M, Benjelloun H, Zaghba N, Bakhatar A, Yassine N, Bahlaoui A (2015). Asthme et allergie alimentaire. *Revue des Maladies Respiratoires* Vol 32.

F

Fellague Chebra K, Messaoudi Z (2018). Analyse multidimensionnelle des antécédents génétiques et des facteurs environnementaux : cas de diverses atopies chez des enfants asthmatiques. Mémoire de Master de Génétique, Université Saâd Dahlab, Blida 1.

Forno E, Acosta-Pérez E, Brehm JM, Han YY, Alvarez M, Colón-Semidey A et al. (2014). Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(5):1308–1314.

G

Galeraa C, Demolyb P (2012). Allergic conjunctivitis: diagnostic difficulties and allergen immunotherapy. *Revue Française d'Allergologie*.

Garden FL, Toelle BG, Mihrshahi S, Webb KL, Almqvist C, Tovey ER, Brew BK, Ayer JG et al. (2018). Cohort profile: The Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *International Journal of Epidemiology* 1736–1736k.

Garrot E (2010). Effet de l'antibiothérapie neonatale sur le survenue atopique à 5 ans chez l'enfant prématuré, Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine, Université de Nantes, France.

Gazala E, Ron-Feldman V, Alterman M, Kama S, Novack L (2006). The association between birth season and future development of childhood asthma. *Pediatric Pulmonology* 41(12):1125–1128.

GINA (2011). The Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Classification of Asthma control. Sur le site internet www.ginasthma.com.

GINA (2015). Internet, cited. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

GINA (2018). Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: www.ginasthma.org.

Goetz P, Ghedira K (2012). *Phytothérapie anti-infectieuse*, Springer-Verlag France, Paris. 181.

Gon Y, Hashimoto S, (2018). Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergology International* 67:12–17.

H

Habraoui F (2013). Analyse statistique et explication biologique des différentes manifestations de l'atopie chez des enfants asthmatiques. Mémoire de Master, Génétique, Université Saâd Dahlab, Blida 1.

- Hakonarson H, Halapi E (2002).** Genetic analyses in asthma :current concepts and future directions. *Am J Pharmacogenomics* 2:155–166.
- Hall S, Agrawal D (2014).** Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma. *Int Immunopharmacol* 23:316-29.
- Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q (2011).** Role of Transforming Growth Factor- β in Airway Remodeling in Asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 44(2):127–133.
- Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP et al. (2012).** Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 130:389–396.
- Hervé M (2008).** Asthme de l'enfant et environnement mt pédiatrie, vol. 11, n° 5.
- Hoffjan S, Ober C.** Present status on the genetic studies of asthma. *Curr Opin Immunol* 14:709–717.

J

- Janeway CA, Murphy K, Travers P, Masson PL, Walport M (2009).** *Immunobiologie*, De Boeck Supérieur.
- Jiang Z, Zhu L (2016).** Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma. *J Asthma Allergy* 9:101–7.
- Jniene A, El Fassy Fihry MT, Mahraoui C, Benyounes A, Douagui H, Tritar F, Beji M, El Gueddari Y (2017).** Diagnostic et prise en charge de l'asthme sévère dans 3 pays du Maghreb. *Revue Française d'Allergologie*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2017.01.007>.

K

- Karimi K, Forsythe P (2013).** Natural killer cells in asthma. *Front Immunol* 4:159.
- Kim A, Lim G, Oh I, Kim Y, Lee T, Lee J (2018).** Perinatal factors and the development of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 120:292–299.
- Kim WK (2014).** Association between respiratory viruses and asthma exacerbations. *Korean J Pediatr* 57(1):26–28.
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, Kuby J (2007).** *Kuby Immunology*, Freeman WH.
- Kovesi T, Giles BL, Pasterkamp H (2012).** La prise en charge à long terme de l'asthme chez les enfants inuits et des Premières nations : un outil de transfert du savoir fondé sur les lignes directrices canadiennes pour l'asthme pédiatrique, conçu pour être utilisé par les professionnels de la santé de première ligne qui travaillent dans des communautés isolées. *Paediatr Child Health* Vol 17.

L

- Laffont S, Blanquart E, Guéry JC (2018). Biais de sexe dans l'asthme allergique: Androgènes et cellules lymphoïdes innées de groupe 2, *Médecine/Sciences* 34:247–52.
- Lander ES, Seork NJ (1994). Genetic dissection of complex traits. *Science* 266(5184):353.
- Lang JE (2019). Obesity and childhood asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 1.
- Larose MC, Chakir J, Archambault AS, Joubert P, Provost V, Laviolette M, Flamand N (2015). Correlation between CCL26 production by human bronchial epithelial cells and airway eosinophils: Involvement in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 136:904–13.
- Leynaert B, Le Moual N, Neukirch C, Siroux V, Varraso R (2019). Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme. *Presse Med.* <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.022>.
- Lin J, Gao J, Lai K, Zhou X, He B et al. (2018). The characteristic of asthma control among nasal diseases population: results from a cross-sectional study. *PLoS One* 3(2).
- Liu X, Hong X, Tsai HJ, Mestan KK, Shi M, Kefi A et al. (2018). Genome-wide association study of maternal genetic effects and parent-of-origin effects on food allergy. *Medicine* 97(9):e0043.
- Loxham M, Davies DE, Blume C (2014). Epithelial function and dysfunction in asthma. *Clin Exp Allergy* 44:1299–313.

M

- Mahdi ME, Benbrahim F, Assermouh A, Hafidi NE, Benchekroun S, Mahraoui C (2015). Profil épidémiologique et prise en charge des exacerbations d'asthme chez l'enfant à l'hôpital d'enfants de Rabat au Maroc. *Pan African Medical Journal*, 20.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R (2004). Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 59(5):469–78.
- Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST (2014). The Genetics of Asthma: Towards a Personalised Approach to Diagnosis and Treatment. *Lancet Respir Med* 2(5):405–415.
- Mihalache A, Fitting JW (2014). L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien. *Revue Médicale Suisse*.
- Mirzakhani H, Carey VJ, Zeiger R, Bacharier LB, O'Connor GT, Schatz MX, Laranjo N, Scott T, Weiss ST, Litonjua AA (2018). Impact of Parental Asthma, Prenatal Maternal Asthma Control and Vitamin D Status on Risk of Asthma and Recurrent Wheeze in 3-Year Old Children. *Original Article-Asthma and Rhinitis*.

- Mishra V, Banga J, Silveyra P (2018).** Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. *Pharmacology & Therapeutics* 181:169–182. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.08.011.
- Moheimani F, Hsu ACY, Reid AT, Williams T, Kicic A, Stick SM, Hansbro M P, Wark PAB, Knight DA (2016).** The genetic and epigenetic landscapes of the epithelium in asthma. *Respiratory Research* 17(1).
- Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH (2015).** NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy* 70(7):828–35.

N

- Nafti S, Taright S, Elfatouh M, Yassine N, Benkheder A, Bouacha H, Fakhfakh H, Ali Khoudja M, Texier N, El Hasnaoui A (2009).** Prevalence of Asthma in North Africa : The Asthma Insights and Reality in the Maghreb (AIRMAG) Study. *Respir Med* 103(S2):S2–S11.

O

- O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ, et al. (2018).** Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 141:1468–75.

P

- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK (2017).** Asthma, Seminar.
- Park ST, Kim J (2016).** Trends in Next-Generation Sequencing and a New Era for Whole Genome Sequencing. *Int Neurol* 120:S76–83.
- Perotin JM (2016).** Asthme sévère : quels pneumallergènes ? *Revue française d'allergologie*.

R

- Richardson LP, Lozano P, Russo J, McCauley E, Bush T, Katon W (2006).** Asthma Symptom Burden: Relationship to Asthma Severity and Anxiety and Depression Symptoms, *Pediatrics*. Vol 118/ Issue 3.
- Rochat T, Bridevaux PO, Gerbase M, Probst-Hensch N, Künzli N (2012).** Quel est le rôle de la pollution atmosphérique dans l'asthme ? *Revue Médicale Suisse*.
- Rosas-Salazar C, Ramratnam SK, Brehm JM, Han YY, Boutaoui N, Forno E et al. (2014).** Prematurity, atopy, and childhood asthma in Puerto Ricans. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2):357–362.e8.

S

- Saadé D (2014). Relations entre profils alimentaires et maladies allergiques de l'enfant. Étude des Six Villes Françaises. Thèse de Doctorat. Université de Bordeaux et Université Libanaise.
- Saglani S, Clare MD, Lloyd M (2019). The Immunopathogenesis of Asthma, *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Ninth Edition* 665–676.e3.
- Sanfiorenzo C, Pipet A (2011). Facteurs déclenchants : médicaments. *Revue des Maladies Respiratoires* 28:1059–1070.
- Schachter LM, Peat JK, Salome CM (2003). Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 58:1031–5.
- Silverman EK, Palmer LJ (2000). Case-control association studies for the Genetics of Complex respiratory disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:645–648.
- Simpson EL, Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS (2012). Current issues in atopic comorbidities and preventing the atopic march. *Semin Cutan Med Surg* 31(3 Suppl):S6–9.
- Soo-Taek UH, Jong-Sook P et al. (2018). Association of Genetic Variants of NLRP4 with Exacerbation of Asthma: The Effect of Smoking. *Dna And Cell Biology Vol 38, N 1*, Mary Ann Liebert, Inc., p. 76–84.
- Spoerl D, Yannick D et al. (2015). Le rôle de l'épigénétique dans l'asthme. *Allergologie et Immunologie, Forum Médical Suisse* 15(3):39–40.
- Steinegger L, Regenass S, Bachmann LM, Probst E, Steiner UC (2018). Atopy and related clinical symptoms among Swiss medical students from 2007 to 2015. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 14(1).
- Strachan T, Read AP (1998). *Génétique Moléculaire Humaine*. Médecine-Science, Flammarion, Paris.
- Striz I, Brabcova E, Kolesar L, Sekerkova A (2014). Cytokine networking of innate immunity cells: a potential target of therapy. *Clin Sci Lond* 126:593–612.
- Sulaiman I, Lim JCW, Soo HL, Stanslas J (2016). Molecularly targeted therapies for asthma: Current development, challenges and potential clinical translation. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 40:52–68.

T

- Tabatabaian F, Ledford DK, Casale TB (2017). Biologic and New Therapies in Asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 37(2):329–343. doi:10.1016/j.iac.2017.01.007.
- TAHINA (2005). Transition épidémiologique et système de santé. Enquête Nationale Santé. Institut National de Santé publique. Algérie.

- Tashiro H, Shore SA (2018). Obesity and severe asthma. *Allergy International*.
- Touri SN (2018). Les Phénotypes de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant de moins de cinq ans. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Université Saâd Dahlab, Blida 1.
- Trindade SC et al. (2019). Humoral Immunity in the Context of the Relationship between Periodontitis and Severe Asthma - Literature Review. *EC Dental Science* 18(1):82–90.
- Tsicopoulos A, de Nadai P, Glineur C (2013). Environmental and genetic contribution in airway epithelial barrier in asthma pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13(5):495–9.

U

- Underner M, Perriot J, Peiffer G, Meurice JC (2015). Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme. *Revue Des Maladies Respiratoires* 32(2):110–137.

V

- Varshney J, Varshney H (2015). Allergic Rhinitis: an Overview. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 67(2):143–149.
- Vercelli D (2008). Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 8:169–82.
- Vervloet D, Rancé F, Birnbaum J, Clément O (2007). L'asthme représente -t-il un facteur de l'anaphylaxie. *Revue des Maladies Respiratoires* 24:7S27–7S33.
- Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, Bonsignore G (2003). Airway remodeling in asthma. *Chest* 123(Suppl 3):417S–422S.

W

- Wang X, Liu W, Hu Y, Zou Z, Shen L, Huang C (2015). Home Environment, Lifestyles Behaviors, and Rhinitis in Childhood. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*.
- Weeks DE, Lathrop GM (1995). Polygenic disease: methods for mapping complex disease traits. *Trends Genet* 11:513–519.
- Weinberger SE, Cockrill BA, Mande J (2017). *Principles of Pulmonary Medicine E-Book*, 7ème édition, Ch 5, Asthma ,p.74–92.
- Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A (1990). Maternal Smoking and Childhood Asthma. *Pediatrics* Vol 85/Issue 4.
- WHO (2016). World Health Organization, Bronchial Asthma. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en/>.

Wright LS, Rifas-Shiman SL, Oken E, Litonjua AA, Gold DR (2018). Prenatal and early life fructose, fructose-containing beverages, and midchild-hood asthma. *Ann Am Thorac Soc* 15 (2):217–24.

Y

Yang (2018). DNA methylation signatures of atopy and asthma. *Lancet Respir Med*. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30504-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30504-6).

Yoo S, Kim HB, Lee SY et al. (2011). Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 154:42–8.

Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC (2018). Hormones, sex, and asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 120(5):488–494.

Z

Zhang D, Wu Y, Sun G (2018). miR-192 suppresses T follicular helper cell differentiation by targeting CXCR5 in childhood asthma. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 78(3) :236–242.

Annexe 1

Matériel biologique et non biologique

Prick test



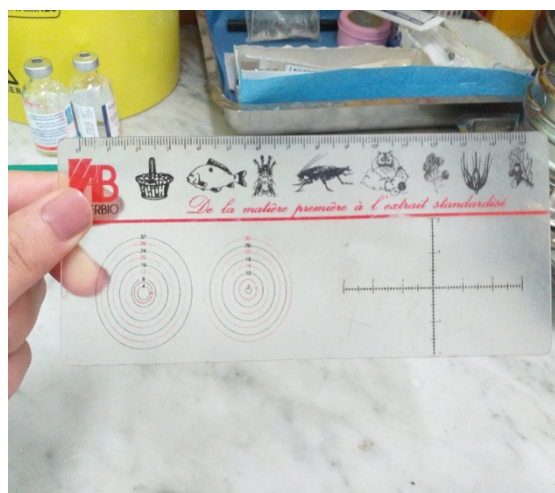
Aiguille stérile à usage unique



Aiguilles stériles, Coton, Alcool, Règle graduée



Extraits allergéniques



Règle graduée pour la mesure des papules

Annexe 2

Matériel non biologique

Questionnaire : enfant asthmatique		Code :	
Date de la consultation :			
Nom et prénom :		Né(e) le / /	
Sexe : Mas / Fém	Poids : (kg)	Taille : (m)	
Rang de naissance :	Prématuré : Oui / Non	Vacciné : Oui / Non	
Diagnostic :			
Traitement :		Durée d'évolution :	
Prick-test : Nég / Pos		IgE spécifiques :	
Consanguinité des parents : Oui / Non		Si oui, degré de cons. :	
Logement humide : Oui / Non	Proximité d'une zone polluée ?? (rivière polluée, autoroute à fort trafic, usine déversant des gaz, poussières, fumées dans l'atmosphère...).		
Présence de fumeurs : Oui / Non Si oui, nombre :			
Présence d'animaux : Oui / Non Espèces : Nombre :			
Lieux où l'enfant a vécu :		de : à :	
		de : à :	

Antécédents médicaux chez l'enfant

A-t-il été hospitalisé	Oui / Non	Laryngite	Oui / Non
Si oui, cause de l'hosp.		Conjonctivite	Oui / Non
à l'âge de		Rhinite	Oui / Non
DRN	Oui / Non	Dermatite atopique	Oui / Non
Cures	Oui / Non	Allergie saisonnière	Oui / Non
Si oui, nombre		Allergie alimentaire	Oui / Non
Médicaments reçus		Allergie aux médicaments	Oui / Non
Corticoïdes oraux		Autres allergies	Oui / Non
Nombre			

Annexe 3

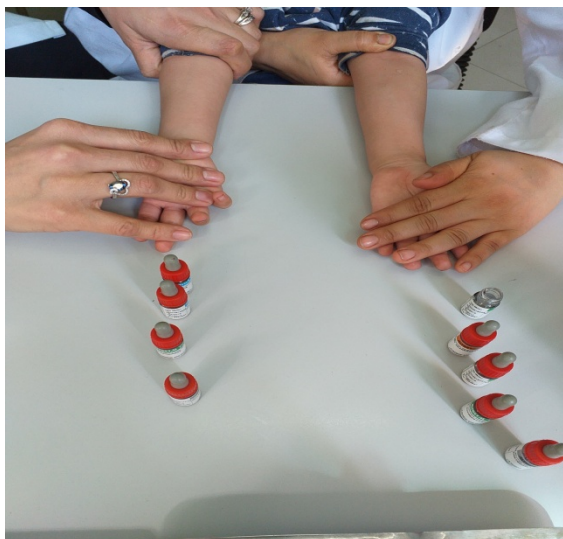
Questionnaire : enfant non asthmatique		Code :	
Date de la consultation :		Motif :	
Nom et prénom :		Né(e) le : / /	
Sexe : Mas /Fém		Poids : (kg)	Taille : (m)
Rang de naissance :		Prématuré : Oui / Non	Vacciné : Oui / Non
Consanguinité des parents : Oui / Non		Si oui, degré de cons. :	
Logement humide : Oui / Non		Proximité d'une zone polluée ?? (rivière polluée, autoroute à fort trafic, usine déversant des gaz, poussières, fumées dans l'atmosphère...).	
Présence de fumeurs : Oui /Non Si oui, nombre :			
Présence d'animaux : Oui /Non Espèces : Nombre :			
Lieux où l'enfant à vécu :		de : à :	
		de : à :	

Antécédents médicaux chez l'enfant

A-t-il été hospitalisé	Oui / Non	Laryngite	Oui / Non
Si oui, cause de l'hosp.		Conjonctivite	Oui / Non
à l'âge de		Rhinite	Oui / Non
DRN	Oui / Non	Dermatite atopique	Oui / Non
		Allergie saisonnière	Oui / Non
		Allergie alimentaire	Oui / Non
		Allergie aux médicaments	Oui / Non
		Autres allergie	Oui / Non

Annexe 4

Méthode : Les étapes du Prick test



Etape 1



Etape 2



Etape 3



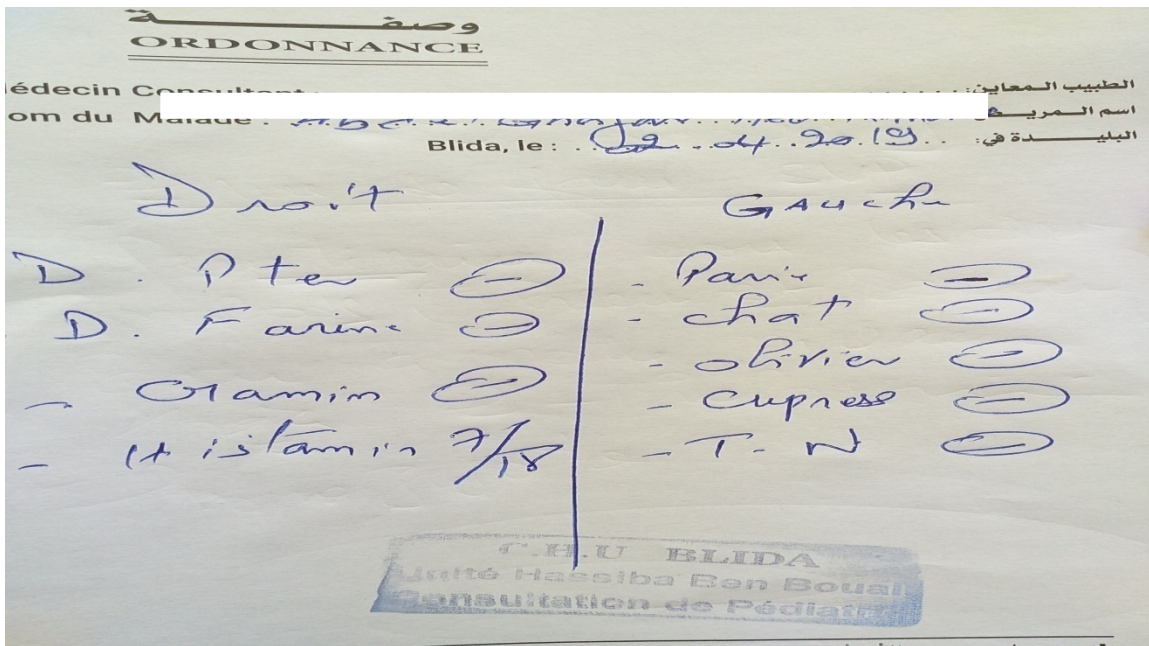
Etape 4



Etape 5



Etape 6



Résultat négative

Annexe 5

Groupe*Sexe

Gr	Asth		Sexe		Total
			Mas	Fém	
		Effectif	34	24	58
		Effectif théorique	30,4	27,6	58,0
		% dans Gr	58,6%	41,4%	100,0%
		Résidu	3,6	-3,6	
	N_Asth	Effectif	110	107	217
		Effectif théorique	113,6	103,4	217,0
		% dans Gr	50,7%	49,3%	100,0%
		Résidu	-3,6	3,6	
Total		Effectif	144	131	275
		Effectif théorique	144,0	131,0	275,0
		% dans Gr	52,4%	47,6%	100,0%

Test du χ^2

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	1,154 ^a	1	0,283		
Correction pour continuité ^b	0,858	1	0,354		
N d'observations valides	275				

Tests du χ^2 non paramétriques

Sexe

Gr		Effectif observé	N théorique	Résidus
Asth	Mas	34	29,0	5,0
	Fém	24	29,0	-5,0
	Total	58		
N_Asth	Mas	110	108,5	1,5
	Fém	107	108,5	-1,5
	Total	217		

Gr		Sexe
Asth	Khi-carré	1,724 ^a
	ddl	1
	Sig. asymptotique	0,189

N_Asth	Khi-carré	0,041 ^b
	ddl	1
	Sig. asymptotique	0,839

Annexe 6

Breakdown Table of Descriptive Statistics (Data.sta)						
Smallest N for any variable: 258						
Sexe	N	Age Mean	Age Std.Err.	Age Minimum	Age Maximum	Age Coef.Var.
Mas	135	6,0	0,3	0,5	16,6	59,6
Fém	123	6,7	0,3	0,2	15,5	55,7
All Grps	258	6,3	0,2	0,2	16,6	57,7

Annexe 7

Tableau croisé Groupe * Classes de poids						
			Poids_Cl			Total
			0-15 kg	15-30 kg	>=30 kg	
Groupe	Asth	Effectif	5	36	14	55
		Effectif théorique	15,0	29,7	10,4	55,0
		% dans Groupe	9,1%	65,5%	25,5%	100,0%
		Résidu	-10,0	6,3	3,6	
	N_Asth	Effectif	57	87	29	173
		Effectif théorique	47,0	93,3	32,6	173,0
		% dans Groupe	32,9%	50,3%	16,8%	100,0%
		Résidu	10,0	-6,3	-3,6	
Total	Effectif	62	123	43	228	
	Effectif théorique	62,0	123,0	43,0	228,0	
	% dans Groupe	27,2%	53,9%	18,9%	100,0%	

Tests du khi-carré			
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	12,186 ^a	2	0,002
N d'observations valides	228		

Annexe 8 - Groupe-Rang de naissance

		Rang de naissance (par classes)				
		1er	2ème	3ème	4ème et plus	Total
Groupe Asth	Effectif	14	23	8	11	56
	Effectif théorique	17,6	14,5	12,5	11,4	56,0
	% dans Groupe	25,0%	41,1%	14,3%	19,6%	100,0%
	Résidu	-3,6	8,5	-4,5	-0,4	
N_Asth	Effectif	65	42	48	40	195
	Effectif théorique	61,4	50,5	43,5	39,6	195,0
	% dans Groupe	33,3%	21,5%	24,6%	20,5%	100,0%
	Résidu	3,6	-8,5	4,5	0,4	
Total	Effectif	79	65	56	51	251
	Effectif théorique	79,0	65,0	56,0	51,0	251,0
	% dans Groupe	31,5%	25,9%	22,3%	20,3%	100,0%

	Valeur	ddl	Signification Asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	9,467 ^a	3	0,024
N d'observations valides	251		

Annexe 9

Tableau croisé Groupe * Saison de naissance

		Saison_Naiss				
		Hiver	Printemps	Été	Automne	Total
Groupe Asth	Effectif	8	15	15	17	55
	Effectif théorique	11,6	12,8	13,9	16,7	55,0
	% dans Groupe	14,5%	27,3%	27,3%	30,9%	100,0%
	Résidu	-3,6	2,2	1,1	0,3	
N_Asth	Effectif	46	45	50	61	202
	Effectif théorique	42,4	47,2	51,1	61,3	202,0
	% dans Groupe	22,8%	22,3%	24,8%	30,2%	100,0%
	Résidu	3,6	-2,2	-1,1	-0,3	
Total	Effectif	54	60	65	78	257
	Effectif théorique	54,0	60,0	65,0	78,0	257,0
	% dans Groupe	21,0%	23,3%	25,3%	30,4%	100,0%

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	1,970 ^a	3	0,579
N d'observations valides	257		

Tableau croisé Groupe * Saison de naissance*sexe

Sexe	Saison_Naiss				Total		
	Hiver	Printemps	Été	Automne			
Mas	Groupe Asth	Effectif	4	10	6	14	34
		Effectif théorique	6,6	9,1	6,1	12,2	34,0
	N_Asth	Effectif	22	26	18	34	100
		Effectif théorique	19,4	26,9	17,9	35,8	100,0
	Total	Effectif	26	36	24	48	134
Fém	Groupe Asth	Effectif	4	5	9	3	21
		Effectif théorique	4,8	4,1	7,0	5,1	21,0
	N_Asth	Effectif	24	19	32	27	102
		Effectif théorique	23,2	19,9	34,0	24,9	102,0
	Total	Effectif	28	24	41	30	123

Sexe		Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Mas	khi-carré de Pearson	1,846 ^a	3	0,605
Fém	khi-carré de Pearson	2,142 ^b	3	0,543

Annexe 10

Sexe	Autres allergies			Total	
	Oui	Non			
Mas	Groupe Asth	Effectif	16	18	34
		Effectif théorique	11,3	22,7	34,0
		% dans Groupe	47,1%	52,9%	100,0%
		Résidu	4,7	-4,7	
	N_Asth	Effectif	32	78	110
		Effectif théorique	36,7	73,3	110,0

			% dans Groupe	29,1%	70,9%	100,0%
			Résidu	-4,7	4,7	
Total			Effectif	48	96	144
			Effectif théorique	48,0	96,0	144,0
			% dans Groupe	33,3%	66,7%	100,0%
Fém	Groupe	Asth	Effectif	16	8	24
			Effectif théorique	9,0	15,0	24,0
			% dans Groupe	66,7%	33,3%	100,0%
			Résidu	7,0	-7,0	
			N_Asth	Effectif	33	73
			Effectif théorique	40,0	66,0	106,0
			% dans Groupe	31,1%	68,9%	100,0%
			Résidu	-7,0	7,0	
Total			Effectif	49	81	130
			Effectif théorique	49,0	81,0	130,0
			% dans Groupe	37,7%	62,3%	100,0%

Sexe	Valeur	ddl	Sig asymp (bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)	Sig. Exacte (unilatérale)
Mas	khi-carré de Pearson	3,773 ^a	1	0,052	
	Test exact de Fisher			0,062	0,043
Fém	khi-carré de Pearson	10,522 ^c	1	0,001	
	Test exact de Fisher			0,002	0,001

Annexe 11

Category	Frequency table: Rh (2-Data.sta)			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	123	123	44,9	44,9
Non	151	274	55,1	100,0

Category	Frequency table: PrickT (2-Data.sta)			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Pos	21	21	42,0	42,0
Nég	29	50	58,0	100,0

Category	Frequency table: IgEspé (2-Data.sta)			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Pos	9	9	30,0	30,0
Nég	21	30	70,0	100,0

Category	Frequency table: Cures (2-Data.sta)			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	12	12	21,4	21,4
Non	44	56	78,6	100,0

Frequency table: CortOr (2-Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	20	20	40,8	40,8
Non	29	49	59,2	100,0

Frequency table: All_sais (2-Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	70	70	25,5	25,5
Non	204	274	74,5	100,0

Frequency table: All_autres (2-Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	97	97	35,4	35,4
Non	177	274	64,6	100,0

Frequency table: Hosp (2-Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	131	131	48,2	48,2
Non	141	272	51,8	100,0

Frequency table: DRN (2-Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	45	45	16,6	16,6
Non	226	271	83,4	100,0

Annexe 12 – Durées de traitement

Statistiques de groupe					
	Sexe	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Durée du traitement	Mas	30	66,33	39,789	7,265
	Fém	18	62,89	26,659	6,284

Test des échantillons indépendants

		Test t pour égalité des moyennes		
		t	ddl	Sig. (bilatéral)
Durée du traitement	Hypothèse de variances égales	0,325	46	0,746
	Hypothèse de variances inégales	0,359	45,336	0,722

Annexe 13 – Allergies

		Allergies Mère			
		Oui	Non	Total	
Groupe	Asth	Effectif	25	32	57
		Effectif théorique	18,3	38,7	57,0
		% dans Groupe	43,9%	56,1%	100,0%
		Résidu	6,7	-6,7	
N_Asth	Asth	Effectif	63	154	217
		Effectif théorique	69,7	147,3	217,0
		% dans Groupe	29,0%	71,0%	100,0%
		Résidu	-6,7	6,7	
Total	Asth	Effectif	88	186	274
		Effectif théorique	88,0	186,0	274,0
		% dans Groupe	32,1%	67,9%	100,0%

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Sig asymp (bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)	Sig. Exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	4,552 ^a	1	0,033		
Test exact de Fisher				0,039	0,026
N d'observations valides	274				

		Allergies Autres (famille paternelle)			
		Oui	Non	Total	
Groupe	Asth	Effectif	16	33	49
		Effectif théorique	9,7	39,3	49,0
		% dans Groupe	32,7%	67,3%	100,0%
		Résidu	6,3	-6,3	
N_Asth	Asth	Effectif	32	162	194
		Effectif théorique	38,3	155,7	194,0
		% dans Groupe	16,5%	83,5%	100,0%
		Résidu	-6,3	6,3	
Total	Asth	Effectif	48	195	243
		Effectif théorique	48,0	195,0	243,0
		% dans Groupe	19,8%	80,2%	100,0%

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Sig asymp (bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)	Sig. Exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	6,443 ^a	1	0,011		
Test exact de Fisher				0,016	0,012
N d'observations valides	243				

Annexe 14 – Régression Logistique

Récapitulatif de traitement des observations

Observations non pondérées ^a		N	Pourcentage
Observations sélectionnées	Incluses dans l'analyse	144	52,4
	Observations manquantes	131	47,6
Total		275	100,0
Observations non sélectionnées		0	0,0
Total		275	100,0

Variables de l'équation

	B	E.S	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)
Pas 0 Constante	1,293	0,203	40,695	1	0,000	3,645

		Score	ddl	Sig.
Pas 0 Variables	Rang de naissance (par classes)	0,301	1	0,583
	Humidité	0,020	1	0,887
	Détresse respiratoire néonatale	7,261	1	0,007
	Rhinite	10,350	1	0,001
	Dermatite atopique	8,471	1	0,004
	Allergies saisonnières	9,841	1	0,002
	Autres allergies	8,927	1	0,003
	Consanguinité	0,671	1	0,413
	Antécédents Mère	7,053	1	0,008
	Antécédents Soeur	2,750	1	0,097
	Antécédents Père	1,964	1	0,161
	Antécédents Tante (paternelle)	1,983	1	0,159
	Antécédents Oncle (paternel)	8,638	1	0,003
	Allergies Tante (paternelle)	2,318	1	0,128
	Antécédents Tante (maternelle)	2,847	1	0,092
	Antécédents Oncle (maternel)	4,405	1	0,036
	Allergies Tante (maternelle)	3,995	1	0,046
	Allergies Oncle (maternel)	4,176	1	0,041
Statistiques générales		35,598	18	0,008

Bloc 1 : Méthode = Pas à pas ascendante (Wald)**Tests composites des coefficients du modèle**

		Khi-carré	ddl	Sig.
Pas 1	Pas	10,671	1	0,001
	Bloc	10,671	1	0,001
	Modèle	10,671	1	0,001
Pas 2	Pas	7,804	1	0,005
	Bloc	18,474	2	0,000
	Modèle	18,474	2	0,000
Pas 3	Pas	5,201	1	0,023
	Bloc	23,675	3	0,000
	Modèle	23,675	3	0,000
Pas 4	Pas	3,942	1	0,047
	Bloc	27,617	4	0,000
	Modèle	27,617	4	0,000

Récapitulatif des modèles

Pas	Log de vraisemblance -2	R-deux de Cox et Snell	R-deux de Nagelkerke
1	139,339 ^a	0,071	0,110
2	131,535 ^a	0,120	0,186
3	126,334 ^a	0,152	0,234
4	122,392 ^a	0,175	0,270

Test de Hosmer et Lemeshow

Pas	Khi-carré	ddl	Sig.
1	0,000	0	.
2	0,050	1	0,823
3	2,538	4	0,638
4	2,186	5	0,823

Tableau de contingence pour le test de Hosmer et Lemeshow

		Groupe = Asth		Groupe = N_Asth		Total
		Observé	Attendu	Observé	Attendu	
Pas 1	1	23	23,000	47	47,000	70
	2	8	8,000	66	66,000	74
Pas 2	1	8	8,000	8	8,000	16
	2	18	17,578	44	44,422	62
	3	5	5,422	61	60,578	66
Pas 3	1	6	6,089	3	2,911	9
	2	12	10,456	14	15,544	26
	3	2	1,911	5	5,089	7
	4	6	6,968	30	29,032	36
	5	1	2,822	18	16,178	19
	6	4	2,754	43	44,246	47
Pas 4	1	10	9,897	5	5,103	15
	2	8	6,706	12	13,294	20
	3	5	4,940	12	12,060	17
	4	3	4,090	24	22,910	27
	5	1	2,353	17	15,647	18
	6	1	1,044	7	6,956	8
	7	3	1,970	36	37,030	39

Variables de l'équation

	B	E.S	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)
Pas 1 ^a Rhinite	1,396	0,453	9,505	1	0,002	4,037
Constante	-0,681	0,632	1,161	1	0,281	0,506
Pas 2 ^b Rhinite	1,486	0,475	9,812	1	0,002	4,422
Antécédents Oncle (paternel)	1,670	0,595	7,889	1	0,005	5,314
Constante	-3,900	1,366	8,155	1	0,004	0,020
Pas 3 ^c Rhinite	1,350	0,482	7,833	1	0,005	3,856
Antécédents Mère	1,030	0,455	5,126	1	0,024	2,802
Antécédents Oncle (paternel)	1,798	0,623	8,320	1	0,004	6,035
Constante	-5,579	1,632	11,680	1	0,001	0,004
Pas 4 ^d Rhinite	1,210	0,492	6,042	1	0,014	3,355
Dermatite atopique	1,037	0,516	4,047	1	0,044	2,822
Antécédents Mère	1,039	0,468	4,929	1	0,026	2,826
Antécédents Oncle (paternel)	1,739	0,656	7,035	1	0,008	5,692
Constante	-7,118	1,926	13,664	1	0,000	0,001

Annexe 15 - Abréviations des variables

Gr	Groupe	Laryn	Laryngite
n°	Numéro	Conj	Conjonctivite
Date_Cons	Date de consultation	Rh	Rhinite
Motif	Motif de consultation	DA	Dermatite atopique
Nom		All_sais	Allergies saisonnières
Prénoms		All_alim	Allergies alimentaires
Date_naiss	Date de naissance	All_méd	Allergies aux médicaments
Sexe		All_autres	Autres allergies
Poids		F	Antécédents Frère
Taille		S	Antécédents Soeur
R_Naiss	Rang de naissance	P	Antécédents Père
RNais_abr	Rang de naissance (par classes)	M	Antécédents Mère
Préma	Prématurés	aF	Allergies Frère
Vacc	Vaccination	aS	Allergies Soeur
Diag	Diagnostic	aP	Allergies Père
Trait	Traitement	aM	Allergies Mère
Durée	Durée du traitement	GPp	Antécédents Grand Père (paternel)
PrickT	Prick-test	GMp	Antécédents Grand Mère (paternelle)
IgEspé	IgE spécifiques	Tp	Antécédents Tante (paternelle)
Consang	Consanguinité	Op	Antécédents Oncle (paternel)
D_Cons	Degré de consanguinité	Autp	Antécédents Autres (famille paternelle)
Deg_Cons	Degré de consanguinité (par classes)	aGPp	Allergies Grand Père (paternel)
Humid	Humidité	aGMp	Allergies Grand Mère (paternelle)
Fumeurs	Fumeurs	aTp	Allergies Tante (paternelle)
Anim	Animaux	aOp	Allergies Oncle (paternel)
Zone_P	Zone polluée	aAutp	Allergies Autres (famille paternelle)
Lieu	Lieux où l'enfant a vécu	GPm	Antécédents Grand Père (maternel)
Depuis		GMm	Antécédents Grand Mère (maternelle)
Hosp	Hospitalisations	Tm	Antécédents Tante (maternelle)
Cause_Hosp	Cause d'hospitalisation	Om	Antécédents Oncle (maternel)
Age_hosp	Age d'hospitalisation	Autm	Antécédents Autres (famille maternelle)
DRN	Détresse respiratoire néonatale	aGPm	Allergies Grand Père (maternel)
Cures		aGMm	Allergies Grand Mère (maternelle)
Nbr	Nombre	aTm	Allergies Tante (maternelle)
Médec	Médicaments reçus	aOm	Allergies Oncle (maternel)
CortOr	Corticoïdes oraux	aAutm	Allergies Autres (famille maternelle)
Nbre	Nombre de corticoïdes oraux		