

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE 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

Option : Génétique

Thème

Analyse multidimensionnelle des antécédents génétiques et des facteurs environnementaux : cas de diverses atopies chez des enfants asthmatiques.

Présenté par

Soutenu le 3 Juillet 2018

- ❖ FELLAGUE CHEBRA Karima
- ❖ MESSAOUDI Zohor

Devant le jury :

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

Promotion 2017–2018

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous adressons ces quelques mots pour remercier notre grand Dieu tout puissant pour exprimer notre reconnaissance envers sa grande générosité.

*Nous remercions les membres du jury Madame **EDDAIKRA A.** et Monsieur **MOHAMED SAID R.** d'avoir accepté de juger notre modeste travail.*

On remercie nos parents d'être si patients, si généreux et tellement merveilleux, ils ont toujours été une source de motivation d'encouragement et de beaucoup de bonheur.

Nous souhaitons aussi adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

*Nos remerciements vont aussi à nos familles, à notre chef d'option Monsieur **MOHAMED SAID Ramdane***

*On tient à remercier sincèrement notre promoteur Monsieur **BRAHIM ERRAHMANI Mohamed** qui s'est toujours montré à l'écoute tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi que pour son aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer.*

*Aussi nous adressons nos remerciements à notre co-promotrice, Madame **TOURI Souad**, Docteur en Pédiatrie au Centre Hospitalier Universitaire Hassiba **BEN BOU ALI** de Blida qui nous a accueillis aux consultations des malades durant toute la durée de notre stage.*

*Nous adressons de même nos remerciements aussi au Chef de Département de Biologie et Physiologie Cellulaire Mme **SAADI Lila**, à nos enseignants Mr **BENYAHYA**, Mr **BRAHIMERRAHMANI**, Mme **GUESSAIBIA**, Mme **ROUAKI**, Mme **KEBBAS**, Mme **AMOKRANE**, Mme **SAYAD**, Mme **CHARALLAH**, Mme **AISSANI**, Mme **KHALDOUN**... et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

Merci



Dédicaces



A mes très chers parents, FELLAGUE CHEBRA M'hamed Mourad et BRAHIMI Fatma, je leur dédie ce modeste travail en témoignage d'un grand amour et d'une reconnaissance infinie, pour tout l'amour qu'ils me portent et pour les encouragements qu'ils m'ont apporté au cours de ce projet.

Je dédie ce mémoire aussi a ma chère grand-mère FELLAGUE CHEBRA Fatma Zohra que Dieu la protège, mon oncle BRAHIMI Ben Ghanem, mes frères Dalil et Okba, mes belles-sœurs, ma petite sœur Lynda, mes tantes, mes neveux Hani, Nafaa et Mohamed, mes cousins et cousines et tous les membres de ma grande famille. Pour votre soutien et vos encouragements, vous occupez une place particulière dans mon cœur.

A mon enseignant Mr BENYAHYA Nour Eddine, cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime, que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.

A mes chers amis Amel, Manel, Moufida, Nadjat, mon binôme Zohor, Oussama, Zohir, Faiz, Ilyes, Choukri et Mustapha.

A mes collègues, Oussama, Rachid, Haithem, Didin, Yacine, Khir Eddin, Hamza, Hocine et toute la promotion Génétique 2017/2018 de l'Université Saâd Dahlab de Blida, en souvenir de nos éclats de rire et des bons moments, de tout ce qu'on a vécu ensemble.

J'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir radieux, plein de bonheur et de succès.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

Karima.



Je dédie cette thèse à

A ma très chère mère : LARACHI Naima

Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le Tout Puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père : MESSAOUDI Mouloud

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A mes chères sœurs : Ilhem, Nesrine, Kenza

Qui m'ont aussi encouragé, et m'ont aidé pour faire ce projet, pendant toutes mes études de près ou de loin, merci beaucoup mes chères.

A mes chères tantes : Zohra, Salima, Hanene, Sihem, Baya pour leur encouragement dans les épreuves les plus terribles et pour leur admiration

A mes chers oncles : LARACHI Ahmed, Hcen, Ahmed Bellameche, Younes qui m'ont encouragée et soutenue tout au long de ma formation.

Aux personnes qui étaient toujours à mes côtés et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables : Adiba, Romaisa, Ahlem, Loubna, Assia. Aussi mon binôme : Karima

Zohor



Sommaire

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Liste des figures

Résumé

Abstract

الملخص

Introduction 1

Chapitre 1 : Bibliographie

I.	L'asthme en général	
I.1	Définition de l'asthme	2
I.2	Manifestations de l'asthme	2
I.3	Prévalence de l'asthme	8
II.	Les facteurs d'induction et d'aggravation de l'asthme	
II.1	Les facteurs qui peuvent induire l'asthme.....	9
II.2	Les facteurs de risque d'aggravation de l'asthme.....	9
III.	Génétique de l'asthme	
III.1	Asthme et hérédité.....	11
III.2	Les gènes de susceptibilité à l'asthme	11
III.3	L'épigénétique	13
IV.	Liens entre rhinite, dermatite atopique, allergies et asthme	
IV.1	Rhinite allergique et asthme	14
IV.2	Dermatite atopique	15
IV.3	Allergie alimentaire	15
IV.4	Allergie médicamenteuse	15

Chapitre 2 : Matériel et méthodologie

I.	Matériel	
I.1	Matériel biologique.....	17

I.2	Matériel non biologique	17
II.	Méthodologie	
II.1	Le questionnaire	18
II.2	Le prick test.....	19
II.3	Analyse statistique	20

Chapitre 3 : Résultats et discussion

I.	Corrélation asthme/sexe et âge	22
II.	Les facteurs environnementaux et l'asthme.....	24
III.	Rang de naissance	24
IV.	Infection virale et asthme.....	24
V.	Asthme et période de naissance	25
VI.	Asthme et antécédents médicaux	26
VII.	Lien entre les variables et les diverses affections	28
VIII.	Antécédents familiaux	30
IX.	Allergies familiales.....	32
X.	Classification ascendante hiérarchique (CAH), dendogrammes	33
XI.	Analyse des correspondances multiples (ACM).....	37
XII.	Analyse des arbres généalogiques	42
XII.1	Famille 1.....	44
XII.2	Famille 2	45

Conclusion

Références

Annexes

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Distribution de diverses variables par sexe	23
2	Distribution par facteurs environnementaux	24
3	Facteurs déclenchants de l'asthme	25
4	Distribution des antécédents médicaux	26
5	Antécédents médicaux (DRN, hospitalisations, cures)	27
6	Distribution du nombre d'hospitalisations	28
7	Liens entre variables caractéristiques et diverses affections	29
8	Distribution des antécédents familiaux	30
9	Distribution selon les antécédents de la famille paternelle	31
10	Distribution selon les antécédents de la famille maternelle	31
11	Distribution selon les allergies familiales	32
12	Distribution selon les allergies des familles paternelles	32
13	Distribution selon les allergies des familles maternelles	33

Liste des abréviations

ADAM33	A Disintegrin And Metalloproteinase-33
ADRB2	B2 adrénergique
AIA	Asthme Induit par l'Aspirine
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIRMAG	Asthme Insights and Reality in MAGhreb
AJC	Apical Junctional Complex
APL	Asthme Persistant Léger
ASM	Airway Smooth Muscle
DA	Dermatite Atopique
DPP10	DiPeptidyl Peptidase 10
EGF	Epidermal Growth Factor
FLG	Fillagrine
GINA	Global Initiative for Asthma
GPRA	G protein-coupled receptor for asthma susceptibility
HRB	Hyper Réactivité Bronchique
HRV	Rhinovirus
IFN	InterFéroN
IL	Interleukine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PHF11	Plant Homeodomain zing Finger gene11
RA	Rhinite Allergique
SNPs	Single Nucleotide Polymorphism
TH	T helper
TJ	Tight Junction
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSLP	Thymic Stromal Lympho-Protein
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VR	Voies Respiratoires
ZO	Zonula Occludens

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Rhinite allergique et asthme	3
2	Asthme bronchique	3
3	Mécanismes et caractéristiques pathologiques de l'immunopathologie de l'asthme	5
4	Analyse des TJs dans les biopsies bronchiques de sujets normaux et asthmatiques	6
5	Schéma caricatural des cellules épithéliales des voies respiratoires indiquant les structures des jonctions étanches (noires) et des jonctions adhérentes (bleues)	7
6	Les années de vie perdues à cause de l'asthme entre 1990 et 2016, tous âges confondus, selon l'index socio-démographique dans 195 pays	8
7	Influence de divers facteurs sur le développement des maladies allergiques	10
8	Interactions gène/environnement dans la pathogenèse de la maladie allergique	13
9	Distribution des patients par sexe	22
10	Distribution des enfants asthmatiques par classes d'âges et sexe	23
11	Distribution des rangs de naissance	24
12	Distribution des facteurs déclenchants de l'asthme	25
13	Distribution des hospitalisations	28
14	Dendogramme pour 10 variables d'antécédents liés aux garçons	34
15	Dendogramme pour 12 variables d'antécédents liés aux garçons	34
16	Dendogramme pour 15 variables d'antécédents liés aux filles	35
17	Dendogramme pour 16 variables d'antécédents liés aux garçons	36
18	Dendogramme pour 16 variables d'antécédents liés aux filles	37
19	Analyse des Correspondances Multiples (ACM) des antécédents médicaux	38
20	ACM des antécédents médicaux	39
21	ACM des antécédents médicaux et des facteurs environnementaux	40
22	ACM des antécédents des ascendants paternels et maternels	41

Résumé

Les maladies atopiques comprennent l'asthme, la dermatite atopique, la rhinite allergique et l'allergie alimentaire. L'asthme est une maladie chronique commune liée à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Par une approche statistique multidimensionnelle, ce travail a eu pour objectif, à partir d'un grand nombre de facteurs, d'en identifier les liens éventuels entre l'enfant, ses antécédents familiaux (parents et fratrie) et son environnement. L'étude a été réalisée sur un échantillon de 76 patients (61,8% de garçons contre 38,2% de filles), âgés de 2 à 16 ans. Nos résultats ont retrouvé la prédominance masculine chez ces enfants asthmatiques. Parmi les facteurs essentiels qui déclenchent l'asthme, les facteurs viraux ont été répertoriés chez 40 enfants parmi 57 soit 70,2%. Les enfants vivant en milieu fumeurs ont présenté une prévalence significativement plus élevée de la conjonctivite. Un effet significatif de la conjonction milieu fumeurs et habitat humide a été montré. Un grand nombre de corrélations ont été mises en évidence entre variables caractéristiques et antécédents familiaux et environnementaux de l'enfant. Les analyses de classification ascendante hiérarchique (CAH) et des correspondances multiples (ACM) ont relativement bien synthétisé l'effet des antécédents atopiques ou d'allergies particulièrement sur les garçons et l'impact de l'habitat humide chez les filles.

Abstract

Atopic diseases include asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis and food allergy. Asthma is a common chronic disease linked to the interaction of genetic and environmental factors. Using a multidimensional statistical approach, the aim of this work, based on a large number of factors, was to identify the possible links between the child, his family background (parents and siblings) and his environment. The study was conducted on a sample of 76 patients (61.8% boys versus 38.2% girls) aged 2 to 16 years. Our results have regained male dominance in these asthmatic children. Among the essential factors that trigger asthma, viral factors have been identified in 40 children among 57 (70.2%). Children living in smoking environments had a significantly higher prevalence of conjunctivitis. A significant effect of the conjunction of smoking environment and wet habitat has been shown. A large number of correlations have been highlighted between characteristic variables and the child's family and environmental history. The agglomerative hierarchical clustering (AHC) and the multiple correspondence analysis (MCA) have relatively well synthesized the effect of atopic history or allergies particularly on boys and the impact of wetland habitat on girls.

تشمل الأمراض التأتبية الربو، التهاب الجلد التأتبي، حساسية الأنف وحساسية الطعام. الربو هو أحد الأمراض المزمنة الأكثر شيوعا الناتجة عن التفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية. باتباع منهج إحصائي متعدد المتغيرات ، هدفنا من هذا العمل هو تحديد الصلات المحتملة بين الطفل وعائلته (الوالدين والأخوة والأخوات) وبيئته ، استنادا إلى عدد كبير من العوامل. وقد أجريت كشفت. الدراسة على عينة من 76 مريض (61.8% من الذكور مقابل 38.2% من الإناث) تتراوح أعمارهم بين 2 و 16 سنة النتائج التي توصلنا إليها عن طريق اختبار عن هيمنة ذكور. من بين العوامل الأساسية التي تؤدي إلى الربو ، عوامل فيروسية الملاحظة في 40 طفلا من بين 57 اي 70.2%. تظهر النتائج ايضا انتشارا اوسع لالتهاب الملتحمة عند الأطفال الذين يعيشون في بيئة المدخنين بالإضافة الى المسكن الرطب عدد كبير من الارتباطات وجدت بين سمة المتغيرات، أسرة الطفل و العوامل البيئية التحليلات التصنيفية الهرمية التصاعديّة و المراسلات المتعددة قد بينت تأثير السوابق التأتبية أو الحساسية خاصة على الذكور و تأثير عامل الرطوبة على الاناث.

Introduction

Les troubles atopiques comprennent actuellement un large éventail de maladies allergiques à médiation génétique, telles que la rhinite allergique, l'asthme et la dermatite atopique (DA), associées à des réponses inflammatoires de type Thelper de type 2 à l'origine de la production excessive des IgE et de l'activation des éosinophiles en réponse aux allergènes courants, en particulier les allergènes inhalés et les allergènes alimentaires.

La positivité des tests cutanés (prick test) ou la mesure des taux d'IgE spécifiques ou totales sont essentiellement utilisées pour définir les allergies (Bellanti & Setticone, 2017; Boukari et al., 2010).

L'émergence de l'épigénétique a offert une nouvelle frontière pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent les interactions gènes-environnement des différentes expressions génétiques à la naissance et qui reflètent à la fois les programmes génétiques héréditaires et la façon dont ils ont été modifiés par des événements in utero et des expositions (Holt et al., 2012).

Notre travail s'appuie sur une approche statistique mettant en oeuvre un vaste ensemble de variables (analyse multidimensionnelle) liées à l'enfant malade lui-même, les différentes atopies et allergies qui le touchent et les antécédents de sa famille paternelle et maternelle avec le but d'approcher au mieux possible des profils types d'enfants malades.

Chapitre 1 : Bibliographie

I. L'asthme en général

I.1 Définition de l'asthme

En 1975, des experts de l'OMS ont donné cette définition : « L'asthme est une affection chronique caractérisée par un bronchospasme récidivant résultant de la tendance à répondre par la diminution de calibre des voies aériennes à des stimuli d'intensité ou de niveau n'entraînant pas une telle diminution chez des sujets normaux » (WHO, 1975).

En 1990, un groupe d'experts de la Société de Pneumologie de langue française stipulent que « l'asthme est une dyspnée paroxystique, survenant souvent la nuit, réversible soit spontanément ou sous l'effet des traitements, et causée par une obstruction bronchique secondaire à des mécanismes immunologiques ou autres; une caractéristique du syndrome est l'hyperréactivité bronchique à une variété d'agoniste» (Bignon et al., 1990).

L'asthme est une maladie complexe et hétérogène résultant des effets et interactions de nombreux facteurs génétiques et environnementaux, présentant des manifestations cliniques, principalement : inflammation allergique et remodelage bronchique, associés à d'autres maladies allergiques (rhinite, eczéma) (Bouzigon, 2010).

L'asthme peut aussi être une conséquence d'interactions complexes (environnement, gènes), avec une hétérogénéité dans la présentation clinique : type de l'inflammation, intensité, remodelage des voies aériennes (Papi et al., 2017).

I.2 Manifestations de l'asthme

Manifestation clinique

L'asthme est un état hétérogène caractérisé par des symptômes respiratoires et des limitations variables du débit d'air, souvent associés à l'inflammation et au remodelage des voies respiratoires. Ces symptômes ne sont pas spécifiques et comprennent une respiration sifflante, un essoufflement, une oppression thoracique et de la toux. L'asthme allergique de l'enfance est couramment associé à l'eczéma, à la rhinite ou à l'allergie alimentaire (Papi et al., 2017).

Manifestation histologique

➤ Le remodelage des voies respiratoires

L'asthme se caractérise par un remodelage des voies respiratoires qui se définit comme une altération de la structure des tissus et des cellules de ces voies (James & Wenzel, 2007; Jeffery, 2001). Le remodelage bronchique se caractérise par une desquamation de l'épithélium accompagnée d'une augmentation de l'espace situé entre les cellules épithéliales basales associée à une hypersécrétion de mucus (Elias et al., 1999; Bousquet et al., 2000) (Figures 1 et 2).

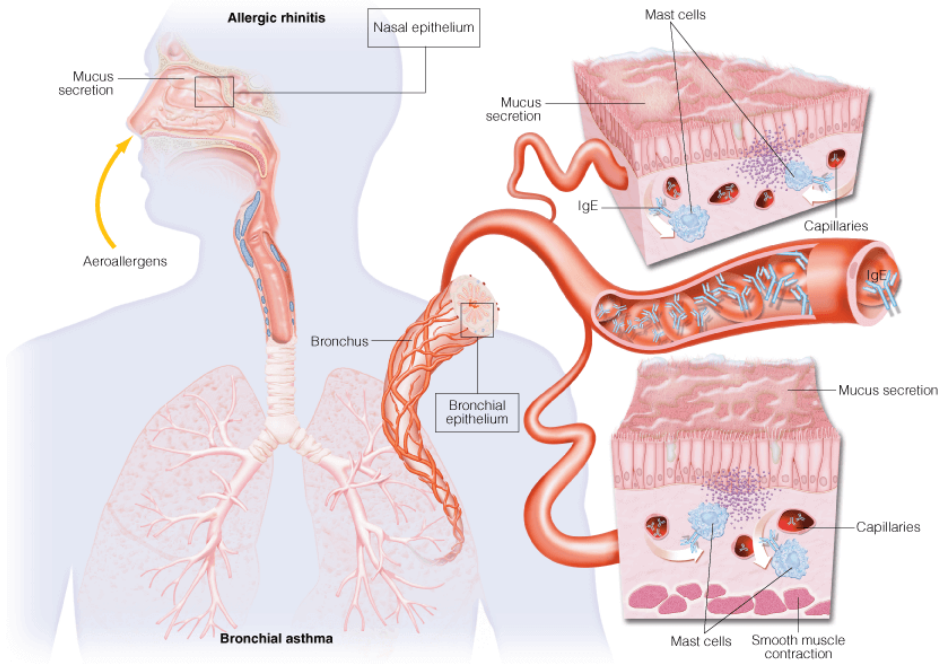


Figure 1 : Rhinite allergique et asthme (EC Europe, 2016)

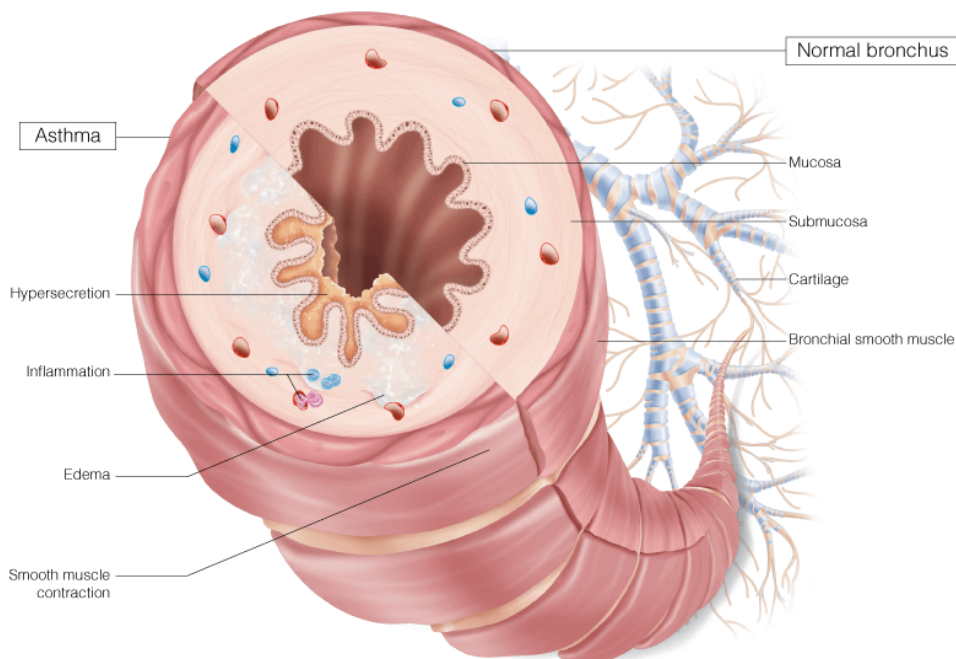


Figure 2 : Asthme bronchique (EC Europe, 2016)

Le degré de remodelage des voies respiratoires a été évalué dans les biopsies bronchiques de patients asthmatiques allant de l'asthme intermittent à l'asthme grave par rapport aux témoins ; il a été constaté que l'accumulation de fibroblastes et l'augmentation de la masse du muscle lisse des voies respiratoires (ASM) étaient associées à la gravité de l'asthme (Benayoun et al., 2003).

Le muscle lisse des voies respiratoires pourrait jouer un rôle potentiel dans l'activation et le recrutement de divers types de cellules inflammatoires, y compris les neutrophiles, les éosinophiles, les lymphocytes T et les mastocytes (Hirst, 2003). De plus, les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines provenant de cellules du muscle lisse des voies respiratoires (VR) peuvent induire la procréation assistée en augmentant la contraction et/ou en modifiant la relaxation du muscle lisse de ces voies, ce qui peut affecter par la suite les cellules structurelles des VR responsables du remodelage de ces voies (Black et al., 2012; Koziol-White & Panettieri, 2011). Après sensibilisation allergique et stimulation consécutive par les cellules dendritiques en présence de co-activateurs tels que la (TSLP) dérivée de l'épithélium, les cellules T auxiliaires adaptatives produisent l'IL-5, l'IL-4 et l'IL-13.

- **L'IL-5** est une cytokine obligatoire pour la survie et la maturation des éosinophiles.
- **L'IL-4** entraîne la commutation isotypique des cellules B et la synthèse des IgE qui se lient aux récepteurs de ces immunoglobulines à affinité élevée dans les mastocytes, ce qui conduit à l'activation de ces cellules à médiation allergénique qui entraînent le recrutement d'éosinophiles dans la muqueuse pulmonaire en sécrétant la prostaglandine D2 (Papi et al., 2017).
- **L'IL-13**, cytokine produite par des cellules Th2 capables d'induire la commutation isotypique (comme c'est le cas pour l'IL-4), mais elle est plus largement produite que l'IL-4 et contribue à l'hypersécrétion de mucus et à l'hyperréactivité des voies respiratoires (Georas & Rezaee, 2014).

Dans **l'asthme éosinophile non allergique**, les cellules lymphoïdes innées produisent l'IL-5 et l'IL-13 en réponse à la prostaglandine D2 et aux alarmes dérivées de l'épithélium : IL-33, l'IL-25 et la TSLP libérée après une lésion épithéliale par les polluants et les microbes (Figure 3) (Papi et al., 2017). L'asthme non éosinophile a été décrit chez l'adulte et les enfants, mais il est mal compris (del Giacco et al., 2017).

➤ **Perturbation de la barrière épithéliale due à une inflammation des voies respiratoires**

Les cellules épithéliales des voies respiratoires, qui forment une barrière physique contre l'environnement externe, comprennent **le complexe de jonction apical** (AJC) formé par la jonction entre les cellules adjacentes (Gon et al., 2018).

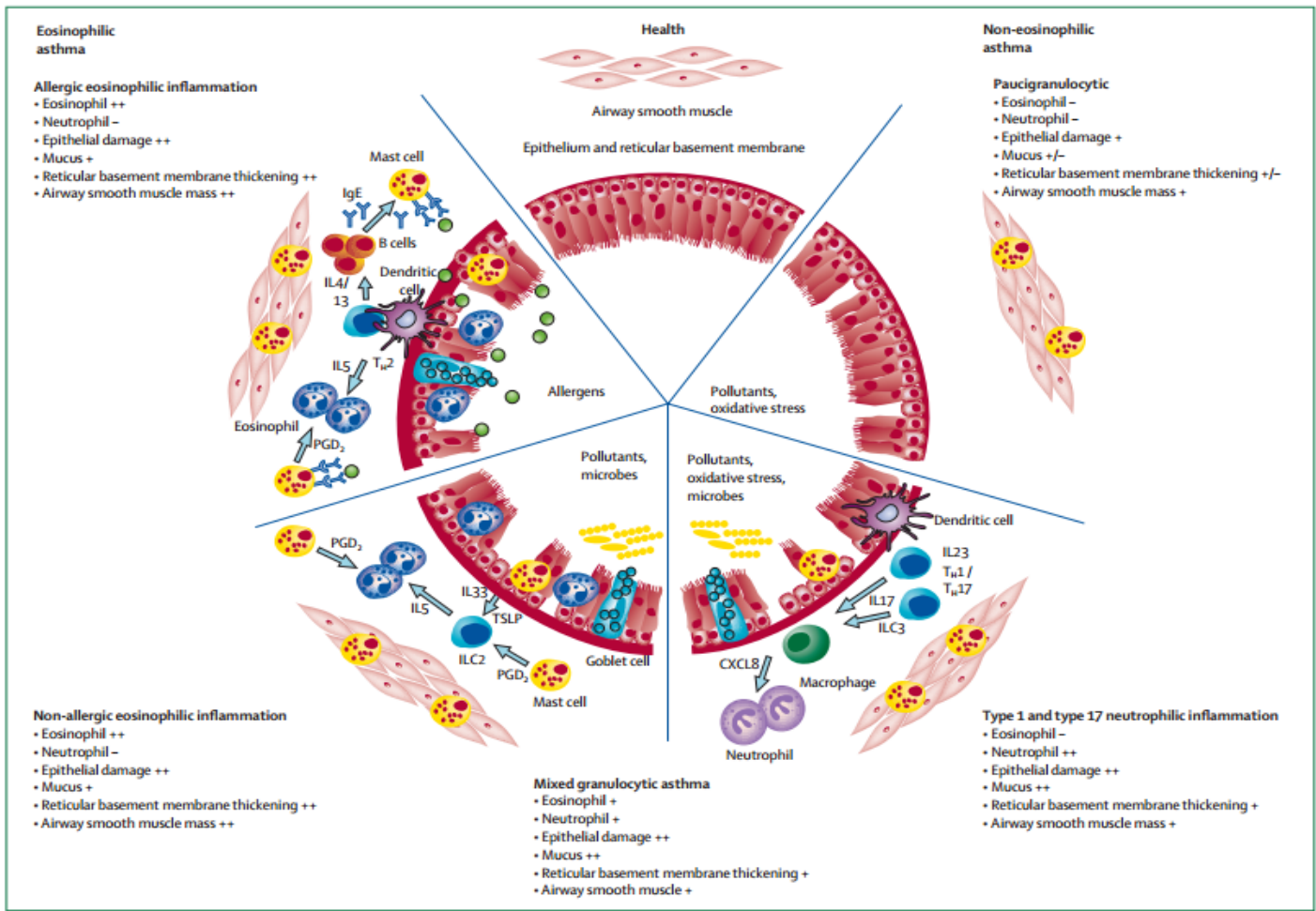


Figure 3 : Mécanismes et caractéristiques pathologiques de l'immunopathologie de l'asthme. Les caractéristiques sont divisées en éosinophiles (allergiques et non allergiques), non éosinophiles (neutrophiles de type 1 et de type 17 et paucigranulocytiques), et inflammation granulocytaire mixte. IL=interleukine. TH=T helper. PDG 2=prostaglandin D2. TSLP=thymic stromal lymphopoietin. ILC2=type 2 cellules lymphoïdes innées. CXCL8=C-X-C motif ligand chimiotique 8. ILC3=type 3 cellules lymphoïdes innées (Papi et al., 2017).

Le dysfonctionnement de l'AJC de l'épithélium des voies respiratoires a été récemment identifié chez des patients atteints de l'asthme, ce qui suggère que l'AJC est important en pathophysiologie de l'asthme. Dans une comparaison des biopsies bronchiques de sujets normaux et asthmatiques, une bordure de brosse claire était évidente, l'occludine et le ZO-1 ont été observées formant des zones focales discrètes de coloration entre les cellules cylindriques individuelles chez les sujets normaux. Chez les sujets asthmatiques, par contre, la coloration des jonctions étanches (TJ) était inégale et irrégulière, les zones de l'épithélium ne présentant pas de coloration intercellulaire alors que d'autres zones semblaient normales (Figure 4A et 2B) (Xiao et al., 2011).

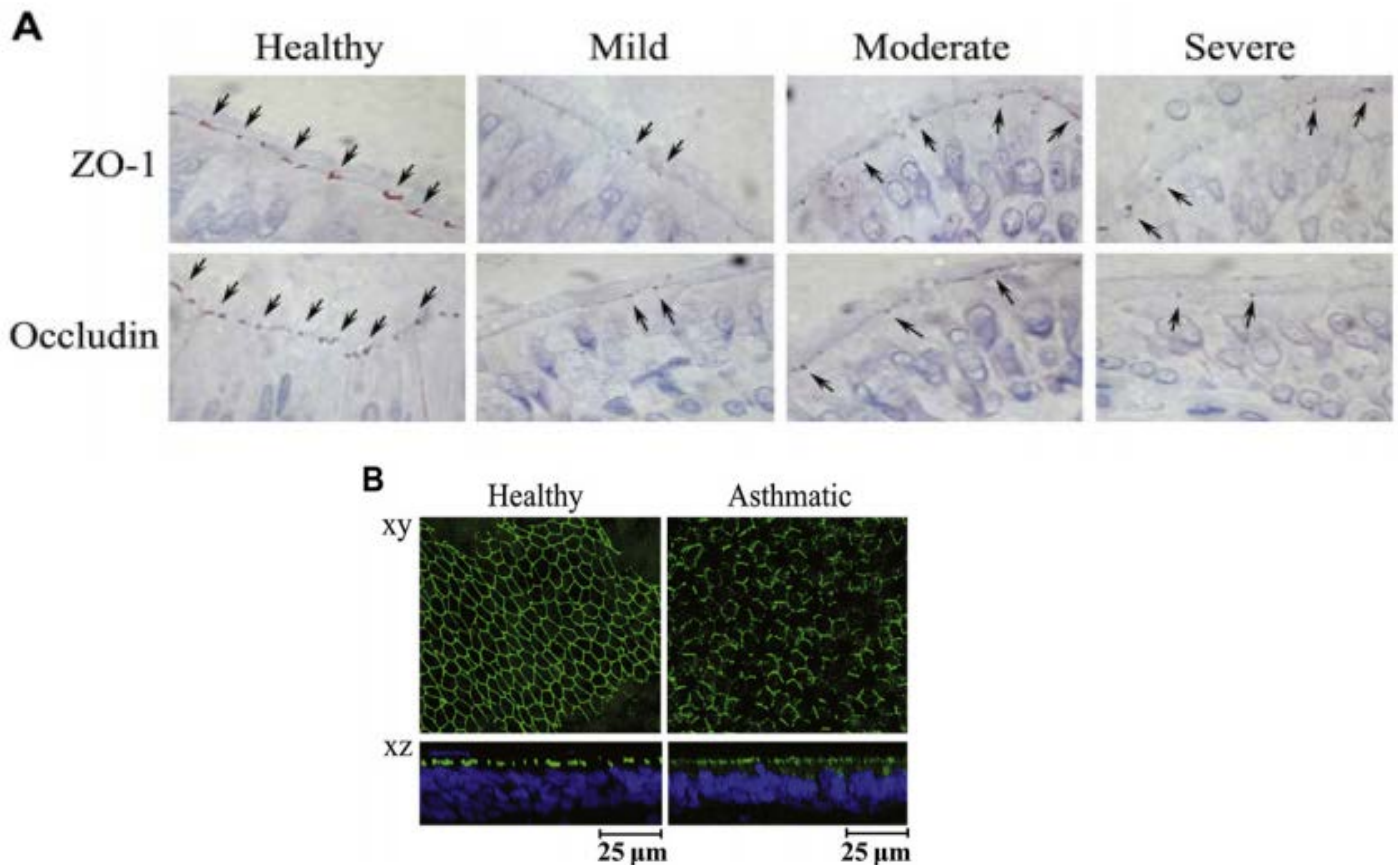


Figure 4 : Analyse des TJs dans les biopsies bronchiques de sujets normaux et asthmatiques.

Photomicrographies représentatives montrant la localisation du ZO-1 et de l'occludine détectée par coloration immunohistochimique de sections minces de 2 mm de biopsies bronchiques par microscopie optique (A, les flèches indiquent une coloration positive) ou par immunofluorescence de biopsies bronchiques entières en utilisant la microscopie confocale (B, ZO-1 coloré en vert, noyaux colorés en bleu) (Xiao et al., 2011).

Ce type d'endommagement de la barrière épithéliale permet aux allergènes inhalés de s'infiltrer dans la sous-muqueuse des voies respiratoires, empêche la réparation complète des cellules épithéliales et active excessivement la cascade de transduction du signal des cellules épithéliales, ce qui active les cellules immunitaires présentes dans la sous-muqueuse (Georas & Rezaee, 2014).

Plusieurs chercheurs ont montré que les cytokines pro-inflammatoires, $TNF-\alpha$ et $IFN-\gamma$, et les cytokines secrétées par les Th2 (IL-4 et IL-13) perturbent les voies respiratoires. Une étude des protéines de jonction étanche dans les cellules épithéliales des voies respiratoires a montré que la réponse à l'IL-13 diminue l'expression de la claudine 18 qui est fortement exprimée dans l'épithélium des voies respiratoires (Gon et al., 2018).

On considère la diminution de la fonction de barrière épithéliale associée à l'asthme comme causée par l'action directe de substances inflammatoires et d'allergènes sur la barrière épithéliale (Figure5) (Georas & Rezaee, 2014).

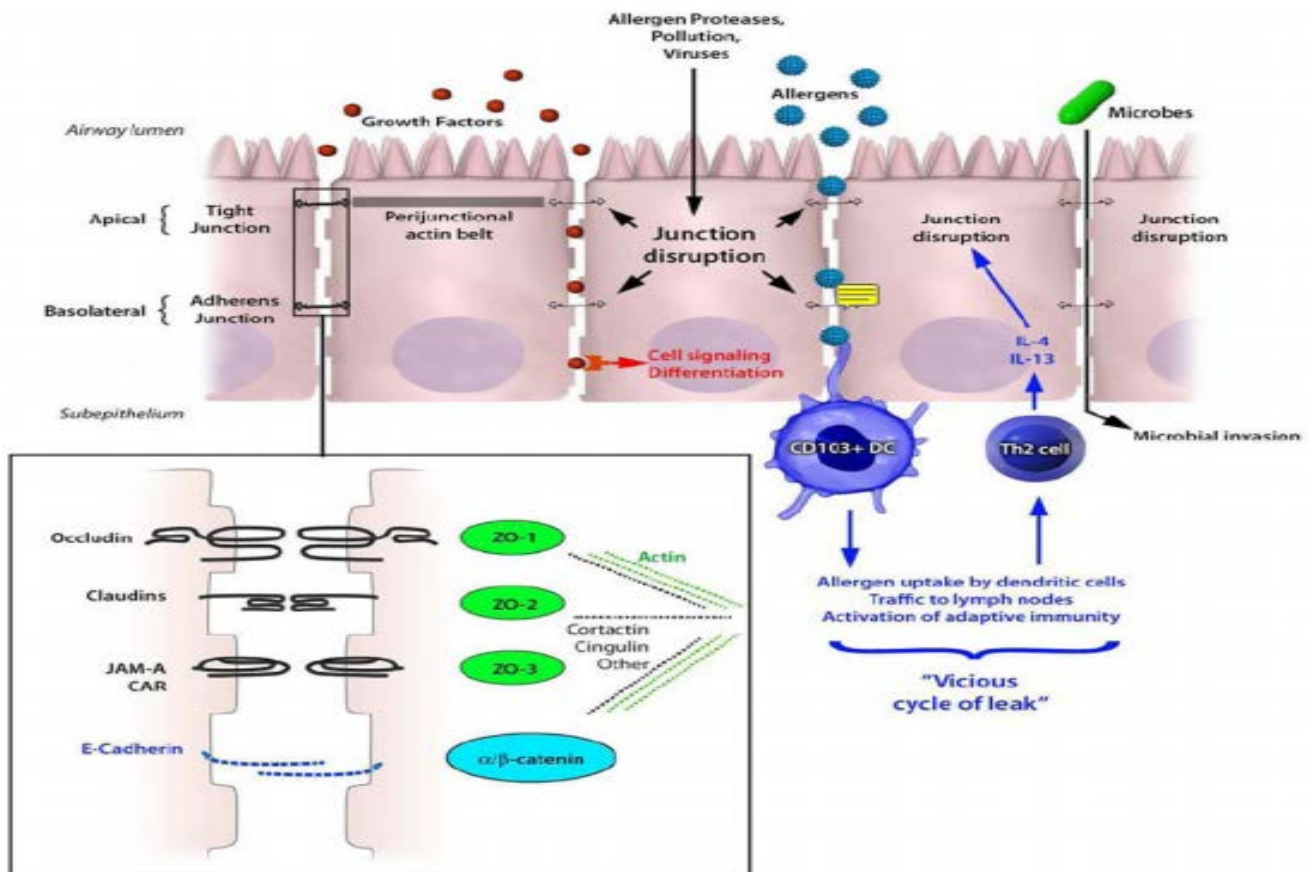


Figure 5 : Schéma caricatural des cellules épithéliales des voies respiratoires indiquant les structures des jonctions étanches (noires) et des jonctions adhérentes (bleues).

L'encadré montre un schéma agrandi des interactions protéines-protéines dans les jonctions serrées (texte noir) et les jonctions adhérentes (texte bleu). Les allergènes inhalés, les polluants atmosphériques et les virus respiratoires peuvent causer un dysfonctionnement de la jonction épithéliale, une perméabilité extérieure/intérieure ce qui entraîne une augmentation de l'intensité de l'infection. Le dysfonctionnement de la barrière peut mener à la signalisation ou à la différenciation des cellules épithéliales, puisqu'il permettra aux facteurs de croissance apicale présents dans les fluides de la muqueuse épithéliale (points rouges) d'interagir avec leurs récepteurs basolatéraux. Les réponses Th2 induites par les allergènes peuvent induire un cercle vicieux de fuites, puisque les cytokines Th2 maintiennent le dysfonctionnement jonctionnel qui pourrait prédisposer les asthmatiques sensibles aux exacerbations ou aux infections pulmonaires (Georas & Rezaee, 2014).

Des études ont rapporté que les niveaux d'expression de l'EGFR ont augmenté dans l'épithélium des voies respiratoires chez les patients asthmatiques, ce qui suggère une différenciation anormale de l'épithélium (Puddicombe et al., 2000 ; Polosa et al., 2002).

L'EGF agit sur les cellules épithéliales des voies respiratoires en régénérant les jonctions étanches (TJs) sans augmentation du nombre cellulaire et en supprimant la perturbation causée par l'exposition à la fumée de cigarette (Xiao et al., 2011; Terakado et al., 2011).

I.3 Prévalence de l'asthme

La prévalence de cette maladie est variable d'un pays à l'autre et l'on observe de grandes disparités d'une région à l'autre (Anane & Boukari, 2001). Selon l'OMS, 200 à 300 millions de personnes sont actuellement atteintes d'asthme dans le monde et leur nombre est en constante augmentation, principalement du fait de la pollution aérienne.

La fréquence de l'asthme diagnostiqué est plus élevée dans les pays développés comme en Australie où cette maladie touche 21,0% de la population, la fréquence tombe beaucoup plus bas dans certains pays en voie de développement comme en Chine où elle est à 0,2% (To et al., 2012). Notons toutefois que cette fréquence est probablement sous-estimée dans des pays pauvres (Cabieses et al., 2014).

En 2008, l'étude AIRMAG (Asthme Insights and Reality in MAGhreb), qui est la première étude de prévalence conduite en population générale dans les 3 pays du Maghreb (Algérie, Maroc et Tunisie), a fourni des estimations de la prévalence de l'asthme. C'est ainsi que pour l'Algérie, cette fréquence est établie à 3,1% chez l'adulte et 4,1% chez l'enfant (Atamna et al., 2011).

Chez les enfants, l'asthme est plus fréquent chez les garçons en raison de la petite taille des voies aériennes rapportée à celle du poumon; cette fréquence est en moyenne de 20% plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes (Leynaert et al., 2012).

Malgré une réduction de la mortalité due à l'asthme dans 195 pays durant les 25 dernières années, le nombre d'années de vie perdues à cause de ce dernier restent remarquables (Figure 6).

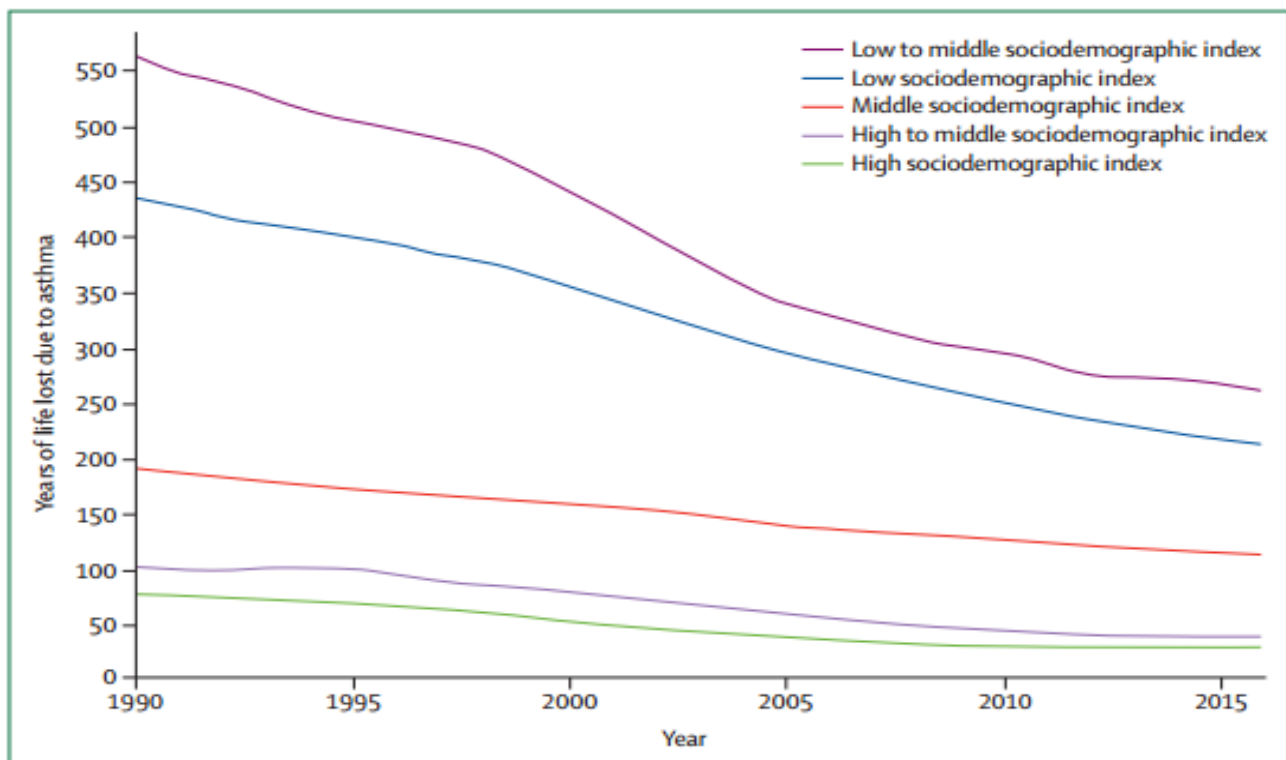


Figure 6 : Les années de vie perdues à cause de l'asthme entre 1990 et 2016, tous âges confondus, selon l'index socio-démographique, dans 195 pays (Papi et al., 2017).

II. Les facteurs d'induction et d'aggravation de l'asthme

II.1 Les facteurs qui peuvent induire l'asthme

L'environnement

De nombreux facteurs environnementaux peuvent influencer de multiples aspects du développement immunitaire et prédisposent aux maladies allergiques (Figure 7).

Parmi ces facteurs, on trouve :

Les pneumallergènes

Des allergènes présents tout au long de l'année comme les acariens, les poils d'animaux (chats, rongeurs...), les blattes, les moisissures domestiques (Bacquet, 2017; Barnig & Casset, 2012).

Des allergènes saisonniers comme les pollens qui sont responsables du classique rhume des foins, ou de la rhinite allergique, parfois associée à de l'asthme.

Les trophallergènes

Des allergènes alimentaires (aliments histamino-libérateurs) comme ceux de l'œuf, de l'arachide, des poissons ou des produits laitiers déclenchant un mécanisme d'IgE dépendant (allergie) (Bacquet, 2017; CEDEF, 2018).

L'hérédité

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).

L'infection virale et bactérienne

Les études épidémiologiques soulignent l'association entre une infection respiratoire basse durant la petite enfance et le risque ultérieur de développement d'un asthme. Les rhinovirus (HRV) sont responsables de la majorité des infections des voies respiratoires (Brouard et al., 2016).

Chez le nourrisson, les colonisations bactériennes (*Streptococcus pneumoniae*±*Haemophilus influenzae*±*Moraxella catarrhalis*) contribuent à la prévention de l'atopie et à un risque d'asthme accru (Dutau et al., 2013; Poitevin, 2013).

II.2 Les facteurs de risque d'aggravation de l'asthme

Certains facteurs de risques infectieux ou environnementaux présents dans la petite enfance et/ou pendant la grossesse (au moment du développement pulmonaire) comme les virus, le tabac, les polluants, influent sur la croissance pulmonaire et l'évolution fonctionnelle (de Blic et al., 2011).

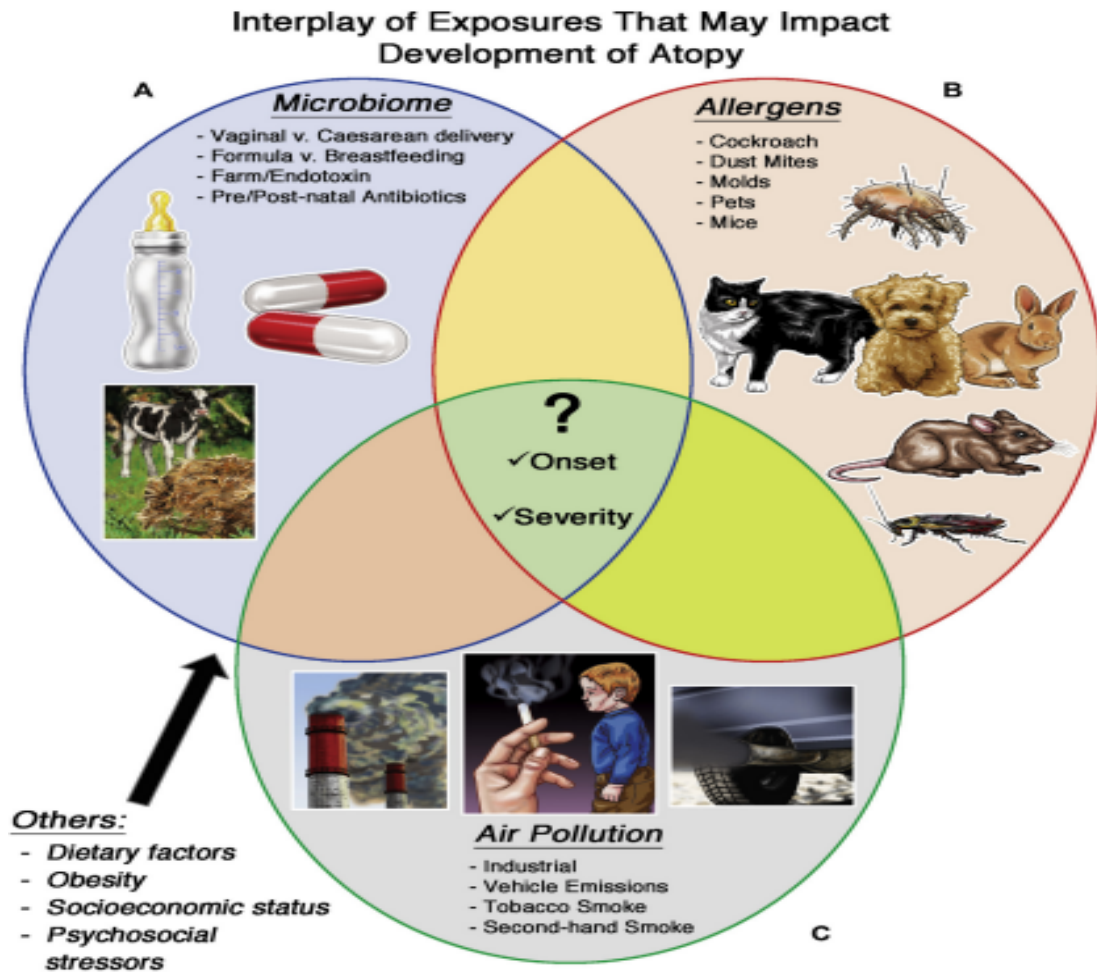


Figure 7 : Influence de divers facteurs sur le développement des maladies allergiques.

Cette figure montre plusieurs déclencheurs environnementaux identifiés, qui augmentent la susceptibilité aux maladies allergiques. A : Comportements et déterminants communs qui influencent le microbiome d'un sujet et l'environnement microbien externe, influençant ainsi la susceptibilité aux maladies allergiques. B : Allergènes qui ont été liés au développement de l'atopie. C : les expositions à la pollution atmosphérique qui non seulement influencent la fonction pulmonaire, mais contribuent également à la réponse immunitaire. Collectivement, ce diagramme de Venn démontre le chevauchement des contributions de chaque exposition. Le centre de la figure montre les questions non encore élucidées, y compris la façon dont l'une des nombreuses combinaisons de ces expositions courantes influence l'apparition de la maladie ou la gravité de la maladie (Burbank et al., 2017).

Parmi les facteurs de risque, on peut citer:

Le phénotype allergique

Les antécédents familiaux d'atopie (père, mère, frères et sœurs) permettent de quantifier le risque allergique chez l'enfant (eczéma, rhinite, allergie alimentaire, sensibilisations et allergies multiples aux blattes et/ou aux moisissures comme *Alternaria*) (Dutau & Lavaud, 2013).

L'obésité

Une obésité se développant au moment de la puberté, plus particulièrement chez la fille, a été associée à la persistance ou l'apparition de l'asthme (Deschildre et al., 2009). L'obésité pourrait diminuer l'efficacité des corticoïdes inhalés (Forno et al., 2011). Il existe une prédominance féminine et une difficulté de contrôle de l'asthme dans la population des obèses (Lamro et al., 2010).

Les facteurs environnementaux

Les polluants : le tabagisme passif, les polluants gazeux tels le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂) ou l'ozone (O₃) (Poitevin, 2013).

III. Génétique de l'asthme

III.1 Asthme et hérédité

Dans l'allergie, notre système immunitaire cible des protéines apportées de l'extérieur ; dans l'asthme, ce sont des pneumallergènes (Bacquet, 2017). L'apparition et la sévérité de l'asthme dépendent de la transmission génétique d'allèles et de l'expression mono-allélique de gènes par un mécanisme épigénétique. Les polymorphismes du gène FCER1B semblent préférentiellement associés à l'atopie s'ils ont été transmis par la mère (Dessaint, 2005).

III.2 Les gènes de susceptibilité à l'asthme

Deux grands types d'études permettent l'identification des gènes impliqués dans l'asthme :

- Les analyses de liaison génétique, correspondance entre un phénotype donné et une transmission de portions du génome chez des apparentés présentant le phénotype.
- Les études d'association phénotype-marqueurs génétiques qui identifient les potentiels des polymorphismes génétiques [SNPs] de susceptibilité (Bouzigon et al., 2015).
- Parmi ces SNP, on cite comme exemple le travail de Lambert et al. (2010) qui avait pour but de réaliser une étude d'association entre la filaggrine (FLG) et le marquage du membre de la famille filaggrin 2 (FLG2), les polymorphismes nucléotidiques simples (tagSNPs) et l'asthme, l'atopie, l'asthme atopique ainsi que ces affections en présence de dermatite atopique. Les polymorphismes (SNPs) inclus dans FLG et FLG2 ainsi que ceux des régions 3'

et 5' UTR ont été extraits. Six SNP ont été extraits pour le FLG (pour un total de 11 SNPs) et 2 SNPs pour le FLG2.

- Les résultats confirment des associations positives entre un bloc haplotype formé par FLG rs2184951 et rs12730241 (H1), l'asthme et les phénotypes connexes allergiques .

Les gènes de susceptibilité à l'asthme peuvent être répartis en 4 groupes principaux :

- Gènes associés à l'immunité innée et l'immuno-régulation.
- Gènes intervenant dans la réponse Th2.
- Gènes associés à la biologie de l'épithélium et de l'immunité muqueuse.
- Gènes associés à la fonction ventilatoire et au remodelage bronchique.

Trente-trois gènes apparaissent associés aux phénotypes de l'asthme, 14 d'entre eux étant répliqués plus de dix fois.

Les trois gènes le plus souvent répliqués sont (Taylor, 2007) :

- Le gène du récepteur b2 adrénergique (ADRB2).
- Le gène codant pour la chaîne a du récepteur de l'IL-4 (IL4R).
- Le gène HLADRB1

Les criblages du génome ont conduit à l'identification d'autres gènes par clonage positionnel : ADAM33 (20p13), DPP10 (2q14), PHF11 (13q14), GPRA (7p14), HLAG (6p21), CYFIP2 (5q33), IRAKM (12q14), OPN3 (1q43) et PCDH1 (5q31) (Moffatt, 2008; Koppelman et al., 2009).

- **Le gène ADAM33** (A Disintegrin And Metalloproteinase-33) est localisé dans la région chromosomique 20p13, liée à l'asthme et l'hyperréactivité bronchique plus qu'aux IgE (Cakelbread et al., 2004).
- **Le gène PHF11**(Plant Homeodomain zing Finger gene11) a été identifié dans la région 13q14, dont la liaison à l'asthme et l'IgE est bien repérée. Cette protéine nucléaire est fortement exprimée par les lymphocytes B et subit des épissages alternatifs complexes.
- **Le gène DPP10** (DiPeptidyl Peptidase 10) est localisé dans une vaste région de liaison à l'asthme (2q14-q32) dont l'homologue murin contient un locus d'hyperréactivité bronchique.
- **Le gène GPRA** (G protein-coupled receptor for asthma susceptibility) ou GPR154 se trouve dans la région 7p15-p14 liée à l'élévation des IgE (Laitinen et al.,2004).

La région 11p14 est apparue très importante pour l'association de ces trois pathologies : asthme, eczéma et rhinite allergique (Abou Taam et al., 2008).

Les études du génome associé à l'asthme chez l'enfant et l'adulte ont identifié une association entre des polymorphismes pour IL33, IL1RL1/IL18R1, HLA-DQ, SMAD3, IL2RB9 et le locus sur le chromosome 17q21 comprenant les gènes ZPBP2, GSDMB et ORMDL3.

Ces gènes impliquent des anomalies dans la fonction de barrière épithéliale, et les réponses immunitaires innées et adaptatives en tant que facteur contributif à l'asthme (Papi et al., 2017).

III. L'épigénétique

De nombreuses expositions environnementales ont la capacité d'influencer de multiples aspects du développement immunitaire et prédisposent aux maladies allergiques subséquentes (Figure 8) (Holt et al., 2012; Wu et al., 2012).

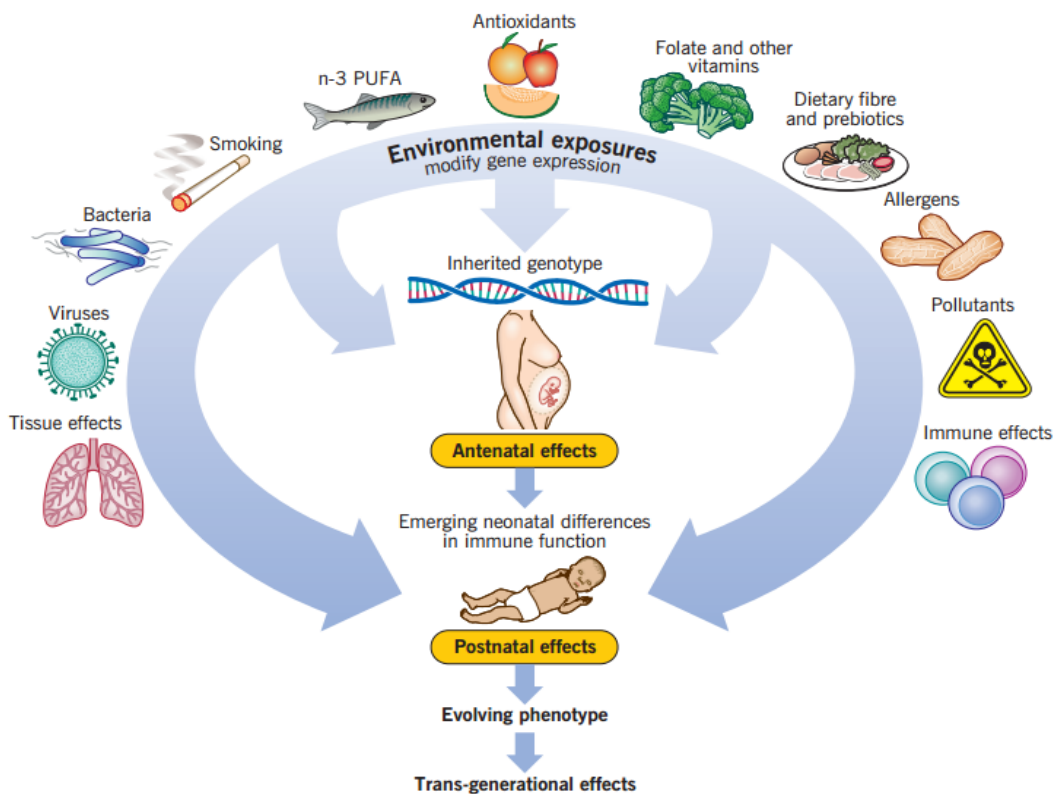


Figure 8 : Interactions gène/environnement dans la pathogenèse de la maladie allergique. Un large éventail de facteurs environnementaux, agissant de façon anténatale et/ou postnatale sont connus pour gonfler la maturation de la compétence immunologique, et donc moduler le risque de développement de maladies allergiques (Holt et al., 2012).

Un même polymorphisme peut être un facteur de risque de maladie ou au contraire de protection en fonction de l'environnement (Smit et al., 2009). La plupart des études d'association sur l'asthme et

l'allergie l'ont été sur la base de gènes impliqués dans la signalisation des lymphocytes T et d'une réponse immunitaire adaptative (Hizawa, 2009).

Le rôle de l'exposition environnementale dans le développement des symptômes respiratoires et de l'asthme est significatif (Salameh et al., 2015). La part de l'environnement (influences prénatales, première enfance, mode de vie ultérieur) est estimée équivalente à la part génétique dans l'asthme allergique (Jacobsen et al., 2001).

Le risque d'asthme à début précoce conféré par les variantes génétiques de la région 17q12-q21 est augmenté par l'exposition à deux facteurs environnementaux dans la petite enfance : le tabagisme passif et les infections respiratoires précoces (Bouzigon et al., 2015).

Les modifications épigénétiques sont à l'origine de l'apparition et/ou des variations (aggravation ou amélioration) de l'asthme. Le tabagisme maternel pré-natal est associé à des modifications de la méthylation de l'ADN. Les études *in vitro* montrent que des modifications de la méthylation de l'ADN des gènes responsables de la différenciation des cellules (T helper) peuvent favoriser l'apparition du phénotype Th2 associé à l'atopie (Underner et al., 2014).

IV. Liens entre rhinite, dermatite atopique, allergies et asthme

La marche atopique se définit comme la succession de sensibilisations allergéniques aux trophallergènes, puis aux pneumallergènes. Ces sensibilisations sont associées à des maladies atopiques comme la DA et l'allergie alimentaire, puis la rhinite allergique et l'asthme (Just, 2011).

IV.1 Rhinite allergique et asthme

La rhinite allergique (RA) est la maladie la plus fréquente médiée par IgE. La prévalence de la RA a augmenté de façon graduelle, surtout dans les pays industrialisés où la pollution est élevée (Finegold, 2001). Les allergènes responsables de la RA sont variables et différents selon la zone et le degré d'urbanisation (Hoon et al., 2014).

L'asthme et la rhinite allergique sont des maladies apparentées qui touchent l'appareil respiratoire à deux niveaux : les poumons et le nez. Il est clairement démontré qu'un asthme et rhinite sont intimement liés. Ainsi, une rhinite avec une obstruction nasale permet de prédire une hyper réactivité bronchique (HRB) sévère (Ben Mdalla et al., 2010).

IV.2 Dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire de la barrière cutanée très fréquente chez l'enfant touchant 15 à 30% des enfants dans certaines formes, elle peut être la porte d'entrée dans la maladie allergique, résultant des interactions génétique-environnement. La présence d'une sensibilisation allergique (tests cutanés et/ou IgE spécifiques positifs) majore le risque de survenue d'une DA précoce (Karila, 2013).

Dans la DA, le déficit de la fonction barrière de l'épithélium favorise la survenue de phénomènes immunologiques IgE dépendants au niveau de la peau.

Ainsi, la sensibilisation se fera au travers de la peau lésée avec pénétration de l'allergène (alimentaire ou respiratoire), interaction avec les cellules présentatrices d'antigène, et initiation d'une réponse Th2 par les cellules dendritiques de l'hôte.

Lors d'une réexposition au même allergène, le patient exprimera alors son allergie sous forme d'asthme ou de rhinite. La sensibilisation précoce à travers la peau est donc la première étape de la marche atopique et la DA est un exemple de la nature systémique de l'allergie (Burgess et al., 2009).

IV.3 Allergie alimentaire

La sensibilisation alimentaire précoce est un facteur de risque d'apparition d'un asthme ultérieur (Juchet & Broué-Chabbert, 2009).

Les allergènes potentiellement responsables de réactions anaphylactiques sévères avec bronchospasme sont : l'arachide, la noix de cajou, la pistache, le sésame....

Des crises d'asthme peuvent survenir lors de l'inhalation de vapeurs de cuisson de certains aliments comme le poisson et les fruits de mer (Ben Amar et al., 2008).

L'asthme exacerbateur de l'enfant est associé à des multi-comorbidités allergiques. L'association des multi-allergies alimentaires avec l'asthme créent le risque d'événements respiratoires graves (Just & Amat, 2016).

IV.4 Allergie médicamenteuse

Les exacerbations asthmatiques sont parfois déclenchées par les médicaments, essentiellement les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bêtabloquants.

Les crises d'asthme induites par les AINS sont de survenue rapide et peuvent être sévères (Sanfiorenzo & Pipet, 2011).

Asthme induit par l'aspirine (AIA)

L'AIA est un syndrome clinique qui associe, chez des patients asthmatiques une bronchoconstriction pouvant conduire à une attaque d'asthme, à une rhinorrhée profuse (écoulement de liquide par le nez) après ingestion d'aspirine ou autre AINS (Szczeklik & Stevenson, 1999).

Les β -bloquants

Les β -bloquants induisent une bronchoconstriction que l'on peut atténuer (sans la faire disparaître) avec les β -bloquants cardiosélectifs.

Les β -bloquants restent contre-indiqués chez l'asthmatique, y compris sous forme de collyres. Des exacerbations d'asthme peuvent être induites par d'autres médicaments, par le biais d'une réaction immuno-allergique.

Le dipyridamole, les hormones sexuelles féminines ou les sulfites peuvent également déstabiliser un asthme (Sanfiorenzo & Pipet, 2011).

Chapitre 2 : Matériel et méthodologie

Ce travail a été réalisé au Service de Pédiatrie du Centre Hospitalo Universitaire (CHU) Hassiba Ben Bouali de Blida, durant 2 mois (avril à mai 2018).

Durant les consultations, un questionnaire de 10–12min a été proposé aux parents des enfants, patients diagnostiqués comme asthmatiques.

I. Matériel

I.1 Matériel biologique

Matériel biologique utilisé dans le prick-test (Annexe 1)

1. Epiderme de l'avant bras pour effectuer le test cutané
2. Extraits allergéniques pour tests cutanés :
 - Acariens (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*)
 - Pollens de graminées (pollens G5)
 - Blattes
 - *Alternaria* (moisissure)
 - Cyprès
 - Olivier
 -

I.2 Matériel non biologique (Annexe 1)

- Aiguilles stériles à usage unique.
- Témoin positif : chlorhydrate d'histamine.
- Témoin négatif : glycéro-salin phénol.
- Fiche du questionnaire.

Méthodologie

L'étude a porté sur 76 enfants asthmatiques, âgés de 27 mois à près de 16 ans.

Durant la consultation spécialisée, un questionnaire est soumis aux parents des malades, l'interrogatoire dure en moyenne une dizaine de minutes et porte sur les diverses atopies des enfants et les antécédents familiaux.

Des arbres généalogiques ont été établis à partir de 2 familles sans lien, de patients diagnostiqués asthmatiques.

II.1 Le questionnaire

L'enquête est basée sur une collecte d'informations, exploitées à partir d'un questionnaire proposé aux parents d'enfants asthmatiques, suivis ou non dans le service (Annexe 2).

Le questionnaire comporte :

- Un code identifiant l'enfant
- La date de la consultation
- Les noms, prénom, sexe et date de naissance de l'enfant.
- L'état de la vaccination (faite ou non à temps).
- Si l'enfant est né à terme ou prématuré.
- Le rang de naissance.
- La consanguinité éventuelle des parents et si oui, son degré.
- Le résultat du prick-test.
- La présence ou l'absence d'animaux domestiques et si oui, l'espèce et le nombre.
- La présence ou l'absence d'humidité dans le logement d'habitat.
- Les lieux où l'enfant a vécu et les périodes correspondantes.
- Les antécédents médicaux chez l'enfant qui sont
 - l'allergie alimentaire
 - la maladie pulmonaire
 - la dermatite atopique
 - la rhinite
 - la conjonctivite
 - la bronchite et l'âge de sa survenue
 - l'allergie aux médicaments

- d'autres allergies.
- Les antécédents familiaux (asthme, rhinite, conjonctivite et dermatite atopique) et les antécédents allergiques (aux médicaments, aux aliments et autres) chez les :
 - frères, soeurs, père et mère
 - la famille maternelle : grands-parents, tantes, oncles, cousins ...
 - la famille paternelle : grands-parents, tantes, oncles, cousins..
- La présence ou absence d'une détresse respiratoire néonatale (DRN).
- Les facteurs déclenchants de l'asthme (viraux, froid ...).
- Le nombre d'hospitalisations de l'enfant.
- La période intercritique (normale ou symptomatique)
- Le nombre de cures subies par l'enfant.

II.2 Le prick-test

Les tests cutanés à lecture immédiate explorent la réaction immunitaire IgE dépendante. Ils complètent l'anamnèse et l'examen physique, en explorant les IgE fixés sur les mastocytes de la peau et la dégranulation mastocytaire pour déterminer les enfants allergiques.

La méthode du prick-test est la méthode de référence: c'est une technique simple, fiable et peu douloureuse. Après avoir dégraissé la peau à l'alcool, on applique sur la face antérieure des avant-bras ou dans le dos des gouttes d'allergènes espacées d'au moins 2 cm. On pique à travers la goutte à l'aide d'une pointe standardisée à usage unique, différente pour chaque allergène (Annexe 3)(Anane & Boukari, 2001).

Les principaux allergènes testés sont :

- Les allergènes des acariens
- Les phanères d'animaux
- Les pollens (graminées, herbacées, arbres)
- Les allergènes de blattes et les moisissures.

Chez le nourrisson ou en cas d'allergie alimentaire, les tests portent sur les trophallergènes (œuf, cacahuète, blé, poisson, soja ...).

Les tests sont interprétables 10 à 15 min après l'introduction de l'allergène.

Ils sont positifs lorsqu'apparaît une papule oedémateuse avec érythème. La taille de la papule doit être comparée à 2 tests témoins, un témoin négatif (solvant) et un témoin positif (histamine et/ou phosphate de codéine) pour évaluer la réactivité cutanée. La papule et l'érythème sont mesurés à l'aide

d'une règle spéciale (règle de mesure de la papule et de l'érythème) (annexe 1) qui permet de définir la taille exacte de la réaction allergique.

Si «papule+érythème» font moins de 3 mm, la réaction est alors faible et le test est considéré comme négatif. Au delà de 3 mm, le test est positif (Anane & Boukari, 2001).

Le prick-test peut être réalisé chez le jeune enfant sans limite d'âge et sera orienté par l'interrogatoire. Certains médicaments comme les antihistaminiques peuvent inhiber les réactions immédiates, il faudra donc arrêter ces médicaments une semaine à un mois avant le test.

II.3 Analyse statistique

Nous avons travaillé sur un échantillon de 76 patients (47 garçons et 29 filles).

Nous avons, de façon systématique, par une analyse multidimensionnelle, recherché à mettre en évidence les multiples associations, liens ou corrélations, pouvant exister entre les variables d'antécédents génétiques familiaux et environnementaux en liaison avec les atopies des enfants asthmatiques.

Ces liens ont d'abord été mis en évidence par des tests de χ^2 . Ce test, basé sur 2 variables et le dénombrement de leurs diverses modalités, consiste à mettre en évidence un lien (s'il existe) entre les modalités des 2 variables, comme par exemple chercher s'il existe un lien entre le sexe (garçon ou fille) et la prévalence de tel ou tel symptôme (Pos ou Nég).

Nous avons ensuite recherché les regroupements remarquables par des analyses de classification ascendante hiérarchique, techniques puissantes qui permettent le regroupement par similarité d'un échantillonnage vaste et aléatoire d'individus vers des groupes plus restreints (branches d'un dendogramme). D'un point de vue statistique, on maximise la similarité intra-classe et on minimise la similarité inter-classe.

Nous avons opté pour la distance inter-classes euclidienne, type de distance le plus utilisé car basé sur les données brutes (non transformées) et non affecté par l'introduction de nouveaux objets (sujets). Pour les règles d'agrégation (une fois les objets agrégés dans des classes), nous avons retenu la méthode de Ward basée sur les calculs des distances entre classes. Cette méthode, très performante, se distingue par l'utilisation de l'analyse de la variance pour évaluer les distances entre les classes. Le but est bien sûr de minimiser le rapport de la variance intra-classes sur la variance interclasses (Ward, 1963).

Pour pouvoir mieux cerner les groupes remarquables, nous avons clôturé ce travail par une analyse des correspondances multiples (ACM) qui est une extension de l'analyse factorielle des correspondances (AFC) lorsqu'on dispose de plus de 2 variables nominales ou ordinales, ce qui est le cas de notre travail avec plus d'une quarantaine de variables dichotomiques (Oui/Non, Pos/Nég) et plusieurs variables à plus de 2 modalités.

L'ACM est une méthode puissante, dont le but est de mettre en évidence des relations entre plusieurs variables caractérisant différents individus (enfants asthmatiques) à partir des correspondances entre les modalités de ces diverses variables (présence ou absence des diverse atopies etc...).

Son intérêt est de rendre homogènes des données de nature disparate ou de mettre en évidence des liaisons non linéaires. Un traitement mathématique complexe opéré sur les données permet de ramener l'information contenue dans toutes les variables étudiées à seulement 2 ou 3 axes factoriels auxquels seront associés des valeurs propres. Les graphiques correspondants vont résumer le maximum de variance exprimée et permettront de déterminer les modalités qui contribuent le plus à chaque axe, donc celles qui cristallisent le mieux l'information générale.

Le calcul est basé sur une vaste matrice (tableau de Burt) qui regroupe tous les tableaux de contingence des variables prises deux à deux (sur le principe du test du χ^2). On peut ainsi déterminer les proximités entre les modalités des différentes variables, ce qui va offrir la possibilité d'une visualisation graphique où des profils particuliers peuvent surgir, profils regroupés sur des modalités bien définies. C'est ainsi que des données mathématiques binaires, ternaires etc ... deviennent une mine d'informations biologiques ou médicales.

Nous devons toutefois signaler que la taille de l'échantillon limite la portée des conclusions auxquelles on peut aboutir.

L'analyse a été établie sur Statistica 64, version 10 de Stat Soft Inc., Tulsa, OK, USA et IBM SPSS Statistics, version 24 d'IBM Corp., USA, Edition 64 bits.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

I. Corrélation asthme/sexe et âge

Les garçons au nombre de 47 représentent 61,8% des patients admis en consultation (contre 29 filles soit 38,2%) (Figure 9, Annexe 4). Le sex-ratio est égal à 1,62.

Nous voyons bien la prépondérance des garçons, mise en évidence par un test du χ^2 significatif entre asthme et sexe ($\chi^2=4,26$, $p=0,039<0.05$, Annexe 5).

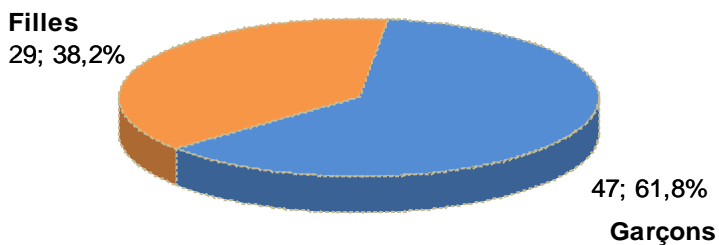


Figure 9 : Distribution des patients par sexe

La prévalence de l'asthme évolue au cours du temps de manière très différente chez les hommes et chez les femmes: avant la puberté elle est plus importante chez les garçons, l'asthme devient ensuite plus fréquent (mais également plus sévère) chez les femmes (Hilali et al., 2013).

Plus près de nous, Keller et al. (2018) ont trouvé une forte prédominance masculine avant la puberté pour la prévalence de la multi-morbidité allergique avec l'augmentation de l'âge, puis s'ensuit un basculement vers le sexe féminin qui se traduit par une prévalence plutôt équilibrée sur le plan sexuel après la puberté.

La figure 8 montre la distribution des âges par sexe. La moyenne d'âge (Annexe 4) est de $7,0\pm 0,3$ ans. Les 47 garçons ont un âge moyen de $6,8\pm 0,4$ ans, les 29 filles ont un âge moyen de $7,2\pm 0,6$ ans.

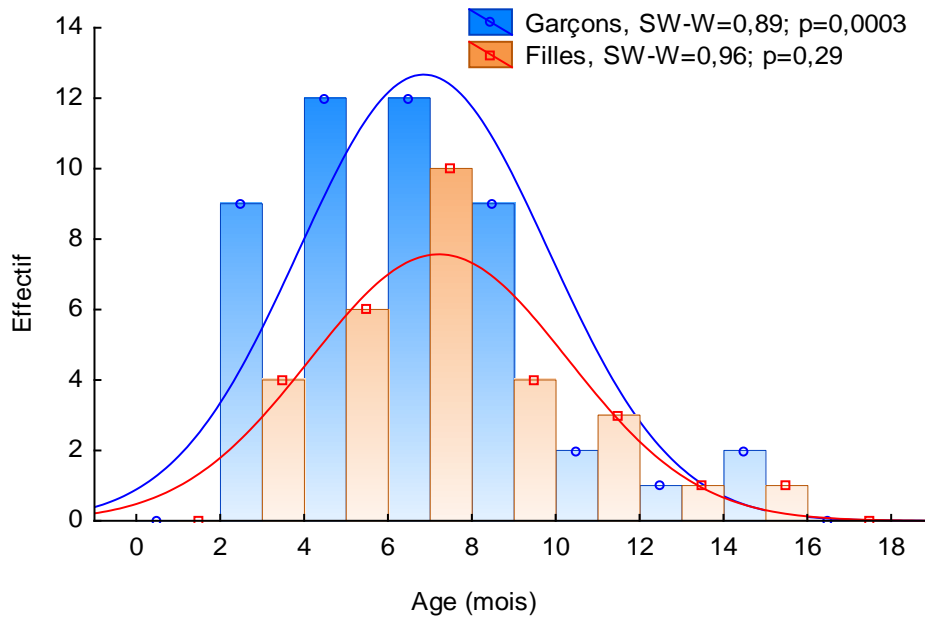


Figure 10 : Distribution des enfants asthmatiques par classes d'âges et sexe

Cette différence n'est pas significative malgré un âge moyen des filles légèrement plus élevé que celui des garçons (test de Student, $p=0,61 \gg 0,05$, Annexe 6). Un test de Shapiro-Wilk montre une distribution normale des filles ($p=0,29$) et le fait frappant d'une forte dissymétrie pour les garçons vers les bas âges ($p=0,0003$). Ce fait avait déjà été montré dans un précédent travail (Brahim Errahmani et al., 2013).

Parmi ces enfants (Annexe 7), nous avons eu 3 prématurés ($\approx 4\%$ de l'effectif, Tableau 1) : 1 garçon et 2 sœurs nées à 3 ans d'intervalle. Douze enfants soit $15,8\%$ sont issus de mariages consanguins à divers degrés. La quasi totalité de ces enfants sont vaccinés (75 enfants sur 76) : 1 seul garçon a été déclaré non vacciné, âge ≈ 5 ans (4 ans et 9 mois exactement).

Tableau 1 : Distribution de diverses variables par sexe

	Oui			Non		
	Garçons	Filles	Total	Garçons	Filles	Total
Prématurés $\approx 4\%$	1	2	3	46	27	73
Vaccinés $\approx 99\%$	46	29	75	1	0	1
Consanguinité $\approx 16\%$	10	2	12	37	27	64

II. Les facteurs environnementaux et l'asthme

Trente et un enfants (41,3%) vivent dans une ambiance fumeurs, 28 (36,8%) avec une présence d'animaux et 49 (64,5%), soit près des 2/3 en habitation humide (Tableau 2).

Tableau 2 : Distribution par facteurs environnementaux

Environnement	Oui	Non	Total
Fumeurs	31 (41,3%)	44 (58,7%)	75
Animaux	28 (36,8%)	48 (63,2%)	76
Humidité	49 (64,5%)	27 (35,5%)	76

III. Rang de naissance

Le rang de naissance va de 1 à 5 (Figure 11). Près de 3 enfants sur 10 sont nés au 1^{er} rang (27,6%) et près des 2/3 (27,6+36,8=64,4%) sont du 1^{er} ou 2^{ème} rang, ce qui confirme la prévalence de l'asthme dans les bas rangs de naissance.

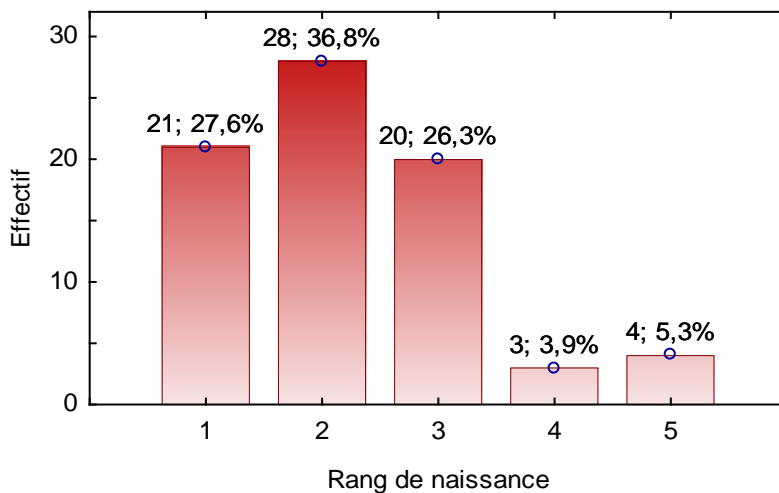


Figure 11 : Distribution des rangs de naissance

IV. Infection virale et asthme

Parmi les facteurs déclenchants de l'asthme (un facteur viral, le froid, les allergènes ...), nous avons essentiellement les facteurs viraux et ceux liés au froid répertoriés chez 23+17=40 enfants soit 40,4+29,8=70,2% du total des facteurs déclenchants. Parmi les autres facteurs déclenchants (un peu

moins du tiers des enfants), il y a lieu de retenir l'exercice physique, la poussière et certains allergènes (Tableau 3, Figure 12).

Tableau 3 : Facteurs déclenchants de l'asthme

	Viral	Viral, Froid	Viral, Froid Exercice physique	Autres	Total
Facteurs déclenchants	23 (40,4%)	17 (29,8%)	4	13	57

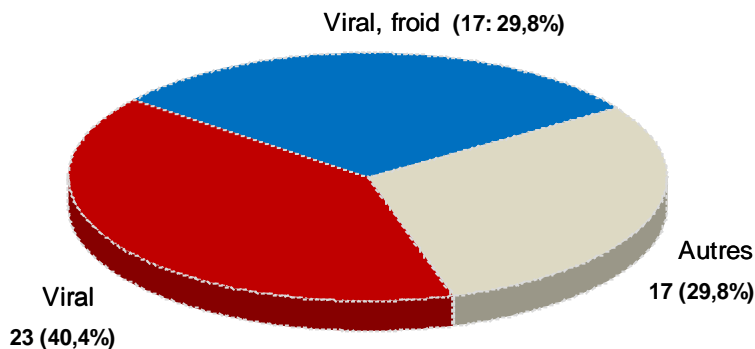


Figure 12 : Distribution des facteurs déclenchants de l'asthme

S'il est admis que l'origine de l'asthme remonte aux premières années de la vie, le rôle de l'infection n'est pas bien établi. Pour certains, la contamination virale est un facteur déclenchant ou même causal, et plusieurs études ont abouti à cette conclusion. Une étude de cohorte de naissance américaine de 259 enfants a montré une forte corrélation entre le survenue d'épisodes de sifflements avec présence de rhinovirus et le développement d'un asthme à 6 ans (Bisgaard, 2010).

V. Asthme et période de naissance

La distribution de l'asthme en fonction de la période de naissance n'a montré aucun lien particulier ($\chi^2=0,105$, $p=0,99 \gg 0,05$, Annexe 8). Dix huit enfants sont nés en hiver, 20 au printemps, 19 en été et 19 en automne, distributions comparables sur les 4 saisons de l'année.

Notre résultat n'est pas significatif (probablement du fait de la petitesse de l'échantillon), en contradiction avec les résultats de plusieurs études comme celle de Dafraoui et al. (2010) qui montrent l'existence d'un lien positif entre saison de naissance et développement d'une allergie.

Gazala et al. (2006) ont montré que la saison des naissances est associée au développement futur de l'asthme de la petite enfance. La planification familiale semble donc être une recommandation possible pour les parents ayant de solides antécédents familiaux d'asthme.

VI. Asthme et antécédents médicaux

Le tableau 4 (Annexe 9) montre que près de 16% des enfants ont eu une dermatite atopique, pourcentage légèrement supérieur à celui trouvé dans notre précédent travail (13,1%) (Brahim Errahmani et al., 2013).

Près d'un enfant sur deux a développé une rhinite (46,1% à mettre en relation avec les 49,5% de notre ancien travail) et pratiquement le tiers (32,9%) a eu la conjonctivite, pourcentage beaucoup plus élevé que les 16,8% trouvés dans notre travail cité plus haut.

La bronchite a été la plus prévalente avec près de 9 enfants sur 10 (86,9%) à un âge moyen de 17,7 mois. La moitié d'entre eux l'ont eu avant 9 mois (médiane=9,0 mois), le plus précoce à 20 jours.

L'âge moyen relativement élevé par rapport à la médiane (17,7 contre 9 mois) montre tout simplement que des enfants ont eu cette affection très tardivement (jusqu'à 9 ans).

Tableau 4 : Distribution des antécédents médicaux

Antécédents médicaux	Garçons	Filles	Total	Total	Total
	Pos/Nég	Pos/Nég	positifs	négatifs	général
Allergie alimentaire	5/41	3/26	8 (10,7%)	67 (89,3%)	75
Maladie pulmonaire	1/44	0/29	1 (1,4%)	73 (98,6%)	74
Dermatite atopique	7/40	5/24	12 (15,8%)	64 (84,2%)	76
Rhinite	23/24	12/17	35 (46,1%)	41 (53,9%)	76
Conjonctivite	14/33	2/26	25 (32,9%)	51 (67,1%)	76
Bronchite	37/7	24/3	61 (86,9%)	10 (14,1%)	71
Allergie aux médicaments	4/43	2/26	6 (8,0%)	69 (92,0%)	75
Autres allergies	6/40	0/26	6 (8,3%)	66 (91,7%)	72
Prick test	14/26	14/12	28 (42%)	38 (57,6%)	66

L'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique semblent être sous la dépendance de plusieurs facteurs génétiques. Les derniers travaux de l'étude EGEA sur 295 familles françaises d'asthmatiques visaient à rechercher des facteurs génétiques impliqués dans l'association de ces trois maladies allergiques. La région 11p14 est apparue très importante pour l'association de ces trois pathologies : asthme, eczéma et rhinite allergique (Guilloud-Bataille et al., 2007).

L'allergie alimentaire a vraisemblablement aussi une importance et une place particulières dans la survenue d'asthme et dans l'association d'asthme et de rhinite allergique. Chez l'enfant, la sensibilisation alimentaire pourrait faciliter la sensibilisation aux pneumallergènes qui constituent un facteur de risque majeur de développement de l'asthme et de la rhinite allergique (Abou Taam, 2008).

Les relations entre l'allergie et les exacerbations de l'asthme ont été très étudiées révélant que l'exposition aux allergènes faisait partie des causes d'exacerbation. En effet, de nombreuses études ont montré que la sensibilisation à différents allergènes respiratoires et l'exposition à ces allergènes augmentaient le risque d'exacerbation de l'asthme (Barnig & Casset, 2012).

Tableau 5 : Antécédents médicaux (DRN, hospitalisations, cures)

Antécédents médicaux (2)	Garçons	Filles	Oui	Non	Total
	Pos/Nég	Pos/Nég			
Détresse respiratoire néonatale (DRN)	5/34	3/22	8 (12,5%)	56 (87,5%)	64
Hospitalisations	20/23	10/17	30 (42,9%)	40 (57,1%)	70
Cures	42/0	24/1	66 (98,5%)	1 (1,5%)	67

La détresse respiratoire néonatale (Tableau 5) touche un peu plus d'un enfant sur 10 mais la quasi-totalité des enfants ont subi des cures.

Trente ont été hospitalisés à une ou plusieurs reprises soit 42,9% sur les 70 réponses.

Parmi les hospitalisés, les 2/3 (20 sur 30 soit 66,7%) l'ont été à plusieurs reprises (Tableau 6, Figure 13).

Tableau 6 : Distribution du nombre d'hospitalisations

	Jamais	1 à 4 fois	5 fois et plus
Hospitalisations	40	10	20

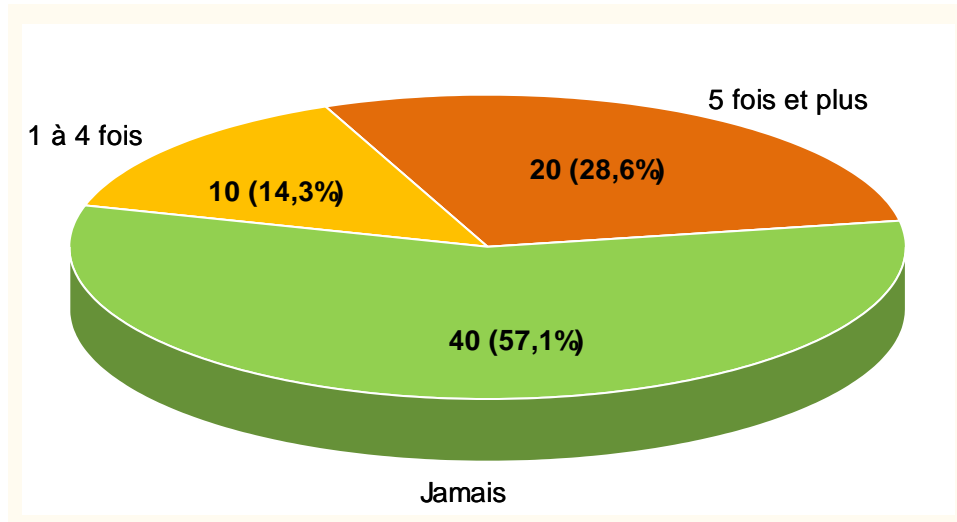


Figure 13 : Distribution des hospitalisations

VII. Lien entre les variables et les diverses affections

Un lien peut être l'attribut d'une simple corrélation entre 2 variables sans signification physique particulière mais il peut aussi être le reflet d'une véritable causalité, d'où l'intérêt de rechercher ces liens avec le sexe, la consanguinité, la survenue d'atopies et autres variables par des tests de χ^2 (Tableau 7, annexe 10).

Les enfants issus de mariages consanguins font significativement plus d'hospitalisations que les autres enfants ($\chi^2=6,11$; $p=0,013$). Le nombre de cures est de même significativement plus élevé pour ces enfants ($\chi^2=4,65$; $p=0,031$).

Les enfants prématurés font significativement plus de DA ($\chi^2=6,08$; $p=0,014$).

Nous observons un lien significatif entre PIC symptomatique et rhinite ($\chi^2=5,09$; $p=0,024$).

Même lien significatif entre PIC symptomatique et nombre de cures ($\chi^2=6,41$; $p=0,011$).

Le milieu fumeurs présente une prévalence de la conjonctivite significativement plus élevée qu'un milieu neutre ($\chi^2=4,21$; $p=0,040$). Le milieu fumeur a aussi été trouvé propice de façon significative à

la présence d'autres allergies que celles citées dans notre questionnaire ($\chi^2=4,27$; $p=0,039$). Nous rappelons ici que dans plus de 4 familles sur 10 (41,3% des familles), les enfants vivent en milieu fumeurs. Des polymorphismes de la région 17q12-q21 ont des effets spécifiques sur l'asthme apparaissant à un âge précoce, et le risque d'asthme conféré par les variantes génétiques de cette région est augmenté par l'exposition au tabagisme parental dans la très petite enfance et par des infections respiratoires (Bouzigon et al., 2015).

Le prick test répond positivement de façon significative chez les enfants ayant fait une rhinite ($\chi^2=4,57$; $p=0,033$), chez ceux qui ont été hospitalisés ($\chi^2=4,57$; $p=0,033$) et reste limite pour ceux ayant fait une conjonctivite ($\chi^2=3,75$; $p=0,053$).

La DRN touche de façon hautement significative les enfants ayant fait une dermatite atopique ($\chi^2=11,79$; $p=0,0007$) et ayant été souvent hospitalisés ($\chi^2=7,70$; $p=0,0055$).

Les enfants faisant une rhinite font souvent une conjonctivite, le lien est significatif entre ces 2 affections ($\chi^2=4,83$; $p=0,028$).

Les allergies alimentaires vont de pair, de façon significative, avec les allergies aux médicaments ($\chi^2=4,35$; $p=0,037$).

Tableau 7 : Liens entre variables caractéristiques et diverses affections

	Prick test	DA	Hosp	Rhi	Cures	Conj	Allergie alimentaire	Autres allergies
Consanguinité			0,013		0,031			
PIC				0,024	0,011			
Fumeurs	0,017					0,040		0,039
Prick			0,033	0,033		0,053		
DRN		0,0007	0,0055					
Prématurés		0,014						
Bronchite								0,0049
Rhinite						0,028		
Allergie aux Médicaments							0,037	

VIII. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux (Annexe 11) peuvent être un asthme, une rhinite, une conjonctivite, une dermatite atopique et quelquefois 2 ou plusieurs de ces affections (Tableaux 8, 9 et 10).

Il a été constaté qu'il n'y a pas de risque statistiquement significatif de consanguinité parentale pour le développement de l'asthme chez les enfants. De plus, même lorsque la consanguinité parentale la plus proche a été prise en compte (cousins au 1^{er} degré), le risque statistiquement significatif n'a pas été trouvé (El Mouzan et al., 2008).

Tableau 8 : Distribution des antécédents familiaux

Antécédents	Garçons	Filles	Total	Total	Total
	Pos/Nég	Pos/Nég	positifs	négatifs	général
Frères	13/24	6/10	19 (35,8%)	34 (64,2%)	53
Soeurs	12/24	12/14	24 (38,7%)	38 (61,3%)	62
Père	15/32	10/19	25 (32,9%)	51 (67,1%)	76
Mère	20/27	22/7	42 (55,3%)	34 (44,7%)	76
Consanguinité	10/37	2/27	12 (15,8%)	64 (84,2%)	76

Ici, nous pouvons retenir les antécédents familiaux (asthme, rhinite, conjonctivite, dermatite ...) prépondérants chez la mère (55,3%, plus d'une mère sur 2).

Un fait, probablement paradoxal, est la très forte prépondérance des «antécédents mère» chez les filles (22/29 soit 75,9%), le pourcentage étant beaucoup plus faible (20/47 soit 42,6%) chez les garçons. Cette différence des antécédents mère entre garçon et fille est très significative ($\chi^2=8,05$; $p=0,0046$, Annexe 12).

Tableau 9 : Distribution selon les antécédents de la famille paternelle

Antécédents famille paternelle	Garçons Pos/Nég	Filles Pos/Nég	Total positifs	Total négatifs	Total général
Grand-père	5/41	1/28	6 (8,0%)	69 (92,0%)	75
Grand-mère	10/36	6/23	16 (21,3%)	59 (78,7%)	75
Tantes	11/35	8/21	19 (25,3%)	56 (74,7%)	75
Oncles	9/36	8/21	17 (23,0%)	57 (77,0%)	74
Autres	19/27	11/18	30 (40,0%)	45 (60,0%)	75

Tableau 10 : Distribution selon les antécédents de la famille maternelle

Antécédents famille maternelle	Garçons Pos/Nég	Filles Pos/Nég	Total positifs	Total négatifs	Total général
Grand-père	5/42	4/25	9 (11,8%)	67 (88,2%)	76
Grand-mère	6/41	6/23	12 (15,8%)	64 (84,2%)	76
Tantes	8/39	12/17	20 (26,3%)	56 (73,7%)	76
Oncles	9/38	12/17	21 (27,6%)	55 (72,4%)	76
Autres	16/31	10/19	26 (34,2%)	50 (65,8%)	76

On remarque ici que les antécédents chez les parents les plus lointains (34,2%) sont prépondérants relativement à l'ascendance immédiate.

Beaucoup d'études ont montré que les facteurs paternels et maternels ont un impact important sur la production d'IgE et le développement de l'asthme chez la progéniture. Les facteurs génétiques et environnementaux des parents contribuent également à cet impact.

L'analyse documentaire a révélé que l'influence maternelle commence chez le fœtus et se poursuit pendant la petite enfance, l'enfance et même à l'âge adulte, alors que l'effet paternel peut ne pas être apparent avant la petite enfance et que l'effet peut augmenter avec l'âge (Chih-Chiang et al., 2012).

IX. Allergies familiales

Nous sommes allés un peu plus loin dans ce travail en répertoriant les allergies familiales (Annexe 11) qui peuvent être liées aux médicaments, aux aliments ou d'autres allergies plus générales (Tableaux 11, 12 et 13).

Les allergies chez les mères sont les plus fréquentes (19,7%, près d'une mère sur 5) avec des pourcentages comparables aussi bien pour celles des garçons (9/47 soit 19,1%) que pour celles des filles (6/29 soit 20,7%), ($\chi^2=0,027$; $p=0,87$, Annexe 13).

Tableau 11 : Distribution selon les allergies familiales

Allergies	Garçons	Filles	Total	Total	Total
	Pos/Nég	Pos/Nég	positifs	négatifs	général
Frères	4/34	1/17	5 (8,9%)	51 (91,1%)	56
Soeurs	3/33	0/26	3 (4,8%)	59 (95,2%)	62
Père	5/42	2/27	7 (9,2%)	69 (90,8%)	76
Mère	9/38	6/23	15 (19,7%)	61 (80,3%)	76

Tableau 12 : Distribution selon les allergies des familles paternelles

Allergies famille paternelle	Garçons	Filles	Total	Total	Total
	Pos/Nég	Pos/Nég	positifs	négatifs	général
Grand-père	1/45	0/27	1 (1,4%)	72 (98,6%)	73
Grand-mère	0/46	0/27	0 (0,0%)	73 (100,0%)	73
Tantes	4/40	0/26	4 (5,7%)	66 (94,3%)	70
Oncles	1/44	1/26	2 (2,8%)	70 (97,2%)	72
Autres	2/42	1/26	3 (4,2%)	68 (95,8%)	71

Tableau 13 : Distribution selon les allergies des familles maternelles

Allergies famille maternelle	Garçons Pos/Nég	Filles Pos/Nég	Total positifs	Total négatifs	Total général
Grand-père	1/46	1/28	2 (2,6%)	74 (97,4%)	76
Grand-mère	1/46	1/28	2 (2,6%)	74 (97,4%)	76
Tantes	1/46	1/26	2 (2,7%)	72 (97,3%)	74
Oncles	2/42	0/29	2 (2,6%)	74 (97,4%)	76
Autres	1/46	1/27	2 (2,7%)	73 (97,3%)	75

X. Classification ascendante hiérarchique (CAH), dendrogrammes

Les dendrogrammes ont tous été établis en utilisant la distance euclidienne et la méthode de Ward, explicitées dans l'analyse statistique (Chapitre « Matériel et méthodes »).

Ces techniques basées sur la classification ascendante hiérarchique (CAH) sont davantage utilisées lorsque nous n'avons pas d'hypothèse a priori, ce qui est notre cas dans ce travail, ce qui signifie que nous ne donnons aucun facteur multiplicatif (poids) à une variable particulière qui serait connue à priori. Les classifications vont cerner la "*solution la plus significative possible*" aussi bien dans le domaine médical que dans d'autres domaines, pour les classifications de maladies, de traitements curatifs de ces maladies ou de symptômes de maladies pouvant mener à des typologies très utiles. Les résultats sont présentés dans des dendrogrammes (arbres à branches distinctes) mettant en évidence les regroupements présentant les plus fortes similarités ce qui va servir à établir des profils types d'enfants ayant des modalités proches ou même identiques.

Les analyses ont mis en évidence 3 groupes que nous avons classés à chaque fois par ordre d'importance (1, 2 et 3); nous avons mis en **bleu** les ascendances paternelles et en **rouge** les ascendances maternelles.

Les ascendances paternelles et maternelles sont quelquefois bien discriminées. Le rôle de la mère est mis en évidence dans le groupe 1 : 1 seul individu. Dessaint (2005) avait déjà montré le risque multiplié par 4 lorsque la mère, plutôt que le père, est allergique.

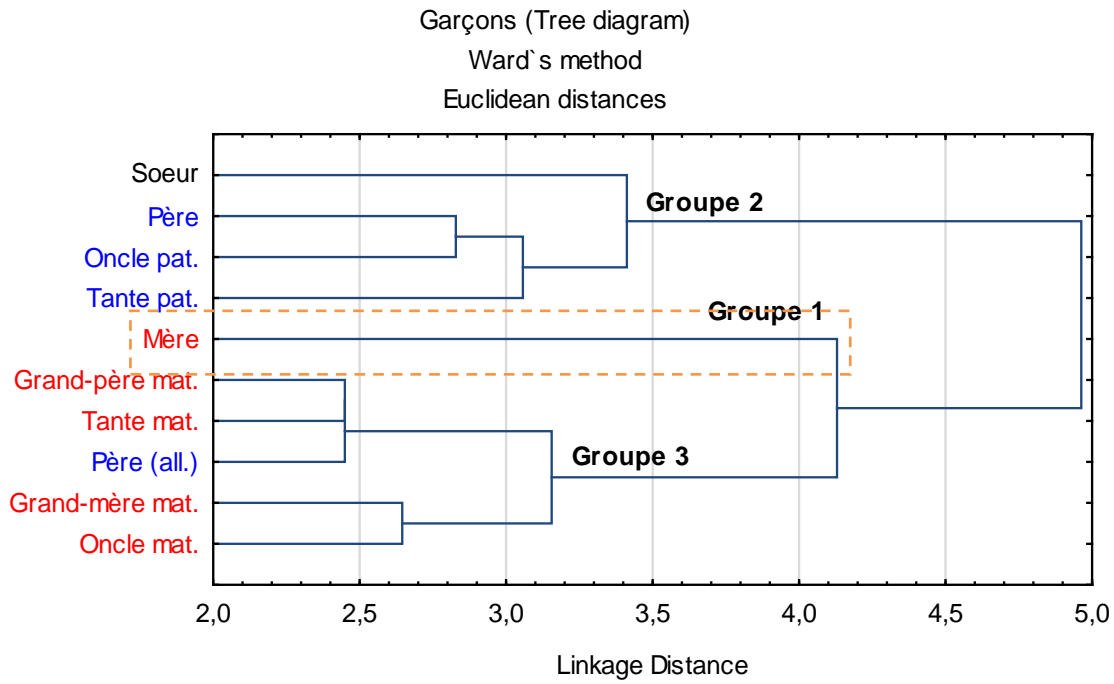


Figure 14 : Dendrogramme pour 10 variables d'antécédents liés aux garçons

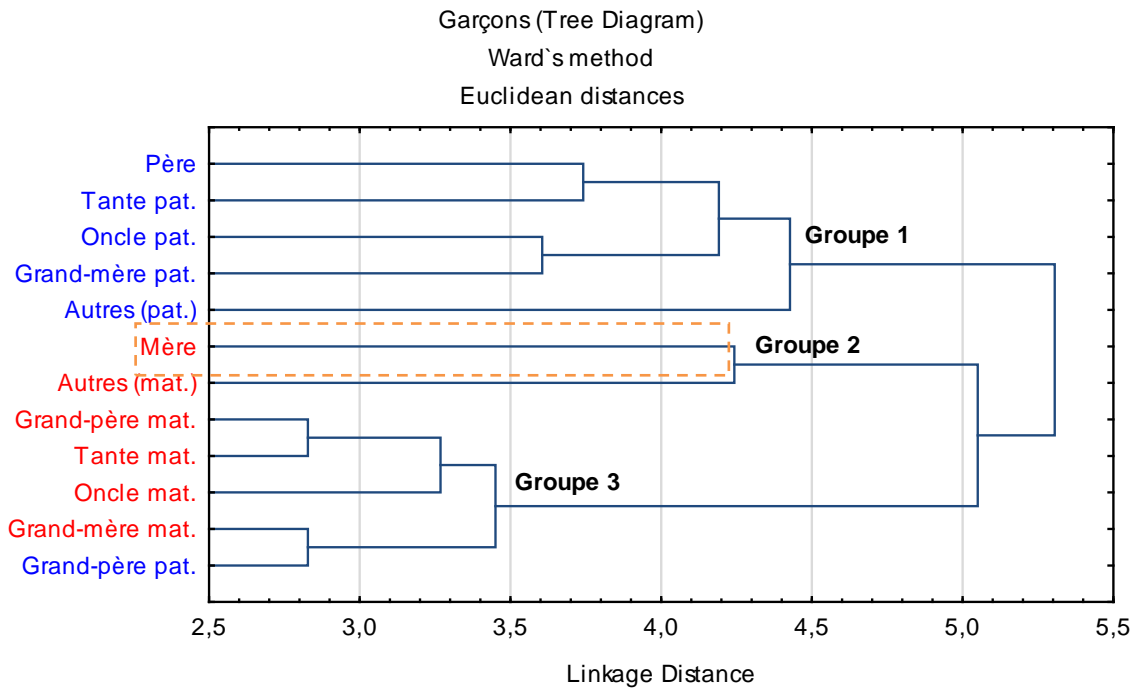


Figure 15 : Dendrogramme pour 12 variables d'antécédents liés aux garçons

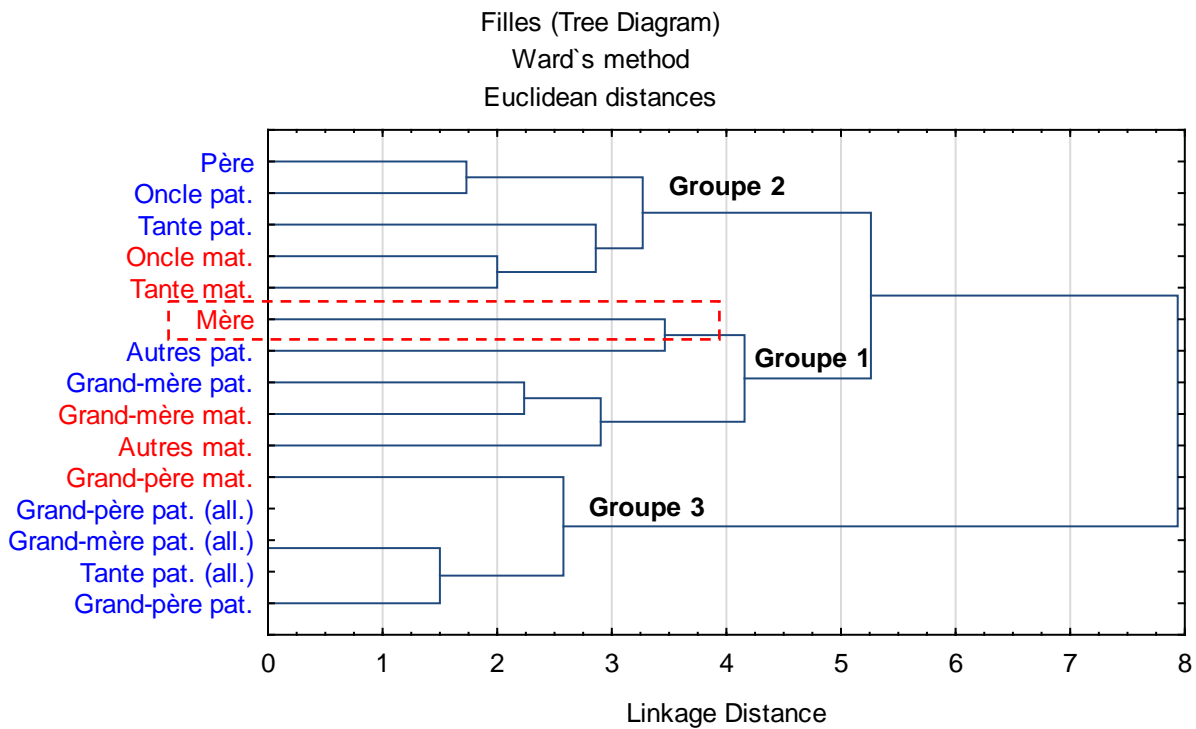


Figure 16 : Dendrogramme pour 15 variables d'antécédents liés aux filles

Le groupe 1 reste représentatif du rôle de la mère et autres ascendances maternelles.

Le groupe 2 est mitigé alors que le groupe 3 est pratiquement dominé par l'ascendance paternelle.

Les figures 17 et 18 mettent en corrélation les atopies avec les antécédents familiaux.

Pour les garçons, l'humidité des habitations semble jouer un rôle non négligeable en lien avec la présence constante des bronchites (Figure 18, Groupe 2). Le milieu fumeur, déjà discuté plus haut, est prépondérant aussi avec la présence animale et les maladies rhinite et conjonctivite (Groupe 1).

Nos résultats sont en accord avec ceux de Yao et al. (2017) qui ont étudié la relation entre l'exposition à la fumée de tabac et la rhinite chez les enfants, ils aboutissent à la conclusion de nouvelles preuves d'une association significative.

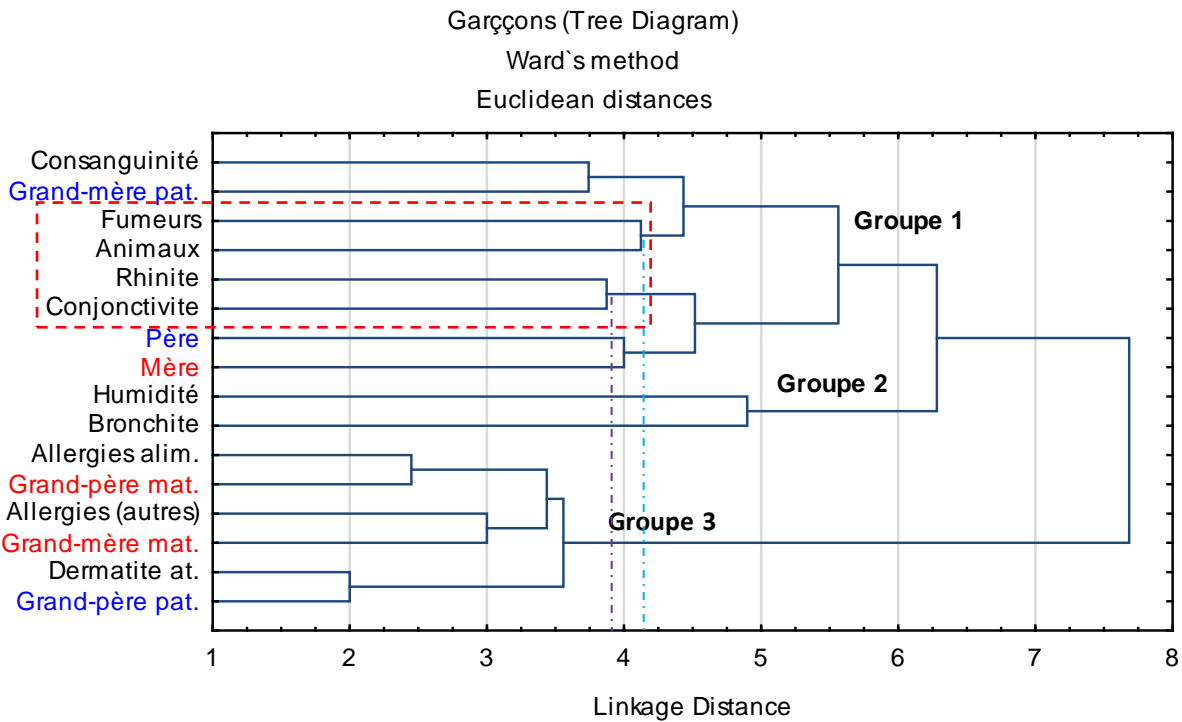


Figure 17 : Dendrogramme pour 16 variables d'antécédents liés aux garçons

Le groupe important chez les filles asthmatiques (Figure 18, Groupe 1) est essentiellement lié au père, aux grands-pères paternels et maternels. Il est caractérisé par 2 maladies (rhinite et conjonctivite) et là aussi un milieu fumeurs et une prévalence accrue de la conjonctivite. D'ailleurs, nous n'avons pas trouvé de relation significative entre sexe et conjonctivite ($p=0,46$) mais cette relation le devient si on étend la discrimination au milieu fumeurs-non fumeurs. Ainsi, les filles en milieu fumeur font significativement plus de conjonctivite que les garçons (6 garçons sur 19 en milieu fumeur contre 8 filles sur 12, $p=0,04$; Annexe 14) ce que le dendrogramme a bien fait ressortir.

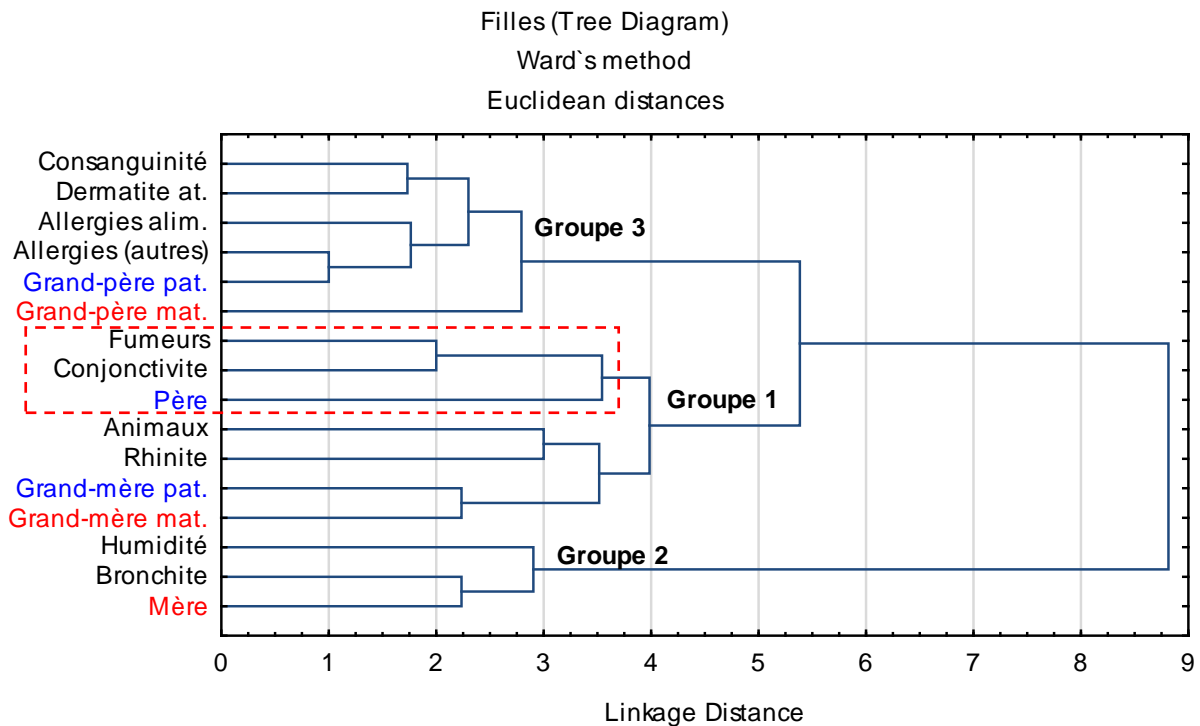


Figure 18 : Dendrogramme pour 16 variables d'antécédents liés aux filles

XI. Analyse des correspondances multiples (ACM)

L'intérêt de l'analyse des correspondances multiples (ACM) est lié au fait que cette technique très puissante permet de mettre en évidence des relations entre un grand nombre de variables caractérisant les individus de façon simultanée. C'est bien une analyse multidimensionnelle basée sur les correspondances entre les modalités des diverses variables (présence ou absence des diverses atopies etc...).

L'analyse permet de condenser le maximum de l'information sur 2 facteurs (ou 3) qui vont ainsi cumuler le maximum de variance. La représentation sur un graphique plan à 2 axes factoriels peut ainsi mettre en évidence des regroupements remarquables (variables ou modalités proches) et établir des profils types d'individus malades. La taille de l'échantillon est malheureusement une limite aux interprétations ou conclusions auxquelles on peut aboutir.

Les associations sont volontairement mises en évidence avec des couleurs : **verte pour la modalité négative** et **rouge pour la modalité positive**.

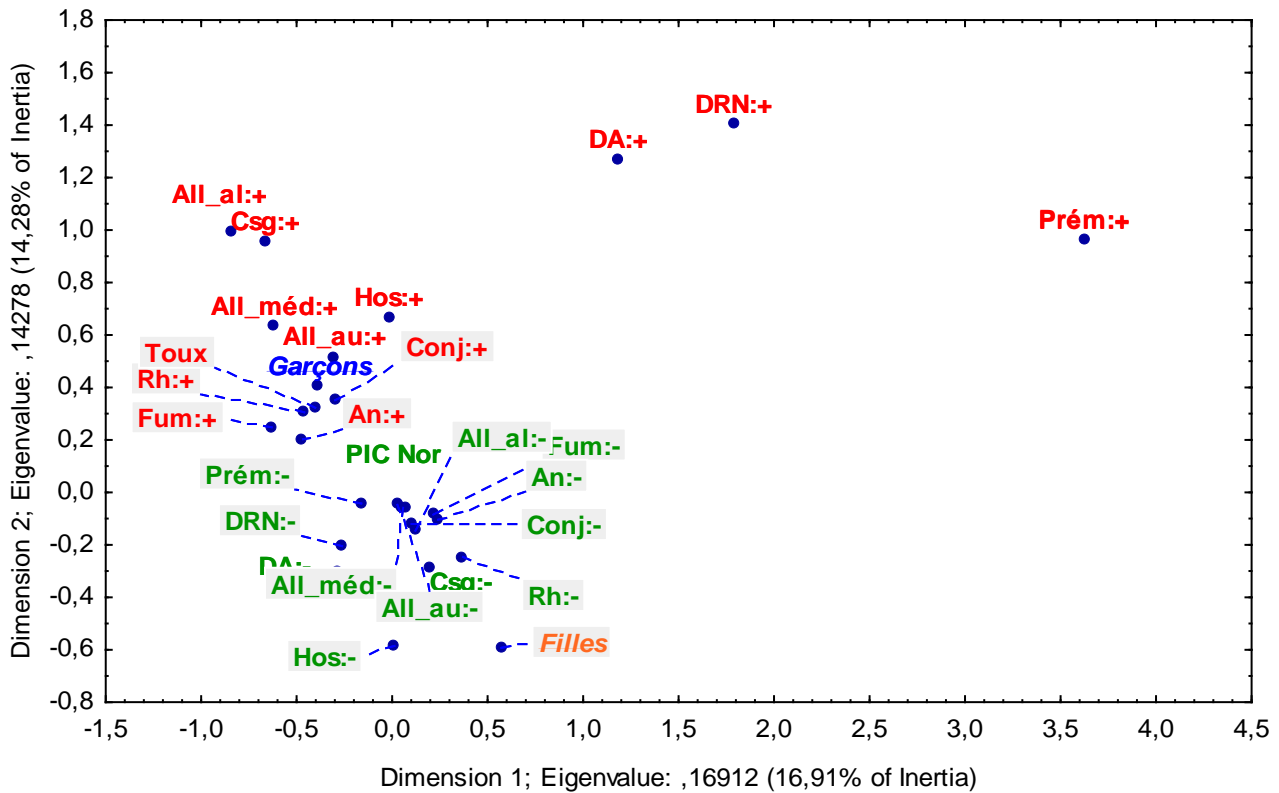


Figure 19 : Analyse des Correspondances Multiples (ACM) des antécédents médicaux

Ce 1^{er} graphique (Figure 19) met très bien en évidence un regroupement au dessus de l'axe 1 (Dimension 1) des modalités essentiellement positives (+) autour des garçons et un 2^{ème} regroupement en dessous de cet axe des modalités essentiellement négatives (-) autour des filles, ce qui montre assez clairement la prédominance des antécédents chez les garçons.

La DA, la DRN et la prématurité semblent jouer un rôle mineur chez ces enfants.

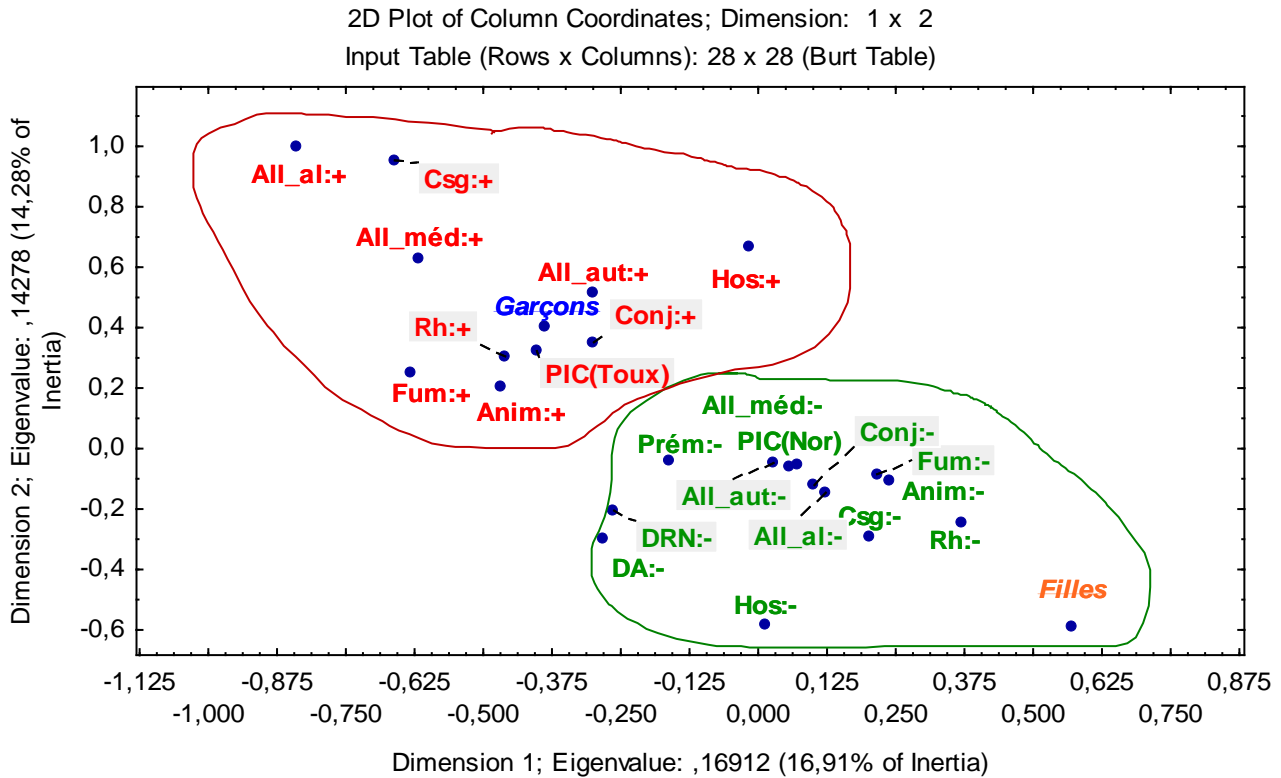


Figure 20 : ACM des antécédents médicaux

Ce 2^{ème} graphique (Figure 20) le montre encore mieux. Les garçons se retrouvent en haut de l'axe 1 et à gauche de l'axe 2 (Dimension 2). Pour les filles, c'est le bas de l'axe 1 et la droite de l'axe 2.

Le regroupement des garçons se distingue très bien par les occurrences de la rhinite, de la conjonctivite, des allergies aux médicaments et d'autres allergies non citées dans le questionnaire

A remarquer aussi, la proximité de la modalité «présence animale» chez les garçons et qui, vraisemblablement, dans notre échantillon, joue un rôle non négligeable. A cet effet, citons Hugg et al. (2008) qui avaient constaté que l'exposition à des chats durant la première année de vie augmente le risque d'asthme allergique.

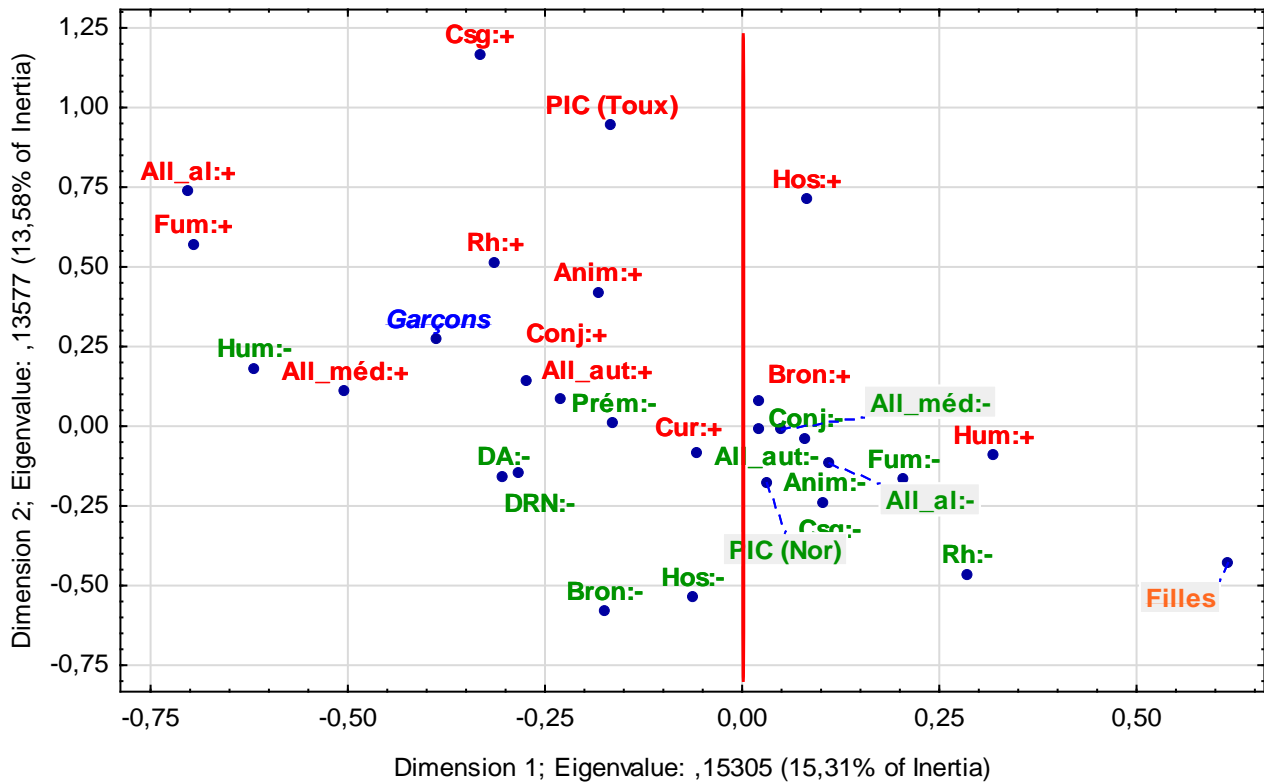


Figure 21 : ACM des antécédents médicaux et des facteurs environnementaux

Ce 3^{ème} graphe (Figure 21) avec les facteurs environnementaux, montre au-delà de ce qui a été discuté plus haut, l'effet significatif des habitations humides sur les filles (à droite de l'axe factoriel 1).

On sait, d'après Kwas et al. (2016) que l'humidité a des effets sur l'appareil respiratoire et peut déclencher des manifestations respiratoires même chez des sujets non asthmatiques.

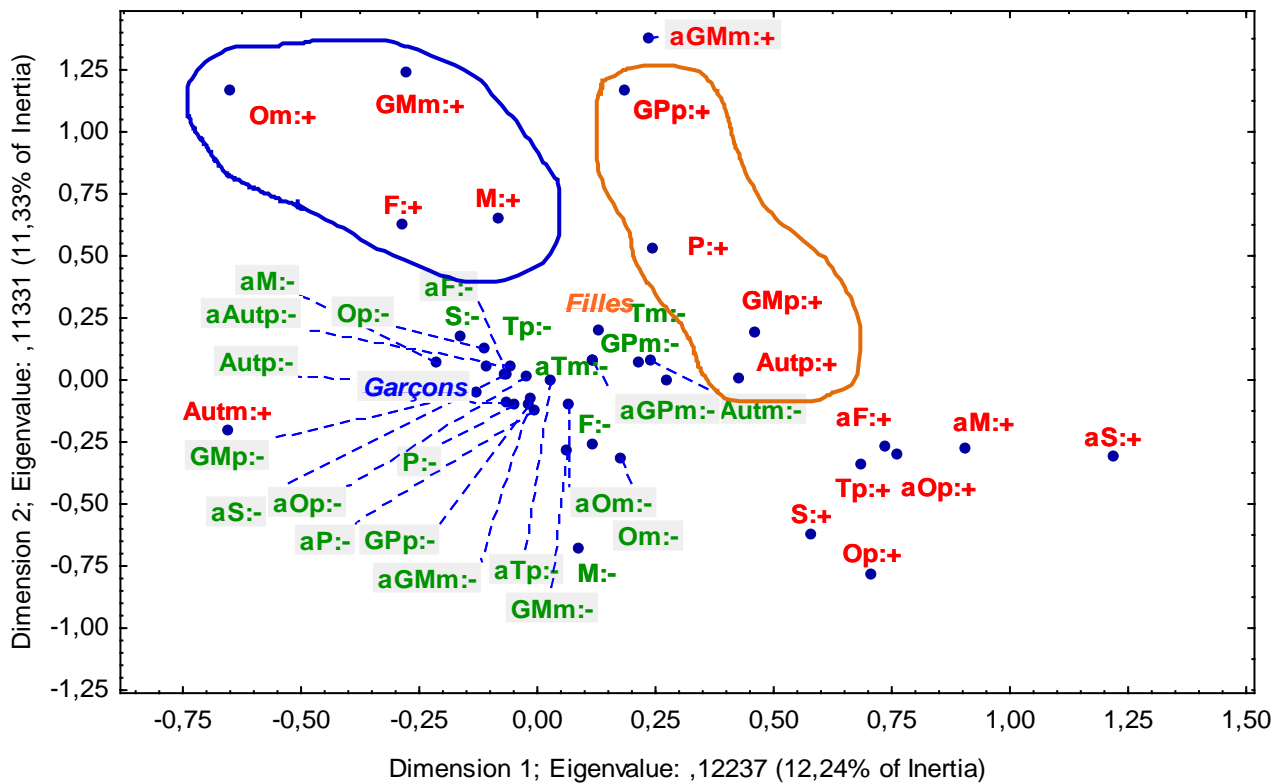


Figure 22 : ACM des antécédents des ascendants paternels et maternels

Ce 4^{ème} et dernier graphe (Figure 22) regroupe tous les antécédents familiaux et toutes les allergies associées.

Là aussi, le groupe des garçons est à gauche de l'axe factoriel 2 et semble dominé par des antécédents maternels : mère, oncle maternel, grand-mère maternelle et autres.

Le groupe des filles, à droite de l'axe factoriel 2 est dominé par les antécédents paternels : père, grand-père paternel, grand-mère paternelle et autres. Cette aggrégation autour de la modalité filles avait déjà été trouvée dans un précédent travail (Brahim Errahmani et al., 2013).

Le taux total d'IgE de la mère, mais non du père, est en corrélation avec des taux élevés d'IgE et l'atopie du nourrisson. Cela donne une spécificité élevée (83%) et une sensibilité de 34% pour la prédiction de l'atopie infantile, ce qui suggère que les facteurs maternels, les facteurs placentaires ou les deux ont un impact sur la sensibilisation allergique (Liu et al., 2003).

XII. Analyse des arbres généalogiques

Les arbres généalogiques ont été établis pour 2 familles sans lien de patients diagnostiqués asthmatiques.

Le mode de transmission d'une maladie sera déduit de la répartition des sujets sains et des sujets malades au sein d'une même famille, l'allèle muté portant le nom de **l'allèle morbide**. Dans certains cas, l'individu sain phénotypiquement peut être porteur d'une maladie autosomique dominante, on parle alors **d'une dominance à pénétrance incomplète** et on observe «**un saut de génération**» (Harry, 2001).

Les études sur la génétique de l'asthme montrent que l'hérédité de l'affection n'obéit pas à un mode de transmission précis selon les types mendéliens (Ait Oukaci et al., 2013).

Comme maladie autosomique hétérogène, il existe plusieurs explications des modes de transmission et d'apparition et l'interprétation en est faite selon le mode mendélien.

XI.1 Famille n° 1

La famille est composée de 3 générations de 12 individus; 2 patientes (III.1, III.2)

Cas de dominance

Le grand père de la famille maternelle (I.3) est malade; la maladie est donc dominante avec une pénétrance incomplète (génération II saine).

Cas de récessivité

L'individu (I.3) est homozygote pour l'allèle muté et la mère (II.4) est porteuse de la mutation. Elle a transmis cette mutation à toute sa descendance (III.1, III.2).

Toutes les générations de la famille paternelle sont saines mais apparemment, au moins un des deux grands-parents (I.1, I.2) est porteur d'une mutation qui induit l'asthme, ou bien, on peut parler d'une néo-mutation chez le père (II.3), peut être causée par des facteurs environnementaux.

XI.2 Famille n° 2

La famille est composée de 3 générations et d'au moins 12 individus (manque d'information par rapport au nombre total des oncles et des tantes; individus de la II^{ème} génération).

Cas de dominance

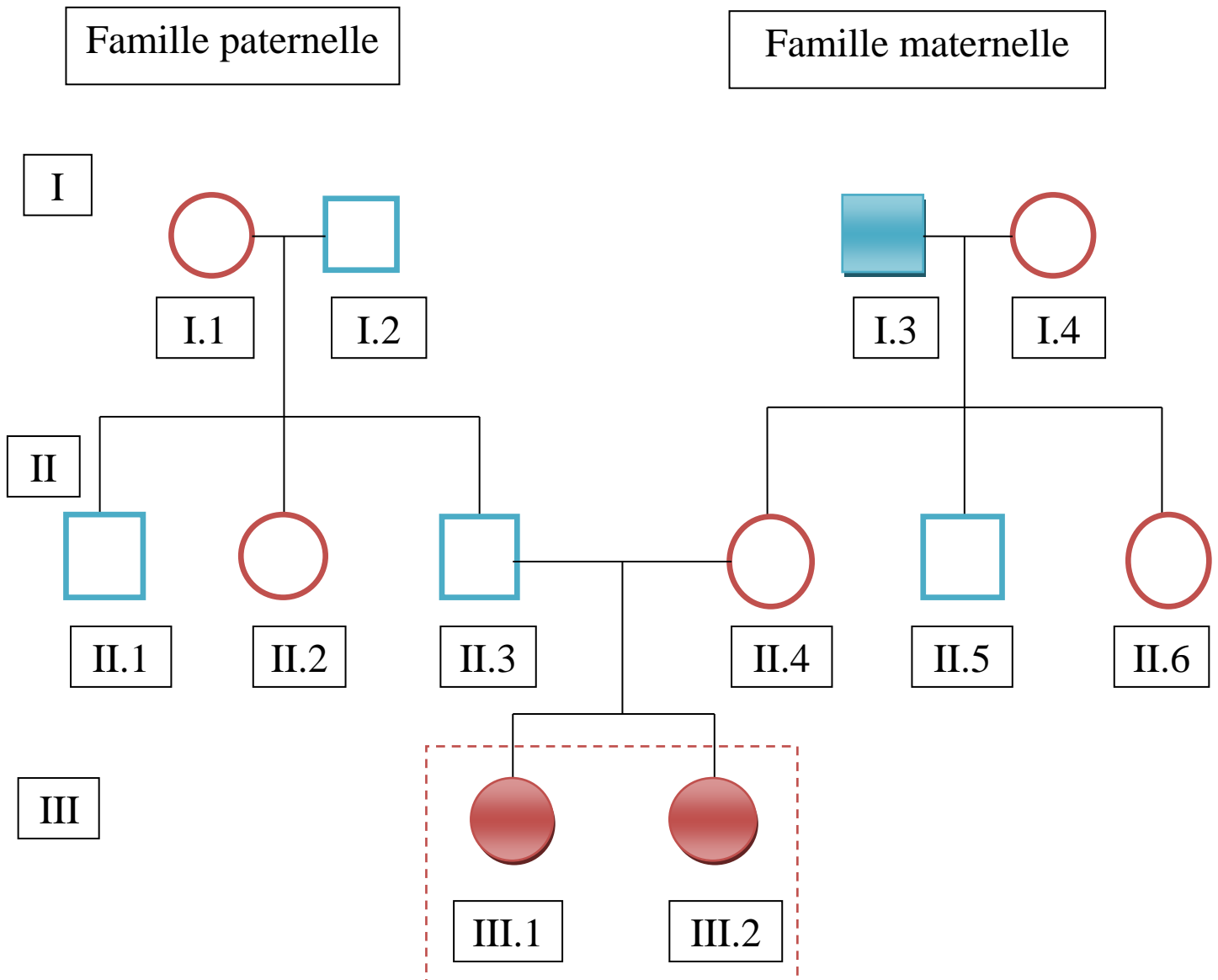
Tous les grands-parents sont sains (génération I).





Par rapport à la génération X, précédente de la génération I, si au moins l'un des grands-parents de la famille paternelle est atteint, on dit alors que c'est une dominance à pénétrance incomplète, et c'est le même cas pour la famille maternelle.

Cas de récessivité

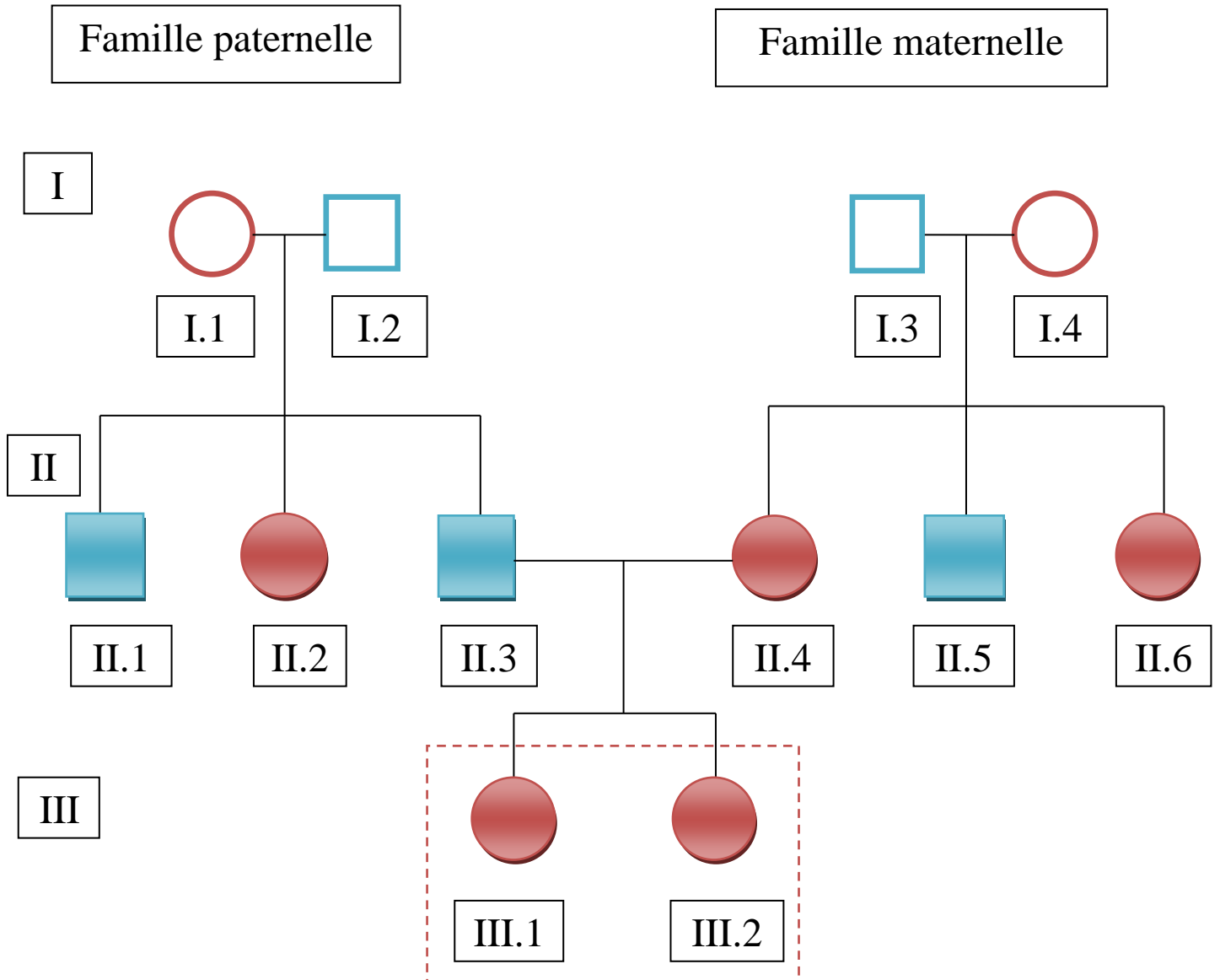
Si on parle des mutations récessives, alors tous les individus de la 1^{ère} génération sont des individus hétérozygotes et tous les individus de la génération II, par hasard, sont homozygotes pour au moins une mutation qui induit l'asthme.




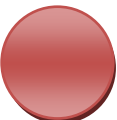
Famille 1



	Femme saine
	Homme sain
	Homme malade
	Femme malade

Famille 2



	Femme saine
	Homme sain
	Homme malade
	Femme malade

Conclusion

L'asthme est une maladie hétérogène, d'évolution variable, de causes diverses et dont la réponse aux traitements est variable. La recherche de corrélations entre les différents paramètres ainsi que l'analyse multidimensionnelle des diverses atopies et antécédents familiaux des enfants malades nous a permis d'accéder ou de retrouver un certain nombre de résultats

- La prévalence plus élevée pour les garçons (6:4)
- L'effet des habitats humides, près des 2/3 des enfants y vivent (64,5%) avec des effets sur l'appareil respiratoire et le déclenchement de manifestations respiratoires.
- Un pourcentage élevé de milieux fumeurs, 41,3% des enfants asthmatiques ont des parents fumeurs d'où une très forte corrélation entre l'exposition à la fumée de tabac et la rhinite chez les enfants.
- 37% de ces enfants sont issus de familles possédant des animaux dans leur habitat.

Les dendogrammes ont mis en évidence le rôle des antécédents liés à la mère. Les analyses des correspondances multiples ont fait ressortir le regroupement des antécédents d'atopies ou d'allergies essentiellement autour des garçons.

- Les ascendants paternels semblent avoir un impact plus important sur les filles.
- Les ascendants maternels ont un impact important et significatif sur les garçons.

Perspectives

Malgré les progrès considérables obtenus par la recherche dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'asthme du nourrisson, plusieurs points restent encore mal élucidés et pour lesquels les avis restent partagés. En effet, pour cette maladie, il s'agit d'un syndrome multifactoriel qui englobe différents «phénotypes» d'où les difficultés de synthèse.

Recommandations

Nous tenons enfin à sensibiliser les parents sur l'intérêt des mesures préventives, comme le bannissement du tabac et de la présence animale dans les familles à risque. Ces familles doivent bien être imprégnées de l'influence de l'environnement dans lequel vit l'enfant, afin d'améliorer sa qualité de vie et celle de sa famille.

Références

A

- Abou Taam R, de Blic J, Scheinmann P. Rhinite allergique chez l'enfant. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 48 (2008) 394–398.
- Ait Oukaci S, Benamor N, Haouichat H. Asthme et hérédité, *revue des maladies respiratoires*, 30 (2013), A57.
- Anane T & Boukari R. Guide pour le diagnostic et le traitement de l'asthme du nourrisson et de l'enfant. Société Algérienne de Pédiatrie, (2001).
- Atamna FM, Belmekki-Kermiche S, Djeghri Y et al. Asthme, Prise en Charge de l'Asthme de l'Adulte. Guide pratique à l'usage du praticien. Séminaire Atelier INSP, éditions Le Fascicule de la Santé, Alger 14–15 octobre 2011, 2^{ème} éd.

B

- Bacquet R. Mieux respirer : Mesure contre l'asthme et la pollution de l'air. *Les Dossiers de Santé & Nutrition*, 67 (avril 2017).
- Barnig C, Casset A. Facteurs déclenchants : allergènes respiratoires (usuels et professionnels). *Revue des Maladies Respiratoires*, 29 (2012) 810–819.
- Bellanti JA & Settipane RA. The atopic disorders and atopy... “strange diseases” now better defined!. *Allergy and Asthma Proceedings*, 4 (2017) vol. 38.
- Ben Amar H, Rouhou SC, Chaouch N. Asthme par inhalation de fumées de cuisson de crevettes. *Rev Fr Aller Immunol*, 48 (2008) 558–60.
- Ben Mdalla S, Rouatbi S, Gannouchi I, Tabka Z. Rhinite, conjonctivite et asthme. *Revue française d'allergologie*, 50 (2010) 348–356.
- Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167 (2003) 1360–136.
- Bignon J, Brochard P, Voisin J. Maladies respiratoires spécifiques communes à plusieurs facteurs professionnels. *Revue Mal Resp*, 7 suppl. 2 (1990) 107–18. In: Dizier MH, Lockhart A. Génétique de l'asthme. *Synthèse médecine-sciences*, 7 (1991) 1041–7.
- Bisgaard H. Infections et asthme : cause ou effet ? 6^{ème} Congrès Francophone Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie (CFP2A), Paris, novembre 2010, 18–20.

Références

- Black JL, Panettieri RA Jr, Banerjee A, Berger P.** Airway smooth muscle in asthma: Just a target for bronchodilation? *Clinics in Chest Medicine*, 33 (2012) 543–558.
- Bousquet J, Jeffery P, Busse WW, Johnson M, Vignola AM.** Asthma: From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (2000) 1720–45.
- Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier MH, Aschard H, Boudiere A, Bousquet J, Chanoine S et al.** Facteurs génétiques et environnementaux de l’asthme et de l’allergie : synthèse des résultats de l’étude EGEA. *Revue des Maladies Respiratoires*, (2015).
- Bouzigon E.** Asthme : du phénotype aux génotypes. *Revue française d’allergologie*, 50 (2010) 193–196.
- Brahim Errahmani M, Mohamed Said R, Habraoui F, Kaddache C, Boukari R.** 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) (2013) 136–143.
- Brouard J, Dupont C, Tran L, Ribault M, Vabret A.** Rhinovirus durant l’enfance : asthme à l’adolescence ? Paradoxe de l’œuf et de la poule ? *Archives de Pédiatrie*, (2016) ARCPED–4183.
- Brown SJ, McLean WH.** One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*, 132 (2012) 751–62.
- Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML.** Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol*, 140 (2017) 1–12.
- Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC.** Does eczema lead to asthma? *J Asthma*, 46 (2009) 429–36.

C

- Cabieses B, Uphof E, Pinart M, Antó JM, Wright J.** A systematic review on the development of asthma and allergic diseases in relation to international immigration: the leading role of the environment confirmed. *PloS One*, 9 (2014) e105347.
- Cakebread JA, Haitchi HM, Holloway JW, Powell RM, Keith T, Davies DE.** The role of ADAM33 in the pathogenesis of asthma. *Springer Semin Immunopathol*, 25 (2004) 361–75.
- CEDEF.** Item 183–UE 7 Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l’enfant et l’adulte. *Ann Dermatol Venereol*, (2018).

D

- Daфраoui A, Cherkaoui S, Janah H, Barakat Z, Benamor J, Iraqi G.** Rhinite, conjonctivite et asthme. *Revue française d'allergologie*, 50 (2010) 348–356.
- de Blic J, Deschildre A.** Les racines pédiatriques de la BPCO. *Rev Mal Respir* 28 (2011)187–91.
- del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E et al.** Allergy in severe asthma. *Allergy*, 72 (2017) 207–20.
- Deschildre A, Pin I, Gueorguieva I et al.** Asthme et obésité: quelle relation chez l'enfant ? *Arch Pediatr* 16 (2009) 1166–74. In: Deschildre A, Tillie Leblond I, Mordacq C, de Blic J, Scheinmann P and Chanez P. Asthme léger de l'enfant : données nouvelles et regain d'intérêt. *Revue des Maladies Respiratoires*, 30 (2013) 115–124.
- Dessaint JP.** Génétique de l'asthme et des allergies. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 45 (2005) 200–207.
- Dutau G, Lavaud F.** Les phénotypes de l'asthme de l'enfant. *Revue française d'allergologie*, 53 (2013) S33–S38.

E

- EC Europe.** Medical illustration, *Allergology* (2016). <https://www.ec-europe.com/medical-illustration/allergology>
- El Mouzan M, Al Salloum A, Al Herbish A, Al Omar A and Qurach M.** Does consanguinity increase the risk of bronchial asthma in children ? *Analyse of thoracic medicine*, 3(2) (2008) 41–43.
- Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ.** Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest*, 104 (1999) 1001–6.

F

- Finegold I.** Immunotherapy historical perspective. *Ann Allergy Asthma Immuno*, 187 (2001) 3–4.
- Forno E, Lescher R, Strunk R et al.** Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy ClinImmunol*, 127 (2011) 741–9.

G

- Gazala E, Ron-Feldman V, Alterman M, Kama S and Novack L.** The Association Between Birth Season and Future Development of Childhood Asthma. *Pediatric Pulmonology*, 41(2006) 1125–1128.

Références

- Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 134 (2014) 509–20.
- Gon Y & Hashimoto S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergology International*, 67 (2018) 12–17.
- Guilloud-Bataille M, Bouzigon E, Annesi-Maesano I, Bousquet J et al. Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Hum Genet*, 2007.

H

- Harry M. Maladies génétiques monogéniques héréditaires. In: *Génétique Moléculaire et Evolutive*. Edition Maloine, Paris, France (2001), ISBN 2 224 02657 7.
- Hilali S, Benjelloun H, Zaghba N, Bakhatar A, Yassine N, Bahlaoui A. Particularités de l'asthme féminin. *Revue des Maladies Respiratoires* (2013) vol. 30, suppl. 1, page A57.
- Hirst SJ. Regulation of airway smooth muscle cell immunomodulatory function. Role in asthma. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 137 (2003) 309–326. In: d'Hooghe JNS, ten Hacken NHT, Weersink EJM, Sterk PJ, Annema JT, Bonta PI. Emerging understanding of the mechanism of action of bronchial thermoplasty in asthma. *Pharmacology and Therapeutics*, 181 (2018) 101–107.
- Hizawa N. Genetic Backgrounds of Asthma and COPD. *Allergology International*, 58 (2009) 315–322.
- Holt PG, Sly PD and Prescott S. Early life origin of allergy and asthma. Elsevier Ltd, (2012).
- Hugg TT, Jaakkola MS, Ruotsalainen R, Pushkarev V and Jaakkola JJK. Exposure to animals and the risk of allergic asthma: a population-based cross-sectional study in Finnish and Russian children. *Environmental Health*, 7 (2008) 28.

J

- Jacobsen HP, Herskind AM, Nielsen BW, Husby S. IgE in unselected like-sexed monozygotic and dizygotic twins at birth and at six to nine years of age: high but dissimilar genetic influence on IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*, 107 (2001) 659–63.
- James L, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *The European Respiratory Journal*, 30 (2007) 134–155.
- Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164 (2001) S28–38.

Références

- Juchet A, Broué-Chabbert A. L'allergie alimentaire : ses liens avec l'asthme. *Archives de Pédiatrie*, 16 (2009) 606–608.
- Just J & Amat F. Allergie alimentaire et asthme exacerbateur. *Revue française d'allergologie*, (2016).
- Just J. De la dermatite atopique à l'asthme. *Revue française d'allergologie*, 51 (2011) 629–632.

K

- Karila C. Dermatite atopique et allergie. *Archives de pédiatrie*, 20 (2013) 906–909.
- Keller T, Hohmann C, Standl M, Wijga AH, Gehring U, Melen E, Almqvist C, Lau S et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty, a study by MeDALL. *Allergy*, 73(3) (2018) 602–614.
- Kim SH, Shin SY, Lee KH, Kim SW and Cho JS. Long-term Effects of Specific Allergen Immunotherapy Against House Dust Mites in Polysensitized Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 6 (2014) 535–540.
- Koppelman GH, Meyers DA, Howard TD, Zheng SL, Hawkins GA, Ampleford EJ. Identification of PCDH1 as a novel susceptibility gene for bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*, 80(10) (2009) 929–35.
- Koziol-White CJ & Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle and immunomodulation in acute exacerbations of airway disease. *Immunological Reviews*, 242 (2011) 178–185. In: d'Hooghe JNS, ten Hacken NHT, Weersink EJM, Sterk PJ, Annema JT, Bonta PI. Emerging understanding of the mechanism of action of bronchial thermoplasty in asthma. *Pharmacology and Therapeutics*, 181 (2018) 101–107.
- Kwas H, Houaneb Marghli Y, Zendah I, Bellili H, Khattab A, Souissi N, Ghédira H. Y a-t-il une relation entre l'humidité et les symptômes respiratoires survenant en post-exercice chez des sujets non asthmatiques ? *Revue Française d'Allergologie*, vol..6 issue 3, (2016), page 300.

L

- Laitinen T, Polvi A, Rydman P, Vendelin J, Pulkkinen V, Salmikangas P. Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science*, 4 (2004) 304–300.
- Lamro NO, Ouboulmane N, Herrag M, Alaoui-Yazidib A. Rhinite, conjonctivite et asthme. *Revue française d'allergologie*, 50 (2010) 348–356.

Références

- Lambert MH, Tremblay K, Madore AM, Laprise C. Association between filaggrin family member genes, asthma, atopy and atopic asthma with atopic dermatitis history in the subjects from the Saguenay-Lac-Saint-Jean founder population. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 6, suppl 3 (2010), P4.
- Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*, 67 (2012) 625–31.
- Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not parental total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*, 112(5) (2003) 899–904.

M

- Moffatt MF. Genes in asthma: New genes and new ways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8(5) (2008) 411–7.

P

- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. *Asthma, Seminar* (2017).
- Poitevin B. Asthme: rôle des acteurs environnementaux, 2^{ème} partie. *La Revue d'Homéopathie*, 4 (2013)124–132.
- Polosa R, Puddicombe SM, Krishna MT, Tuck AB, Howarth PH, Holgate ST et al. Expression of c-erbB receptors and ligands in the bronchial epithelium of asthmatic subject. *J Allergy Clin Immunol*, 109 (2002) 75–81.
- Puddicombe SM, Polosa R, Richter A, Krishna MT, Howarth PH, Holgate ST et al. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J*, 14 (2000) 1362–74.

S

- Salameh P, Karaki C, Awada S, Rachidi S, Al Hajje A, Bawab W, Saleh N, Waked M. Asthme, pollutions intérieure et extérieure : étude pilote chez des adolescents libanais scolarisés. *Revue des Maladies Respiratoires*, 32 (2015) 692–704.
- Sanfiorenzo C, Pipet A. Facteurs déclenchants : médicaments. *Revue des Maladies Respiratoires*, 28 (2011) 1059–1070.

Références

- Smit LA, Siroux V, Bouzigon E, Oryszczyn MP, Lathrop M, Demenais F. CD14 and toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 179(5) (2009) 363–8.
- Szczeklik A & Stevenson D. Asthme induit par l'aspirine, aspirin induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*, 104 (1999) 5–13.

T

- Taylor DR, Hall IP. ADRB2 polymorphisms and beta2 agonists. *Lancet*, 370(9605) (2007) 2075–6.
- Terakado M, Gon Y, Sekiyama A, Takeshita I, Kozu Y, Matsumoto K et al. The Rac1/JNK pathway is critical for EGFR-dependent barrier formation in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 300 (2011) 56–63.
- To T, Stanojevic S, Moores G et al. Global asthma prevalence in adults : findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 12 (2012) 204.

U

- Underner M, Perriot J, Peiffer G, Meurice JC. Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme. *Revue des Maladies Respiratoires*, (2014).

W

- Ward JH. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American Statistical Association*, 58 (1963) 236.
- World Health Organization. Epidemiology of chronic non-specific respiratory diseases. *Bull WHO*, 52 (1975) 251– 259.
- Wu CC, Chen RF, Kuo HC. Different Implications of Paternal and Maternal Atopy for Perinatal IgE Production and Asthma Development. *Clin Dev Immunol*, (2012) 132142.

X

- Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 128 (2011) 549–56.

Y

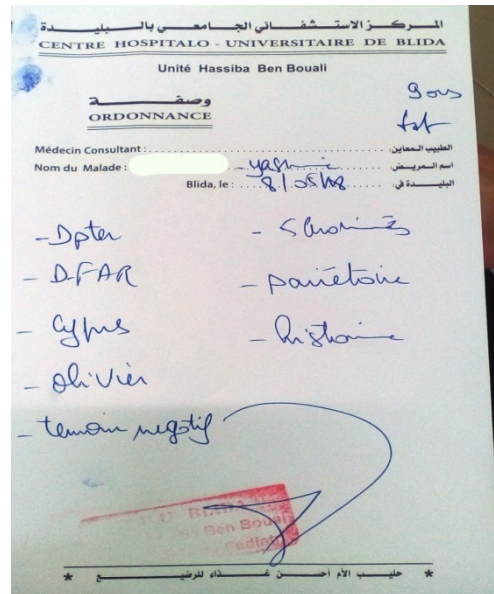
Yao TC, Chang SW, Chang WC, Tsai MH, Liao SL et al. Exposure to tobacco smoke and childhood rhinitis : a population based study. Scientific Reports, (2017).

Annexe 1

Matériel biologique et non biologique



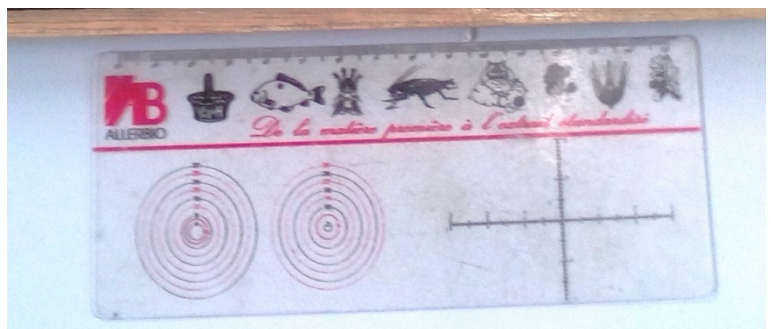
Extraits allergéniques



Ordonnance du prick test



Aiguilles stériles



Règle pour la mesure des papules



Peau intérieure de l'avant bras
d'un enfant

Annexe 2

Questionnaire Code :			
Date de consultation			
Nom			
Prénom			
Sexe			
Date de naissance			
Prématuré (O/N)			
Vacciné (O/N)			
Rang de naissance			
Consanguinité des parents			
Si oui, degré de cons.			
Prick-test (Nég/Pos)			
Présence de fumeurs (Nbre)			
Présence d'animaux (Espèce, nbre)			
Logement humide (O/N)			
Lieux où l'enfant a vécu		De	à
Antécédents médicaux chez l'enfant			
Allergie alimentaire			
Maladie pulmonaire			
Dermatite atopique			
Rhinite			
Conjonctivite			
Bronchite (âge)			
Allergie aux médicaments			
Autres allergies			

Antécédents familiaux							
					Allergies		
	Asthme	Rhinite	Conjonctivite	Dermatite atopique	aux médicaments	aux aliments	Autres allergies
Frères							
Sœurs							
Père							
Mère							
Famille paternelle							
Grand-père							
Grand-mère							
Tantes							
Oncles							
Autres							
Famille maternelle							
Grand-père							
Grand-mère							
Tantes							
Oncles							
Autres							

Annexe 3

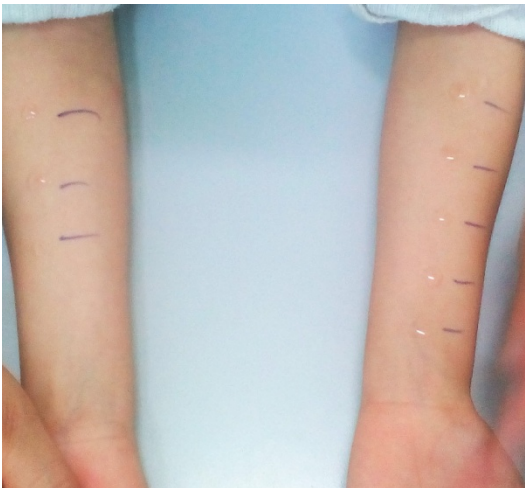
Les étapes du prick-test



Etape 1



Etape 2



Etape 3



Résultat négatif

Annexe 4

Breakdown Table of Descriptive Statistics (Data.sta)
N=76(No missing data in dep. var. list)

Sexe	Age N	Age Mean	Age Std.Err.
Mas	47	6,8	0,4
Fém	29	7,2	0,6
All Grps	76	7,0	0,3

Annexe 5

Sexe

	Effectif observé	N théorique	Résidus
Garçons	47	38,0	9,0
Filles	29	38,0	-9,0
Total	76		

Khi-deux	4,263
Ddl	1
Sig. Asymptotique	0,039

Annexe 6

Test de Student pour l'âge par sexe

T-tests; Grouping: Sexe (Data.sta)									
Group 1: Mas									
Group 2: Fém									
Variable	Mean Mas	Mean Fém	t-value	df	p	Std.Dev. Mas	Std.Dev. Fém	F-ratio Variances	p Variances
Age	6,8	7,2	-0,513	74,0	0,61	3,0	3,1	1,067	0,827

Annexe 7

Sexe=Mas				
Frequency table: Préma (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	1	1	2,12766	2,1277
Non	46	47	97,87234	100,0000

Sexe=Fém				
Frequency table: Préma (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	2	2	6,89655	6,8966
Non	27	29	93,10345	100,0000

Sexe=Mas				
Frequency table: Consang (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	10	10	21,27660	21,2766
Non	37	47	78,72340	100,0000

Sexe=Fém				
Frequency table: Consang (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	2	2	6,89655	6,8966
Non	27	29	93,10345	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Vacc (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	46	46	97,87234	97,8723
Non	1	47	2,12766	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Vacc (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	29	29	100,0000	100,0000

All Groups Frequency table: Fumeurs (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	31	31	41,33333	41,3333
Non	44	75	58,66667	100,0000

All Groups Frequency table: Anim (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	28	28	36,84211	36,8421
Non	48	76	63,15789	100,0000

All Groups Frequency table: Humid (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	49	49	64,47368	64,4737
Non	27	76	35,52632	100,0000

Annexe 8

Période

	Effectif observé	N théorique	Résidus
Hiver	18	19,0	-1,0
Printemps	20	19,0	1,0
Eté	19	19,0	,0
Automne	19	19,0	,0
Total	76		

Khi-deux	0,105
ddl	3
Sig. asymptotique	0,991

Annexe 9

Chez les garçons

Sexe=Mas Frequency table: All_alim (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	5	5	10,86957	10,8696
Non	41	46	89,13043	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Mal_pulm (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	44	44	97,77778	97,7778
Oui	1	45	2,22222	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: DA (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	7	7	14,89362	14,8936
Non	40	47	85,10638	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Rh (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	24	24	51,06383	51,0638
Oui	23	47	48,93617	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Conj (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	33	33	70,21277	70,2128
Oui	14	47	29,78723	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Bronch (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	37	37	84,09091	84,0909
Non	7	44	15,90909	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: All_méd (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	43	43	91,48936	91,4894
Oui	4	47	8,51064	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: All_autres (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	6	6	13,04348	13,0435
Non	40	46	86,95652	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Prick_test (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Nég	26	26	65,00000	65,0000
Pos	14	40	35,00000	100,0000

Chez les filles

Sexe=Fém Frequency table: All_alim (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	3	3	10,34483	10,3448
Non	26	29	89,65517	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Mal_pulm (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	29	29	100,0000	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: DA (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	5	5	17,24138	17,2414
Non	24	29	82,75862	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Rh (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	17	17	58,62069	58,6207
Oui	12	29	41,37931	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Conj (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	18	18	62,06897	62,0690
Oui	11	29	37,93103	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Bronch (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	24	24	88,88889	88,8889
Non	3	27	11,11111	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: All_méd (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	26	26	92,85714	92,8571
Oui	2	28	7,14286	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: All_autres (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	26	26	100,0000	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Prick_test (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Nég	12	12	46,15385	46,1538
Pos	14	26	53,84615	100,0000

Annexe 10

Tests du χ^2

Consanguinité - Hospitalisations

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

Consang	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Non	21	37	58
Oui	9	3	12
All Grps	30	40	70

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 6,10991, df=1, p=,013443

Consang	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Non	24,85714	33,14286	58,00000
Oui	5,14286	6,85714	12,00000
All Grps	30,00000	40,00000	70,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 6,10991, df=1, p=,013443

Consang	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Non	-3,85714	3,85714	-0,000000
Oui	3,85714	-3,85714	0,000000
All Grps	-0,00000	-0,00000	-0,000000

Prématurité – Dermatite atopique

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

Préma	DA Oui	DA Non	Row Totals
Oui	2	1	3
Non	10	63	73
All Grps	12	64	76

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 6,08029, df=1, p=,013670

Préma	DA Oui	DA Non	Row Totals
Oui	0,47368	2,52632	3,00000
Non	11,52632	61,47368	73,00000
All Grps	12,00000	64,00000	76,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st)

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 6,08029, df=1, p=,013670

Préma	DA Oui	DA Non	Row Totals
Oui	1,52632	-1,52632	0,000000
Non	-1,52632	1,52632	0,000000
All Grps	-0,00000	0,00000	0,000000

PIC - Rhinite

Summary Frequency Table (Data n.sta)

Marked cells have counts > 4

(Marginal summaries are not marked)

PIC'	Rh Non	Rh Oui	Row Totals
Normale	27	18	45
Symptomatique	1	6	7
All Grps	28	24	52

Summary Table: Expected Frequencies (Data n.sta)

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 5,09388, df=1, p=,024010

PIC'	Rh Non	Rh Oui	Row Totals
Normale	24,23077	20,76923	45,00000
Symptomatique	3,76923	3,23077	7,00000
All Grps	28,00000	24,00000	52,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data n.)

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 5,09388, df=1, p=,024010

PIC'	Rh Non	Rh Oui	Row Totals
Normale	2,76923	-2,76923	0,000000
Symptomatique	-2,76923	2,76923	-0,000000
All Grps	0,00000	-0,00000	0,000000

PIC - Cures

Summary Frequency Table (Data n.sta)

Marked cells have counts > 4

(Marginal summaries are not marked)

PIC'	Cures Oui	Cures Non	Row Totals
Normale	44	0	44
Symptomatique	6	1	7
All Grps	50	1	51

Summary Table: Expected Frequencies (Data n.sta)

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 6,41143, df=1, p=,011339

PIC'	Cures Oui	Cures Non	Row Totals
Normale	43,13725	0,862745	44,00000
Symptomatique	6,86275	0,137255	7,00000
All Grps	50,00000	1,000000	51,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data n.)

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 6,41143, df=1, p=,011339

PIC'	Cures Oui	Cures Non	Row Totals
Normale	0,862745	-0,862745	-0,000000
Symptomatique	-0,862745	0,862745	0,000000
All Grps	-0,000000	0,000000	-0,000000

Cures – Consanguinité

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

Consang	Cures Oui	Cures Non	Row Totals
Non	55	0	55
Oui	11	1	12
All Grps	66	1	67

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 4,65278, df=1, p=,031003

Consang	Cures Oui	Cures Non	Row Totals
Non	54,17910	0,820896	55,00000
Oui	11,82090	0,179104	12,00000
All Grps	66,00000	1,000000	67,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 4,65278, df=1, p=,031003

Consang	Cures Oui	Cures Non	Row Totals
Non	0,820896	-0,820896	-0,000000
Oui	-0,820896	0,820896	-0,000000
All Grps	-0,000000	0,000000	-0,000000

Fumeurs - Conjonctivite

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

Fumeurs	Conj Non	Conj Oui	Row Totals
Non	34	10	44
Oui	17	14	31
All Grps	51	24	75

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 4,20638, df=1, p=,040272

Fumeurs	Conj Non	Conj Oui	Row Totals
Non	29,92000	14,08000	44,00000
Oui	21,08000	9,92000	31,00000
All Grps	51,00000	24,00000	75,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 4,20638, df=1, p=,040272

Fumeurs	Conj Non	Conj Oui	Row Totals
Non	4,08000	-4,08000	-0,000000
Oui	-4,08000	4,08000	0,000000
All Grps	0,00000	0,00000	0,000000

Prick-test - Rhinite

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

Prick_test	Rh Non	Rh Oui	Row Totals
Nég	25	13	38
Pos	11	17	28
All Grps	36	30	66

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 4,56748, df=1, p=,032584

Prick_test	Rh Non	Rh Oui	Row Totals
Nég	20,72727	17,27273	38,00000
Pos	15,27273	12,72727	28,00000
All Grps	36,00000	30,00000	66,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st)
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: 4,56748, df=1, p=,032584

Prick_test	Rh Non	Rh Oui	Row Totals
Nég	4,27273	-4,27273	0,00
Pos	-4,27273	4,27273	0,00
All Grps	0,00000	-0,00000	0,00

Prick-test – Hospitalisations

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

Prick_test	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Nég	19	17	36
Pos	6	18	24
All Grps	25	35	60

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: 4,57143, df=1, p=,032509

Prick_test	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Nég	15,00000	21,00000	36,00000
Pos	10,00000	14,00000	24,00000
All Grps	25,00000	35,00000	60,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st)
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: 4,57143, df=1, p=,032509

Prick_test	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Nég	4,00000	-4,00000	0,00
Pos	-4,00000	4,00000	0,00
All Grps	0,00000	0,00000	0,00

Prick-test – Conjonctivite

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

Prick_test	Conj Non	Conj Oui	Row Totals
Nég	29	9	38
Pos	15	13	28
All Grps	44	22	66

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: 3,75282, df=1, p=,052719

Prick_test	Conj Non	Conj Oui	Row Totals
Nég	25,33333	12,66667	38,00000
Pos	18,66667	9,33333	28,00000
All Grps	44,00000	22,00000	66,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st)
 Marked cells have counts > 4
 Pearson Chi-square: 3,75282, df=1, p=,052719

Prick_test	Conj Non	Conj Oui	Row Totals
Nég	3,66667	-3,66667	-0,000000
Pos	-3,66667	3,66667	-0,000000
All Grps	-0,00000	-0,00000	-0,000000

DRN – Dermatite atopique

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

DRN	DA Oui	DA Non	Row Totals
Non	7	49	56
Oui	5	3	8
All Grps	12	52	64

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 11,4872, df=1, p=,000701

DRN	DA Oui	DA Non	Row Totals
Non	10,50000	45,50000	56,00000
Oui	1,50000	6,50000	8,00000
All Grps	12,00000	52,00000	64,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 11,4872, df=1, p=,000701

DRN	DA Oui	DA Non	Row Totals
Non	-3,50000	3,50000	0,00
Oui	3,50000	-3,50000	0,00
All Grps	0,00000	0,00000	0,00

DRN - Hospitalisations

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

DRN	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Non	20	36	56
Oui	7	1	8
All Grps	27	37	64

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 7,69684, df=1, p=,005532

DRN	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Non	23,62500	32,37500	56,00000
Oui	3,37500	4,62500	8,00000
All Grps	27,00000	37,00000	64,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 7,69684, df=1, p=,005532

DRN	Hosp Oui	Hosp Non	Row Totals
Non	-3,62500	3,62500	0,00
Oui	3,62500	-3,62500	0,00
All Grps	0,00000	0,00000	0,00

Fumeurs - Autres allergies

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

Fumeurs	All_autres Oui	All_autres Non	Row Totals
Oui	0	28	28
Non	6	37	43
All Grps	6	65	71

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 4,26762, df=1, p=,038845

Fumeurs	All_autres Oui	All_autres Non	Row Totals
Oui	2,366197	25,63380	28,00000
Non	3,633803	39,36620	43,00000
All Grps	6,000000	65,00000	71,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 4,26762, df=1, p=,038845

Fumeurs	All_autres Oui	All_autres Non	Row Totals
Oui	-2,36620	2,36620	0,000000
Non	2,36620	-2,36620	-0,000000
All Grps	0,00000	0,00000	0,000000

Rhinite - Conjonctivite

Summary Frequency Table (Data.sta)

Marked cells have counts > 4

(Marginal summaries are not marked)

Rh	Conj Oui	Conj Non	Row Totals
Oui	16	19	35
Non	9	32	41
All Grps	25	51	76

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 4,83015, df=1, p=,027966

Rh	Conj Oui	Conj Non	Row Totals
Oui	11,51316	23,48684	35,00000
Non	13,48684	27,51316	41,00000
All Grps	25,00000	51,00000	76,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 4,83015, df=1, p=,027966

Rh	Conj Oui	Conj Non	Row Totals
Oui	4,48684	-4,48684	0,000000
Non	-4,48684	4,48684	-0,000000
All Grps	0,00000	-0,00000	-0,000000

Allergies aux médicaments – Allergies alimentaires

Summary Frequency Table (Data.sta)

Marked cells have counts > 4

(Marginal summaries are not marked)

All_alim	All_méd Oui	All_méd Non	Row Totals
Oui	2	5	7
Non	4	63	67
All Grps	6	68	74

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 4,34521, df=1, p=,037113

All_alim	All_méd Oui	All_méd Non	Row Totals
Oui	0,567568	6,43243	7,00000
Non	5,432432	61,56757	67,00000
All Grps	6,000000	68,00000	74,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st

Marked cells have counts > 4

Pearson Chi-square: 4,34521, df=1, p=,037113

All_alim	All_méd Oui	All_méd Non	Row Totals
Oui	1,43243	-1,43243	0,000000
Non	-1,43243	1,43243	-0,000000
All Grps	-0,00000	-0,00000	-0,000000

Annexe 11 (abrégée)

Antécédents frères, sœurs, pères, mères

Sexe=Mas Frequency table: Ant_F (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	13	13	35,13514	35,1351
Non	24	37	64,86486	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Ant_F (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	6	6	37,50000	37,5000
Non	10	16	62,50000	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Ant_S (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	12	12	33,33333	33,3333
Non	24	36	66,66667	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Ant_S (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	12	12	46,15385	46,1538
Non	14	26	53,84615	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Ant_P (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	32	32	68,08511	68,0851
Oui	15	47	31,91489	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Ant_P (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	19	19	65,51724	65,5172
Oui	10	29	34,48276	100,0000

Sexe=Mas Frequency table: Ant_M (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	27	27	57,44681	57,4468
Oui	20	47	42,55319	100,0000

Sexe=Fém Frequency table: Ant_M (Data.sta)				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Non	7	7	24,13793	24,1379
Oui	22	29	75,86207	100,0000

Annexe 12

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

M	Sexe Mas	Sexe Fém	Row Totals
Oui	20	22	42
Non	27	7	34
All Grps	47	29	76

Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 8,04825, df=1, p=,004555

M	Sexe Mas	Sexe Fém	Row Totals
Oui	25,97368	16,02632	42,00000
Non	21,02632	12,97368	34,00000
All Grps	47,00000	29,00000	76,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.sta)
Marked cells have counts > 4
Pearson Chi-square: 8,04825, df=1, p=,004555

M	Sexe Mas	Sexe Fém	Row Totals
Oui	-5,97368	5,97368	0,00
Non	5,97368	-5,97368	0,00
All Grps	0,00000	0,00000	0,00

Annexe 13

Summary Frequency Table (Data.sta) Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)				Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta) Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: ,026874, df=1, p=,869784			
aM	Sexe Mas	Sexe Fém	Row Totals	aM	Sexe Mas	Sexe Fém	Row Totals
Oui	9	6	15	Oui	9,27632	5,72368	15,00000
Non	38	23	61	Non	37,72368	23,27632	61,00000
All Grps	47	29	76	All Grps	47,00000	29,00000	76,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st) Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: ,026874, df=1, p=,869784			
aM	Sexe Mas	Sexe Fém	Row Totals
Oui	-0,276316	0,276316	0,000000
Non	0,276316	-0,276316	0,000000
All Grps	0,000000	-0,000000	0,000000

Annexe 14

Summary Frequency Table (Data.sta) Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)				Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta) Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: ,538832, df=1, p=,462917			
Sexe	Conj Oui	Conj Non	Row Totals	Sexe	Conj Oui	Conj Non	Row Totals
Mas	14	33	47	Mas	15,46053	31,53947	47,00000
Fém	11	18	29	Fém	9,53947	19,46053	29,00000
All Grps	25	51	76	All Grps	25,00000	51,00000	76,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: ,538832, df=1, p=,462917			
Sexe	Conj Oui	Conj Non	Row Totals
Mas	-1,46053	1,46053	-0,000000
Fém	1,46053	-1,46053	0,000000
All Grps	0,000000	0,000000	0,000000

Summary Frequency Table (Data.sta) Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)					Summary Table: Expected Frequencies (Data.sta) Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 9,79301, df=4, p=,044062				
Sexe	Fumeurs	Conj Oui	Conj Non	Row Totals	Sexe	Fumeurs	Conj Oui	Conj Non	Row Totals
Mas	Oui	6	13	19	Mas	Oui	6,21653	13,21013	19,42667
Mas	Non	8	20	28	Mas	Non	8,82347	18,74987	27,57333
	Total	14	33	47		Total	15,04000	31,96000	47,00000
Fém	Oui	8	4	12	Fém	Oui	3,70347	7,86987	11,57333
Fém	Non	2	14	16	Fém	Non	5,25653	11,17013	16,42667
	Total	10	18	28		Total	8,96000	19,04000	28,00000
Column Total		24	51	75	Column Total		24,00000	51,00000	75,00000

Summary Table: Observed minus Expected Frequencies (Data.st Marked cells have counts > 4 Pearson Chi-square: 9,79301, df=4, p=,044062				
Sexe	Fumeurs	Conj Oui	Conj Non	Row Totals
Mas	Oui	-0,21653	-0,21013	-0,426667
Mas	Non	-0,82347	1,25013	0,426667
Total		-1,04000	1,04000	0,000000
Fém	Oui	4,29653	-3,86987	0,426667
Fém	Non	-3,25653	2,82987	-0,426667
Total		1,04000	-1,04000	0,000000
Column Total		0,00000	-0,00000	0,000000

Annexe 15

Abréviations des ACM

All_al	Allergies aux aliments
All_aut	Autres allergies
All_méd	Allergies aux médicaments
Anim	Animaux
Bron	Bronchite
Conj	Conjonctivite
Csg	Consanguinité
Cur	Cures
DA	Dermatite atopique
DRN	Détresse respiratoire néonatale
Fum	Fumeurs
Hos	Hospitalisations
Hum	Humidité
PIC	Période intercritique
Prém	Prématurité
Rh	Rhinite
F	Frère
S	Soeur
P	Père
M	Mère
aF	Allergies Frères

aS	Allergies Soeurs
aP	Allergies Père
aM	Allergies Mère

Famille paternelle

Gp	Grand-père
Gmp	Grand-mère
Tp	Tantes
Op	Oncles
Autp	Autres
aGp	Allergies Grand-père
aGmp	Allergies Grand-mère
aTp	Allergies Tantes
aOp	Allergies Oncles
aAutp	Allergies Autres

Famille maternelle

Gpm	Grand-père
Gmm	Grand-mère
Tm	Tantes
Om	Oncles
Autm	Autres
aGpm	Allergies Grand-père
aGmm	Allergies Grand-mère
aTm	Allergies Tantes
aOm	Allergies Oncles
aAutm	Allergies Autres
