



Université de Strasbourg
FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre :

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

L'INFLUENCE DE L'EXPOSOME DANS LA SENSIBILISATION
ALLERGIQUE : EXEMPLE DE L'ASTHME

Présentée par Selma AVDICEVIC

Soutenue le 3 mars 2023 devant le jury constitué de

Pr. Philippe GEORGEL, Président et Directeur de Thèse

Dr. Antoine REMY, Membre du Jury

Dr. Nelly FROSSARD, Membre du Jury

Dr. Pauline SOULAS-SPRAUEL, Membre du Jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**Professeurs :**

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
François	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bio galénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique
PAST :		
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

Au Professeur Philippe Georgel,

En premier lieu je tenais à exprimer ma sincère gratitude au Professeur Philippe Georgel pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et de présider ce jury. Merci à vous pour votre disponibilité et tous vos précieux conseils. J'ai réellement apprécié travailler avec vous et je vous témoigne ici ma profonde considération.

Aux membres du jury,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Docteur Antoine Rémy, auprès de qui j'ai fait mes premiers pas en pharmacie d'officine.

Il était naturel pour moi de vous compter parmi les membres du jury. Merci pour votre confiance et ces deux années de collaboration dans votre officine. Ce fût un grand plaisir de travailler à vos côtés.

Aux Docteurs Pauline Soulas et Nelly Frossard,

Je suis honorée que vous puissiez apporter votre expertise dans le jugement de mon travail.

Une pensée particulière au Dr. Pauline Soulas-Sprauel pour vos cours d'immunologie que j'ai particulièrement apprécié et qui ont influencé le choix de mon sujet de thèse.

Au Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg,

Merci à Monsieur le Doyen, Jean-Pierre Gies, pour tous les efforts déployés afin de nous offrir une formation de qualité et une ambiance inégalable à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

Aux enseignants de la faculté de pharmacie,

Je souhaite remercier tous les enseignants qui ont marqué de près ou de loin mon parcours durant ces six années de pharmacie.

Merci au Pr. Véronique Bruban pour votre suivi et vos précieux conseils durant mes premières années. Merci d'avoir participé à l'élaboration de mon projet professionnel et d'avoir été rassurante pendant les moments de doutes.

À ma famille,

Les mots ne suffisent pas pour remercier ma famille, je leur dois beaucoup.

À Maman,

Tout d'abord merci à toi d'avoir été à mes côtés dans les meilleurs comme dans les pires moments. Tu as toujours cru en moi, même lorsque je n'y croyais plus. Merci d'être ma plus fervente confidente, ma meilleure amie et une maman extraordinaire.

À Papa,

Mon soutien sans faille depuis ma plus petite enfance. Merci pour toutes les valeurs que tu as pu m'inculquer mais surtout pour ton optimisme à chaque instant dont j'ai parfois pu manquer. Tu m'as ouvert le chemin de la réussite, merci d'être un exemple mais surtout un Super-Papa.

A ma grande sœur Lejla,

Merci de me supporter depuis toutes ces années et plus particulièrement durant les périodes d'examens où tu as parfois pu, j'en suis sûre, me détester. Merci pour tous les moments partagés, les fous rires et parfois les disputes. Merci d'être la merveilleuse grande sœur que tu es.

Un grand merci à vous trois, les piliers de ma vie, sans qui je n'aurais rien pu réaliser. J'espère sincèrement avoir pu vous rendre fiers.

Une grande pensée à papy et mamie avec qui j'aurais tant aimé partager ce moment...

À mes amis,

À ceux à qui je dois beaucoup,

Salomé, Marine, Laetitia et Zoé, merci pour votre présence au quotidien et votre bienveillance. Ces dernières années n'ont pas été des plus simples mais votre amitié inconditionnelle a été un réel soutien. Je vous remercie pour toutes ces belles années à vos côtés et je suis fière aujourd'hui de partager avec vous le fruit de mon travail. Mille mercis « les zouz ».

Merci à Nico d'avoir été une épaule sur laquelle j'ai pu me reposer de nombreuses fois. Je souhaitais te remercier pour ces longues soirées à m'écouter parler de pharma et me répéter que tu n'y comprends rien. Merci pour ta présence dans les moments de doutes mais également de joie et surtout merci pour tous les moments que nous avons partagé depuis cinq ans.

Merci à mes copines d'enfance Claire et Irène pour leur affection malgré la distance.

À mes copains de promo,

Une pensée particulière à Clémence et Audrey qui sont devenues au fil des années plus que des amies de promo. Merci à vous d'avoir supporté mon stress avant les examens ainsi que mon euphorie après. Je suis fière du chemin parcouru ensemble. Cette année marque la fin de nos études, mais le début d'une nouvelle vie, à vos côtés j'en suis sûre.

Je souhaite également remercier tous mes autres copains de promo sans qui ces années de pharma auraient été bien différentes. Merci à Chiara, Rahim, Nadir Angélique, Jeanne, Yolène, Lina, Jules, Marie L. et Marie R.

À toi Ali Etessami,

Il était impensable pour moi que tu ne sois pas à mes côtés en ce jour si important. D'un professeur de mathématiques, tu es devenu un membre de ma famille de cœur. En partant de loin, tu as su me donner l'envie de me battre et d'y arriver. Merci pour tes encouragements, ta franchise et surtout ta tendresse, je t'en serai à jamais reconnaissante Ali.

TABLE DES MATIERES :

ABRÉVIATIONS.....	17
INTRODUCTION	19
PARTIE 1 : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ASTHME.....	21
I. DEFINITION ET PREVALENCE.....	23
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	25
1. Symptômes.....	25
2. Diagnostic.....	25
3. Diagnostic différentiel.....	26
4. Classification GINA 2006.....	28
III. IMMUNOPATHOLOGIE	29
1. Cellules impliquées dans la réponse allergique.....	29
2. Rappels sur les IgE et leurs récepteurs.....	31
a. FcεRI.....	31
b. CD23/FcεRII.....	32
3. Mécanismes physiopathologiques et immunologiques de l'asthme	33
a. Phase de sensibilisation.....	33
b. Phase effectrice précoce ou hypersensibilisation immédiate	33
c. Phase effectrice tardive	35
4. Conséquences cliniques de la réaction allergique	36
a. Hyperréactivité bronchique.....	36
b. Inflammation bronchique.....	36
c. Remodelage bronchique.....	36
IV. TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE	38
1. Recommandations de traitement de l'asthme en vigueur.....	38
2. Bronchodilatateurs	38
a. β-mimétiques	38
b. Antagonistes des récepteurs muscariniques.....	40
3. Corticostéroïdes inhalés	41
4. Corticoïdes per os.....	41
5. Autres médicaments antiasthmatiques	42
a. Anti-leucotriènes.....	42
b. Cromones	42
c. Anticorps monoclonal anti-IgE.....	42
d. Autres anticorps utilisés dans le traitement de l'asthme	42

PARTIE 2 : L'ASTHME DANS L'HYPOTHESE HYGIENISTE	43
I. DEFINITION.....	45
II. EXPOSOME.....	46
1. Environnement	46
a. Mouvements migratoires.....	46
b. Milieu de vie	46
c. Alimentation.....	48
d. Pollution.....	49
2. Géographie	51
3. Socio-économie.....	52
III. MICROBIOTE.....	53
1. Le microbiote intestinal.....	53
a. Influence du microbiote intestinal sur le système immunitaire	56
b. Influence du type d'accouchement sur la diversité du microbiote intestinal.....	57
c. Influence du lait maternel sur la diversité du microbiote intestinal.....	58
d. Influence des médicaments sur la diversité du microbiote intestinal.....	59
2. Le microbiote respiratoire	61
a. Le microbiote pulmonaire chez le sujet sain.....	61
b. Le microbiote pulmonaire chez le sujet asthmatique.....	62
c. Influence du type d'accouchement sur le microbiote pulmonaire	64
d. Influence des médicaments sur le microbiote pulmonaire.....	68
e. Axe intestin-poumons	69
IV. ADAPTATIONS IMMUNOLOGIQUES	73
1. Équilibre Th1/Th2	73
2. Rôle des lymphocytes T régulateurs	74
3. Les Innate Lymphoid Cells dans l'hypothèse hygiéniste.....	75
4. Effets inflammatoires des voies respiratoires par activation des AhR dans l'asthme.....	76
DISCUSSION.....	81
1. L'hypothèse hygiéniste dans les maladies auto-immunes, les troubles psychiatriques ou encore le cancer.....	83
2. Controverse de l'hypothèse hygiéniste par le cas des helminthiases	84
3. Hypothèse hygiéniste et Covid-19	85
4. Remise en cause de l'hypothèse hygiéniste	86
CONCLUSION.....	87
BIBLIOGRAPHIE.....	93

TABLE DES FIGURES :

FIGURE 1 : ÉVOLUTION DE LA MOYENNE MOBILE SUR 7 JOURS DE LA PROPORTION DE PASSAGES AUX URGENCES POUR ASTHME RAPPORTES AUX PASSAGES TOUTES CAUSES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 15 ANS, 2016-2021 (4).....	23
FIGURE 2 : STRUCTURE DES RECEPTEURS LYMPHOÏDES TCR ET BCR (7).....	30
FIGURE 3 : STRUCTURE D'UNE IGE.....	31
FIGURE 4 : STRUCTURE DU RECEPTEUR FcεRI.....	31
FIGURE 5 : MODELES D'INTERACTION DE L'IGE AVEC LES DEUX RECEPTEURS, FcεRI ET FcεRII (12)	32
FIGURE 6 : PHASE DE SENSIBILISATION A UN ALLERGENE ET PRODUCTION D'IGE (7)	33
FIGURE 7 : PHASE EFFECTRICE PRECOCE DE LA REPOSE ALLERGIQUE (7).....	33
FIGURE 8 : PHASE TARDIVE DE LA REPOSE ALLERGIQUE (7)	35
FIGURE 9 : COUPES HISTOPATHOLOGIQUES DU REMODELAGE BRONCHIQUE DANS L'ASTHME APRES IMMUNOMARQUAGE ET REVELATION A LA PAL OBSERVEES AU MICROSCOPE (X300) (15)	37
FIGURE 10 : RECOMMANDATIONS MEDICAMENTEUSES DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME SELON GINA 2021 (16).....	38
FIGURE 11 : FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPEMENT DE MALADIES ALLERGIQUES ET D'ASTHME (49)	45
FIGURE 12 : PREVALENCE OF ASTHMA AND ATOPY AMONG CHILDREN LIVING ON FARMS AS COMPARED WITH REFERENCE GROUPS.....	47
FIGURE 13 : DETECTION OF ENVIRONMENTAL MICROORGANISMS IN DUST SAMPLES IN THE PARSIFAL STUDY AND GABRIELA.....	48
FIGURE 14 : LE GRADIENT NORD-SUD DE LA PREVALENCE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (A) ET DE L'INCIDENCE DU DIABETE DE TYPE 1 (B) EN EUROPE (48)	51
FIGURE 15 : FREQUENCE DE LA SEP, DU DT1 ET DE L'ASTHME DANS 12 PAYS EUROPEENS EN FONCTION DE LEUR PIB (48).....	52
FIGURE 16 : INFLUENCE DES EXPOSITIONS INFANTILES SUR LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL ET SES CONSEQUENCES (67).....	54
FIGURE 17 : EFFECT OF ORAL TREATMENT WITH LIVE (LR), HEAT-KILLED (HK), AND γ-IRRADIATED (IR) L. REUTERI ON TOTAL AND DIFFERENTIAL CELL COUNTS	56
FIGURE 18 : ARBRE PHYLOGENETIQUE ILLUSTRANT LES SEQUENCES DU GENE DE L'ARNr 16S DES 100 TAXONS BACTERIENS CORRELES A UNE PLUS GRANDE HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE	64
FIGURE 19 : PROFILS MICROBIENS PULMONAIRES DE LA NAISSANCE A L'AGE DE 6 MOIS.	66
FIGURE 20 : AXE INTESTIN-POUMONS (91).	69
FIGURE 21 : INFLUENCE DE LA DYSBIOSE INTESTINALE SUR LES REPOSES IMMUNITAIRES (92).....	70
FIGURE 22 : MECANISMES POTENTIELS IMPLIQUES DANS LA REGULATION IMMUNITAIRE LE LONG DE L'AXE INTESTIN-POUMONS (92).....	72

FIGURE 23 : L'ORIENTATION TH1 OU TH2 PAR LE LYMPHOCYTE T LORS DE LA PRESENTATION ANTIGENIQUE (94)	73
FIGURE 24 : VUE D'ENSEMBLE DE L'ACTIVATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE ET DE LA REGULATION PAR LES LTREG AU COURS DE L'INFLAMMATION DE L'ASTHME (96).....	75
FIGURE 25 : VOIES DE SIGNALISATION DE L'AHR (101)	77
FIGURE 26 : EXPRESSION D'AHR DANS LES CELLULES IMMUNITAIRES IMPLIQUEES DANS L'ASTHME (101)	78
FIGURE 27 : EFFETS BENEFIQUES DE L'AHR DANS L'ASTHME	79
FIGURE 28 : EFFETS DELETERES DE L'ACTIVATION DE L'AHR DANS L'ASTHME (101).....	80
FIGURE 29 : REponse TH2 (7)	84

TABLE DES TABLEAUX :

TABLEAU 1 : EXEMPLES DE GENES DE SUSCEPTIBILITE IMPLIQUES DANS L'ASTHME (7)	24
TABLEAU 2 : DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE L'ASTHME CHEZ LES ADULTES, ADOLESCENTS ET ENFANTS DE 6 A 11 ANS. (8).....	27
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DE LA SEVERITE DE L'ASTHME (9).....	28
TABLEAU 4 : LYMPHOCYTES DE L'IMMUNITE INNEE ET LEURS CARACTERISTIQUES	29
TABLEAU 5 : MOLECULES, INDICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES DES SABA	39
TABLEAU 6 : MOLECULES, INDICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES DES ASSOCIATIONS LABA + CSI.....	40
TABLEAU 7 : SPECIALITES DE CSI INDIQUEES DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME	41
TABLEAU 8 : PRINCIPAUX CORTICOÏDES PER OS INDIGUES DANS L'ASTHME ET LEURS EFFETS INDESIRABLES.....	41
TABLEAU 9 : ANNUAL NUMBER AND PERCENTAGE OF NEW ASTHMA CASES ATTRIBUTABLE TO AMBIENT NO2, EXPOSURE FOR CHILDREN AGED 1-18 YEARS.....	50
TABLEAU 10 : CLASSIFICATION DES INNATE LYMPHOID CELLS (ILC) (98)	75

ABRÉVIATIONS

AC : Adénylate cyclase	ITIM : Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif
ADN : Acide désoxyribonucléique	LABA : Long Acting Beta 2 Agonist
ADP : Adénosine diphosphate	LBA : Lavage broncho-alvéolaire
AGCC : Acide gras à chaînes courtes	LB : Lymphocyte B
AhR : Aryl hydrocarbon receptor	LT : Lymphocyte T
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique	LTA4 : Leucotriène A4
ARN : Acide ribonucléique	MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
ARNT : AhR Nuclear Translocator	MLCP : Myosin Light Chain Phosphatase
BCR : B Cell Receptor	NK : Natural Killer
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive	OVA : Ovalbumine
BPM : Battements par minute	PAF : Platelet Activating Factor
CD : Cellule dendritique	PAL : Phosphatase alcaline
CLP : Common Lymphoid Popenitor	PGD2 : Prostaglandine D2
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité	PGE2 : Prostaglandine E2
CRP : Protéine C réactive	Ph : Phylum
CSI : Corticostéroïde inhalé	PIB : Produit Intérieur Brut
DEP : Débit expiratoire de pointe	PKA : Protéine Kinase A
DT1 : Diabète de type 1	PLC : Phospholipase C
GINA : Global initiative for asthma revised	PO : <i>per os</i>
GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	PRR : Pattern Recognition Receptor
HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques	SABA : Short Acting Beta 2 Agonist
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	SAMA : Short Acting Muscarinic Antagonist
IFN : Interféron	SCF : Stem Cell Factor
Ig : Immunoglobuline	SEP : Sclérose en plaques
IL : Interleukine	TCR : T Cell Receptor
ILC : Innate Lymphoid Cells	TLR : Toll Like Receptor type
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons	TNF : Tumor Necrosis Factor
ITAM : Immunoreceptor tyrosine-based activation motif	TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin
	TXA₂ : Thromboxane A ₂
	VEMS : Volume expiratoire maximum
	WT : Wild type
	XRE : Xenobiotic response element

Introduction

Au début du XX^{ème} siècle, les travaux de plusieurs scientifiques permettent d'identifier les différents mécanismes du système immunitaire impliqués dans la sensibilisation allergique. En 1902, les travaux de Charles Richet et Paul Portier permettent de mettre en évidence un état de choc anaphylactique. En effet, après avoir injecté de faibles doses répétées du venin d'anémone de mer à un chien, ils ont observé le décès de l'animal quelques minutes après la troisième injection (1). L'appellation « anaphylaxie » est proposée en opposition au terme « prophylaxie », notamment induite par les vaccins. Le phénomène décrit est la forme extrême de ce qu'on appellera plus tard une réaction allergique.

Ce n'est qu'en 1906 que le terme « allergie » est posé par le docteur Clemens von Pirquet (2). Ce terme naît de deux mots grecs : « *allos* » et « *ergos* » signifiant « autre façon de réagir ». C. von Pirquet définit l'allergie comme étant une altération de la capacité d'un organisme à réagir à une substance étrangère, normalement tolérée. Le système immunitaire réagit donc de manière exacerbée chez certaines personnes alors que pour d'autres, des réactions immunitaires normales se produisent.

Depuis 1950 environ, une augmentation des cas de sensibilisation allergique a été observée de manière générale dans les pays occidentaux industrialisés. Au départ, les scientifiques essayent d'établir un lien avec la seconde guerre mondiale et la hausse des allergies, en vain.

C'est en 1989 que le Docteur David Strachan propose une hypothèse selon laquelle il existerait une corrélation inverse entre la diminution de l'exposition dans les premières années de vie à des agents infectieux et l'augmentation de maladies allergiques. L'exposition aux agents infectieux durant la petite enfance protègerait les individus des maladies allergiques et contre certaines maladies auto-immunes. Il appellera cette théorie « hypothèse hygiéniste ».

L'hypothèse hygiéniste tient compte de plusieurs facteurs, notamment le milieu de vie, le type d'alimentation, le nombre d'enfants dans une famille ainsi que l'ordre dans la fratrie ou encore la présence ou non d'animaux.

Ces différents facteurs peuvent être modifiés lors de l'adaptation des individus à un mode de vie occidental. Ils pourraient influencer la composition du microbiote intestinal et pulmonaire mais également agir sur une partie de la signalisation cellulaire au niveau du système immunitaire. L'hypothèse avancée par le docteur Strachan ne soulève pas des questions d'hygiène individuelle mais plutôt des problèmes de charge infectieuse environnementale et collective.

PARTIE 1 : Rappels physiopathologiques de l'asthme

I. Définition et prévalence

Santé Publique France définit l'asthme comme une maladie respiratoire chronique se manifestant par des crises qui sont des épisodes de gêne respiratoire (dyspnée).

L'asthme touche plus de quatre millions de personnes en France. C'est la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants dont la prévalence est de 9%. L'asthme touche 5 à 7% des adultes. L'asthme est à l'origine de 60 000 hospitalisations et près de 1000 décès par an (3).

Depuis la seconde partie du XX^{ème} siècle, l'incidence de l'asthme est en constante augmentation. Chaque année, Santé Publique France mène une surveillance épidémiologique quotidienne dès les premiers jours de rentrée scolaire (Figure 1).

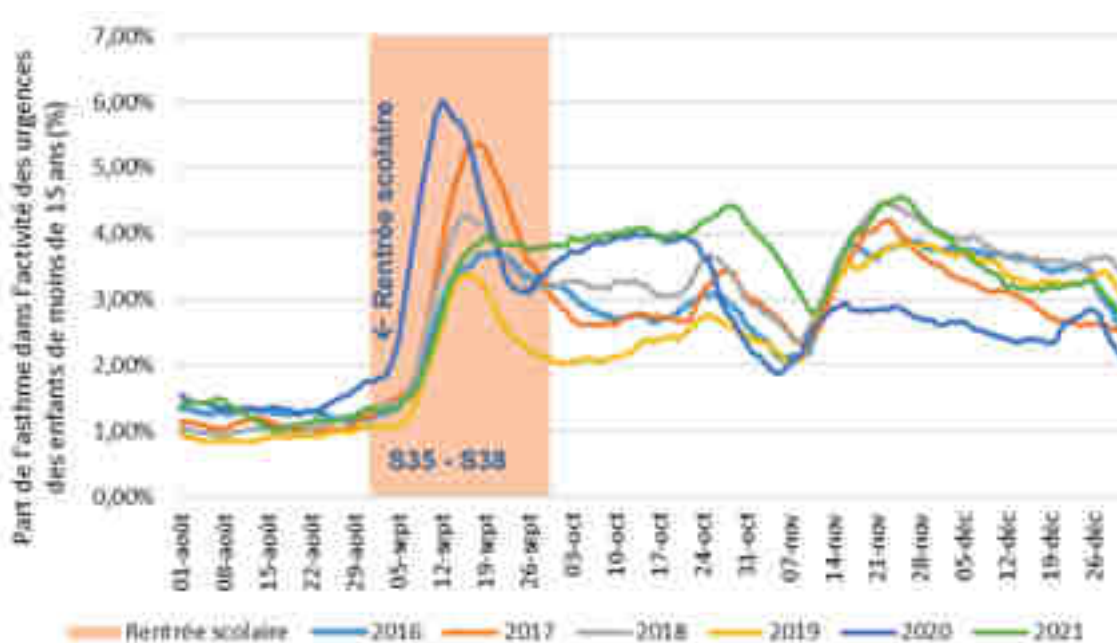


Figure 1 : Évolution de la moyenne mobile sur 7 jours de la proportion de passages aux urgences pour asthme rapportés aux passages toutes causes chez les enfants de moins de 15 ans, 2016-2021 (4)

Santé Publique France a mis en place une surveillance épidémiologique de l'asthme afin d'étudier les populations touchées par cette maladie et étudier les tendances au cours du temps. En effet, une surveillance de la prévalence de l'asthme à différents niveaux scolaires est effectuée tous les deux ans.

Des enquêtes nationales sont menées dans les classes de grande section de maternelle, de CM2 et de troisième. Ces enquêtes épidémiologiques ont montré une nette augmentation de l'apparition de l'asthme chez les enfants entre 2005-2006 et 2012-2013. En effet, nous observons en moyenne une augmentation de la prévalence de 2% pour chaque niveau scolaire. (5)

L'asthme est une maladie multifactorielle pour laquelle il existe des facteurs de risque environnementaux mais également des prédispositions génétiques. En effet, le risque de développer de l'asthme est plus élevé si un membre de la famille, notamment parent, frère ou sœur est asthmatique. Lorsqu'un seul des parents est asthmatique, le risque pour l'enfant est de 20 à 30% (6). En revanche si les deux parents ont des manifestations allergiques de type asthme, le risque pour l'enfant est de 40 à 60% (6). De plus, l'asthme est plus fréquent chez les personnes sujettes à d'autres allergies, plus particulièrement la rhinite allergique ou l'eczéma.

Plus de 40 gènes impliqués dans les phénomènes de susceptibilité allergique ont été mis en évidence et ont pu être classés en trois groupes (Tableau 1) (7).

Gène	Fonction du gène
Gènes exprimés dans les cellules épithéliales pulmonaires	
CCL5, CCL7, CCL24, CCL26	Chimiokines
DEFB1	Peptide anti-microbien
Gènes régulant l'activation, la différenciation et la fonction des Th2 et des ILC2, la différenciation des mastocytes et des basophiles	
GATA3, TBX1, RORA, STAT3, PHF11, IKZF4	Facteurs de transcription
IL4, IL5, IL10, IL13, IL25, IL33, TGFβ1	Cytokines
IL2RB, IL4RA, IL5RA, IL6R, IL18R, IL1RL1	Récepteurs de cytokines
FCεR1B	Récepteur de haute affinité du Fc des IgE (FcεRI)
CD14, TLR2, TLR4, TLR6, TLR10, NOD1, NOD2	PRR
HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DQA, HLA-DQB, HLA-DPA, HLA-DPB, HLA-G	Présentation antigénique (molécules du CMH II)
Gènes d'autres fonctions	
ADAM33, USP38, SPINK5	Protéases ou inhibiteurs de protéases
IRAKM, SAMD3, NOTCH4	Protéines de signalisation

Tableau 1 : Exemples de gènes de susceptibilité impliqués dans l'asthme (7)

D'autre part, les expositions à des facteurs environnementaux tels que la pollution extérieure ou encore les poussières de maison augmentent le risque allergique.

Dans le cadre de la pratique professionnelle, des agents irritants peuvent également être à l'origine de l'apparition d'asthme : pollens, blé, farines etc. Dans ce cas précis l'asthme peut être reconnu comme maladie professionnelle.

D'autres facteurs tels que la consommation de tabac, l'alimentation ou encore des facteurs psychosociaux peuvent être à l'origine de l'apparition d'asthme.

II. Manifestations cliniques

1. Symptômes

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures qui se manifeste par des crises brèves et réversibles. L'inflammation de la muqueuse bronchique va entraîner une hyperréactivité bronchique et aboutir à l'obstruction des bronches. Ceci va se traduire par un œdème de la paroi bronchique, un spasme bronchique ainsi qu'une hypersécrétion bronchique.

Quatre grands symptômes sont présents dans l'asthme :

- Essoufflement – dyspnée aiguë
- Sifflements
- Oppression – douleur thoracique
- Toux +/- expectorations

Les premiers signes d'asthme peuvent se traduire par une toux sèche, des picotements dans la gorge, des rhinorrhées ou encore des éternuements. Ces signes sont exacerbés lors d'une exposition à des facteurs irritants ou allergiques :

- Allergènes des habitations : acariens, poussières, moisissures
- Allergènes extérieurs : pollens, moisissures
- Fumée de tabac
- Produits irritants
- Pollution urbaine

D'autres facteurs comme le froid, les activités sportives ou certaines émotions fortes peuvent favoriser la survenue d'une crise d'asthme. Les circonstances déclenchant les crises d'asthme et leurs durées sont variables selon les individus.

2. Diagnostic

Le diagnostic de l'asthme se fait à l'interrogatoire. Entre deux crises d'asthme, l'examen clinique est normal c'est pourquoi l'anamnèse précise du patient est importante et notamment les circonstances de survenue des crises.

Des examens paracliniques peuvent être réalisés afin de confirmer le diagnostic :

- **Radiographie** : réalisée lors de la première consultation, elle est généralement normale mais permet de faire un diagnostic différentiel chez les enfants.
- **Spirométrie** : permet de déterminer le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS). Le VEMS permet d'évaluer l'obstruction bronchique et sa diminution est proportionnelle au degré d'obstruction des bronches.
- **Test de réversibilité** : réalisé uniquement si le VEMS est anormal. Cet examen est réalisé sur le même principe que la spirométrie, seulement ici, le VEMS est mesuré 5 à 10 minutes après inhalation d'un médicament bronchodilatateur. Si la différence entre le VEMS pré-bronchodilatateur et post-bronchodilatateur est supérieure à 12%, il y a réversibilité. Dans le cas de l'asthme, le trouble ventilatoire obstructif est réversible.
- **Test de provocation bronchique** : réalisé uniquement si le VEMS est normal. Ici le patient va inhaler des doses croissantes d'un médicament broncho-constricteur. Si les bronches se contractent de plus de 20% de leur valeur initiale, on pourra poser le diagnostic de l'asthme.
- **Débit expiratoire de pointe (DEP)** : permet de contrôler le souffle en mesurant la vitesse de l'air à la sortie des poumons. Cet examen peut être réalisé par le patient lui-même afin d'adapter son traitement. Cet examen n'a pas de réelle valeur diagnostique.

3. Diagnostic différentiel

De manière générale, un patient qui siffle n'est pas toujours asthmatique. Le diagnostic différentiel varie selon l'âge. Ces maladies peuvent également se développer conjointement à l'asthme. Les patients traités à tort pour asthme ne répondent pas aux traitements et leurs symptômes persistent.

Age	Symptômes	Diagnostic différentiel
6-11 ans	Éternuements, démangeaisons, nez bouché, hémorragie	Toux chronique des voies aériennes supérieures
	Apparition soudaine des symptômes, respiration sifflante unilatérale	Corps étranger inhalé
	Infections récurrentes, toux productive	Bronchectasie
	Infections récurrentes, toux productive, sinusite	Dyskinésie ciliaire primaire
	Souffles cardiaques	Maladie cardiaque congénitale
	Accouchement prématuré, symptômes depuis la naissance	Dysplasie broncho-pulmonaire
	Toux et production de mucus excessives, symptômes gastro-intestinaux	Mucoviscidose
12-39 ans	Éternuements, démangeaisons, nez bouché, hémorragie	Toux chronique des voies aériennes supérieures
	Dyspnée, sifflements inspiratoires	Obstruction laryngée
	Vertiges, paresthésie, soupirs	Hyperventilation, dysfonction respiratoire
	Toux productive, infections récurrentes	Bronchectasie
	Toux et production de mucus excessive	Mucoviscidose
	Souffles cardiaques	Maladie cardiaque congénitale
	Essoufflements, antécédents familiaux d'emphysème précoce	Déficit en alpha-antitrypsine
	Apparition soudaine des symptômes	Corps étranger inhalé
≥ 40 ans	Dyspnée, sifflements inspiratoires	Obstruction laryngée
	Vertiges, paresthésie, soupirs	Hyperventilation, dysfonction respiratoire
	Toux, expectoration, dyspnée à l'effort, tabagisme ou exposition nocive	Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
	Toux productive, infections récurrentes	Bronchectasie
	Dyspnée à l'effort, symptômes nocturnes, œdème de la cheville	Insuffisance cardiaque
	Traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)	Effet indésirable médicamenteux (IEC)
	Dyspnée à l'effort, toux non productive, hippocratisme digital	Maladie pulmonaire parenchymateuse
	Dyspnée soudaine, douleur thoracique	Embolie pulmonaire
	Dyspnée ne répondant pas aux bronchodilatateurs	Obstruction des voies aériennes centrales
Tout âge	Toux chronique, hémoptysies, dyspnée, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, anorexie et perte de poids	Tuberculose

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de l'asthme chez les adultes, adolescents et enfants de 6 à 11 ans. (8)

4. Classification GINA 2006

Selon les recommandations de la *Global Initiative for Asthma Revised 2006* (GINA), une classification de la sévérité de l'asthme a été réalisée. Elle permet une évaluation initiale de l'état de sévérité d'un patient asthmatique mais ne prend pas en compte les éventuels traitements.

	Asthme intermittent	Asthme léger	Asthme modéré	Asthme sévère
Symptômes	<1x/semaine	>1x/semaine et <1x/jour	Quotidiens	Quotidiens
Exacerbations	De courte durée	Impact sur l'activité et le sommeil	Impact sur l'activité et le sommeil	Fréquentes
Symptômes nocturnes	<2x/mois	>2x/mois	>1x/semaine	Fréquents
VEMS ou DEP	≥80% de la théorie	≥80% de la théorie	60 < VEMS ou DEP > 80% de la théorie	<60% de la théorie
Variabilité du VEMS ou du DEP <20%	<20%	20% < variabilité > 30%	>30%	>30%

Tableau 3 : Classification de la sévérité de l'asthme (9)

Lorsque les symptômes persistent plus de deux jours sans retour à un état normal entre chaque symptôme, on parle d'exacerbation de l'asthme. Cette forme clinique grave se traduit par :

- Une dyspnée paroxystique
- Une augmentation de la fréquence respiratoire ou polypnée
- Une sensation d'oppression thoracique
- Sifflements expiratoires
- Une toux avec une expectoration grisâtre

La forme clinique la plus grave est une exacerbation d'asthme très sévère appelée asthme aigu grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital. L'asthme aigu grave se traduit par les différents symptômes :

- Dyspnée intense, difficulté à parler ou à tousser, cyanose
- Sueurs
- Tirage intercostal et/ou sus-claviculaire
- Fréquence respiratoire >30 cycles/min
- Fréquence cardiaque >120 bpm
- Agitation, anxiété, troubles de la conscience

III. Immunopathologie

1. Cellules impliquées dans la réponse allergique

○ **Cellules dendritiques** : cellules de la lignée myéloïde localisées principalement dans les tissus en contact avec le milieu extérieur : les muqueuses et la peau. Certaines sont retrouvées à l'état circulant notamment dans le foie ou les organes lymphoïdes.

Les cellules dendritiques résidant dans les tissus sous forme immature jouent un rôle de sentinelles grâce à leurs PRR (Pattern Recognition Receptor), capables de détecter des signaux de danger.

Les cellules dendritiques ont un rôle de présentation de l'antigène, elles sont dans ce cas appelées cellules dendritiques conventionnelles. Après internalisation d'un élément, elles ont la capacité de dégrader, d'apprêter et présenter les peptides dans leurs molécules du CMH de classe II, exprimées de manière basale. Les cellules dendritiques vont ensuite présenter les peptides aux lymphocytes T (LT) CD4+ et ainsi permettre leur activation. Ces cellules sentinelles ont également la capacité de reconnaître des motifs viraux qui seront présentés aux LT CD8+ par les molécules de CMH I (7).

Les cellules dendritiques localisées dans les centres germinatifs qui jouent un rôle dans la différenciation des lymphocytes B sont appelées cellules dendritiques folliculaires.

○ **Lymphocytes de l'immunité innée** : n'expriment pas de récepteur à l'antigène (BCR ou TCR). Ces lymphocytes, appelés « *Innate Lymphoid Cells* » (ILC), sont impliqués dans les mécanismes de l'immunité innée.

Les ILCs partagent des propriétés morphologiques et fonctionnelles avec les lymphocytes T. Les ILC1, ILC2 et ILC3 sont respectivement les équivalents fonctionnels des cellules Th1, Th2, Th17 (7). Les ILCs ne se renouvellent pas à partir de précurseurs médullaires mais uniquement par prolifération locale.

ILC1	ILC2	ILC3
IFN- γ	IL-4	IL-17 IL-22
Infections pathogènes intracellulaires	Infections par helminthes	Pathogènes extracellulaires (bactéries, mycètes)

Tableau 4 : Lymphocytes de l'immunité innée et leurs caractéristiques

○ **Lymphocytes T** : cellules de la lignée leucocytaire lymphoïde dont la maturation a lieu dans le thymus. Ils interviennent dans l'immunité adaptative, appelée ici immunité cellulaire. Certains lymphocytes expriment des TCR (Figure 2), récepteurs à l'antigène.

Plusieurs sous-types de LT existent :

- LT CD4 = LT helpers portant à leur surface le marqueur CD4.
- LT CD8 = LT cytotoxiques portant à leur surface le marqueur CD8.
- LT régulateurs (LTreg) = LT portant à leur surface les marqueurs CD4 et CD25.

○ **Lymphocytes B** : cellules de la lignée leucocytaire lymphoïde dont la maturation a lieu dans la moelle osseuse. Ils ont un progéniteur commun avec les lymphocytes T, le « Common Lymphoid Progenitor » ou CLP. Les lymphocytes B interviennent également dans l'immunité adaptative, appelée immunité humorale. Ils possèdent des récepteurs membranaires (Figure 2), les BCR mais également des récepteurs solubles, les immunoglobulines. Les lymphocytes B peuvent se différencier en LB mémoire ou plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines.

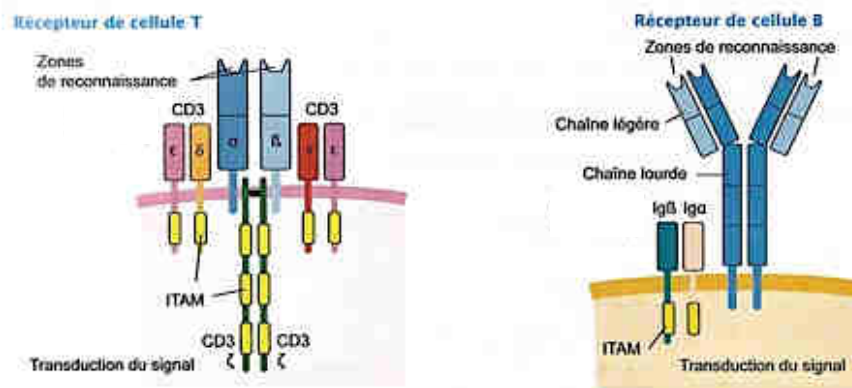


Figure 2 : Structure des récepteurs lymphoïdes TCR et BCR (7)

○ **Mastocytes** : cellules de la lignée myéloïde qui possèdent de larges granulations cytoplasmiques contenant des médiateurs de l'allergie. Leur différenciation est induite par différents facteurs de croissance tels que : l'IL-3, IL-4, IL-9 et SCF (Stem Cell Factor).

Les mastocytes sont des cellules présentes dans le tractus respiratoire, le mucus intestinal mais également dans le derme. En plus de leur rôle dans l'allergie, ils ont différentes fonctions physiologiques notamment dans la régulation de la réponse immunitaire innée et spécifique ainsi que dans la tolérance. Ils participent également à la coagulation, la sécrétion de mucus ou encore à la contraction des muscles lisses.

- **Polynucléaires basophiles et éosinophiles** : cellules circulantes de la lignée myéloïde qui possèdent des granulations cytoplasmiques contenant des enzymes et des protéines toxiques. Ils jouent un rôle important dans la réponse antiparasitaire.

2. Rappels sur les IgE et leurs récepteurs

Historiquement appelées des « réagines », les immunoglobulines de type E ont une structure en quatre domaines pour la chaîne lourde et deux pour la chaîne légère (Figure 3) (10).

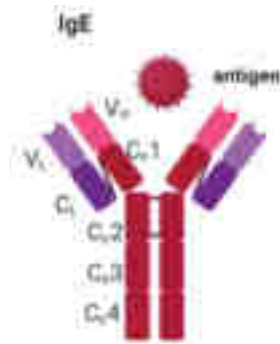


Figure 3 : Structure d'une IgE

Sous forme soluble, les IgE ont une demi-vie très courte, 2 à 3 jours. Lorsque les IgE se fixent aux cellules, mastocytes ou polynucléaires basophiles, leur demi-vie augmente considérablement et est de plusieurs mois. Cette différence s'explique par la très forte affinité de fixation au récepteur. Ce sont également des immunoglobulines impliquées dans les réponses antiparasitaires.

Les IgE peuvent se fixer sur deux récepteurs : FcεRI et FcεRII avec une plus grande affinité pour les récepteurs FcεRI. Par définition, ce sont des récepteurs de la partie « Fc » des immunoglobulines.

a. FcεRI

Les récepteurs FcεRI (Figure 4) sont des récepteurs de haute affinité aux IgE. Ils sont présents sur les mastocytes, les polynucléaires basophiles ainsi que sur les polynucléaires éosinophiles.

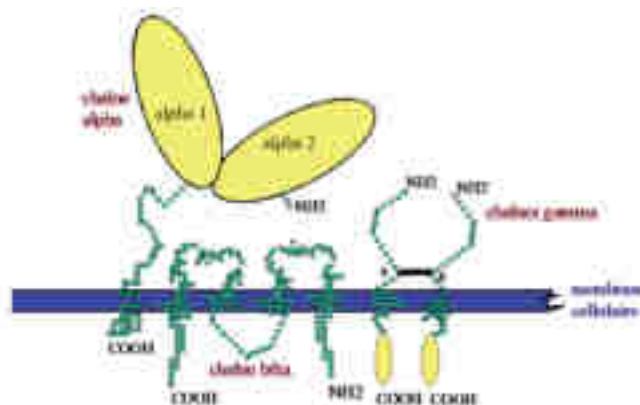


Figure 4 : Structure du récepteur FcεRI

Le récepteur FcεRI est un complexe tétramoléculaire composé de 4 chaînes transmembranaires (11) :

- **Chaîne α** : monovalente, fixant l'IgE.
- **Chaîne β** : 4 domaines transmembranaires possédant un motif ITAM (non représenté sur la figure 4). Le motif ITAM est une séquence d'acides aminés située dans le domaine cytoplasmique du récepteur, impliquée dans l'activation de la voie de signalisation. On l'appelle « motif activateur ».
- **Chaîne γ** : homodimérique (deux monomères reliés par un pont disulfure). Elle possède également un motif d'activation ITAM au niveau cytoplasmique.

Les chaînes β et γ permettent la transmission du signal.

b. CD23/FcεRII

Le second récepteur aux IgE est un récepteur de faible affinité, le CD23/FcεRII. Il est principalement exprimé à la surface des lymphocytes B mais il est également présent sur d'autres cellules immunitaires telles que les monocytes, les macrophages ou encore les polynucléaires éosinophiles (12).

Les IgE libres se lient préférentiellement au récepteur de haute affinité FcεRI (Figure 5A) alors que les complexes immuns liés aux IgE se fixent préférentiellement aux récepteurs FcεRII (Figure 5B). La liaison aux récepteurs FcεRII portés par les lymphocytes B permet de réguler négativement la réponse aux IgE, d'empêcher l'activation des cellules effectrices mais également de faciliter la présentation de l'antigène aux cellules dendritiques et donc induire la prolifération des lymphocytes T (12).

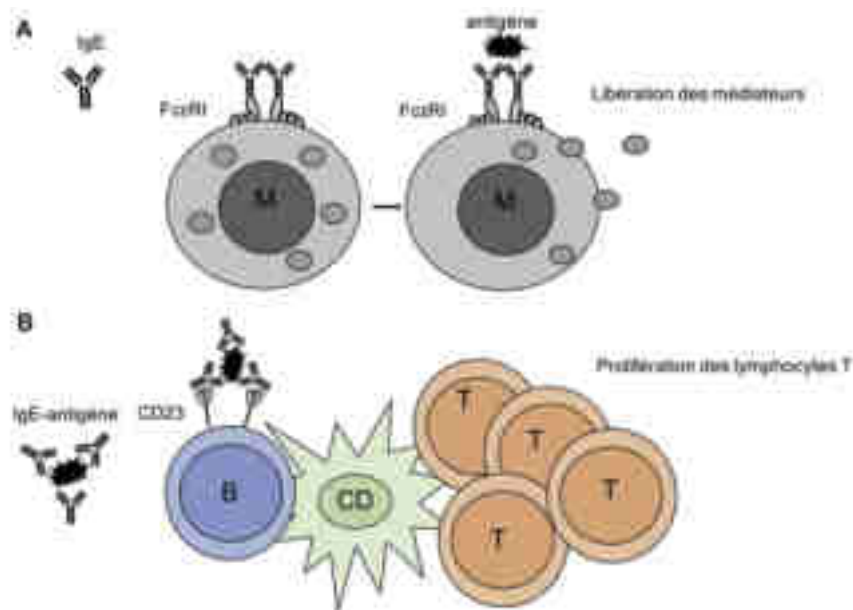


Figure 5 : Modèles d'interaction de l'IgE avec les deux récepteurs, FcεRI et FcεRII (12)

3. Mécanismes physiopathologiques et immunologiques de l'asthme

a. Phase de sensibilisation

Cette phase correspond à la première rencontre avec l'allergène qui est cliniquement asymptomatique.

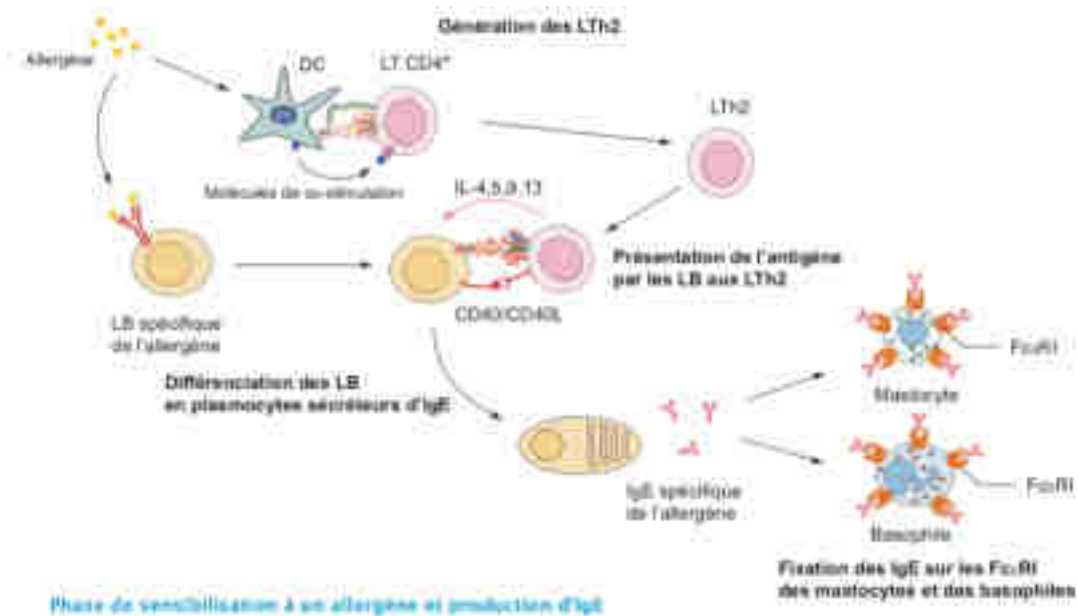


Figure 6 : Phase de sensibilisation à un allergène et production d'IgE (7)

L'allergène est présenté aux lymphocytes T (LT) par les cellules dendritiques dans leurs molécules de CMH II permettant aux LT CD4+ naïfs de se différencier en LTh2. Il s'en suit une sécrétion de cytokines : IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 entraînant la différenciation des lymphocytes B (LB) en plasmocytes sécrétant d'IgE. Les IgE vont ensuite se fixer à leurs récepteurs FcεRI présents sur les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les éosinophiles.

b. Phase effectrice précoce ou hypersensibilisation immédiate

Cette phase débute 5 à 30 minutes après le deuxième contact avec l'allergène. Cliniquement, des symptômes tels que les œdèmes, prurit, sécrétion de mucus et bronchoconstriction apparaissent.

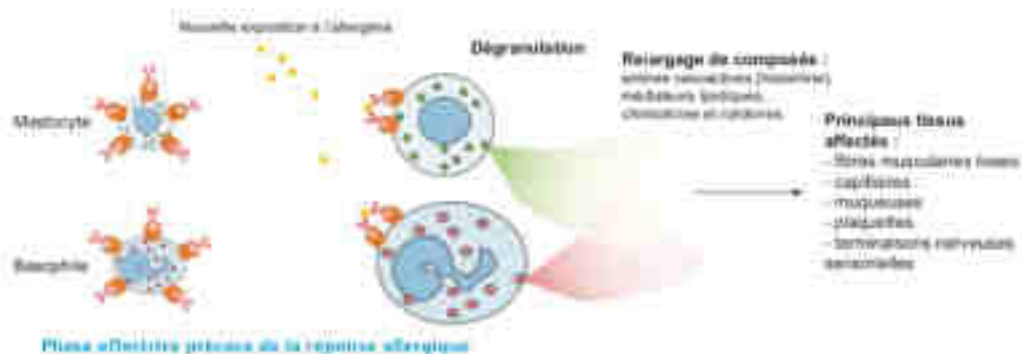


Figure 7 : Phase effectrice précoce de la réponse allergique (7)

◇ Activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles

La bivalence de l'allergène lui permet de se fixer sur deux IgE portées par les récepteurs FcεRI. Il s'en suit un pontage entre deux récepteurs FcεRI possédant des motifs activateurs ITAMs permettant l'activation de la voie de signalisation des MAP Kinase qui va entraîner la dégranulation des cellules et la formation de nouveaux médiateurs.

◇ Médiateurs préformés

Les médiateurs préformés sont les premiers à être libérés lors de l'activation des mastocytes et des basophiles. La dégranulation a lieu dans les premières minutes suivant sa stimulation.

- **Histamine** : puissant vasodilatateur, bronchoconstricteur et pro-inflammatoire. L'histamine se lie aux récepteurs H1 présents au niveau des cellules musculaires lisses bronchiques et des cellules inflammatoires.
- **Protéases** : tryptases et chymases. Ce sont des protéases pro-inflammatoires impliquées dans le remodelage tissulaire.

◇ Médiateurs néoformés

L'activation des récepteurs FcεRI conduit à la production de médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique :

- **Prostaglandines** : PGD₂, PGE₂. Ces prostaglandines pro-inflammatoires sont principalement impliquées dans le recrutement des cellules Th₂.
- **Leucotriènes** :
 - LTB₄ impliqués dans le recrutement des polynucléaires neutrophiles et dans l'activation des progéniteurs des mastocytes.
 - LTC₄ stimulent dans la sécrétion de mucus et d'électrolytes. Ils vont permettre la contraction des muscles lisses.
- **Facteur d'activation plaquettaire (PAF)** : phospholipide dérivé de l'acide arachidonique impliqué dans le recrutement des cellules (neutrophiles, éosinophiles et plaquettes) au niveau du site inflammatoire. Il est un puissant médiateur de l'inflammation. Le PAF permet l'activation plaquettaire mais joue également un rôle dans la dégranulation des plaquettes. D'autres agonistes tels que l'adénosine 5-diphosphate (ADP), le thromboxane A₂ (TXA₂), la thrombine et la sérotonine sont également impliqués dans l'activation plaquettaire (13).

L'activation de la voie de signalisation après stimulation du récepteur FcεRI conduit également à la synthèse de cytokines :

- IL-4 / IL-13 permettent l'amplification de la réponse Th2
- IL-3 / IL-5 / GM-CSF permettent le recrutement et l'activation des éosinophiles
- TNF-α : cytokine pro-inflammatoire
- Chimiokines permettent le recrutement des cellules au site inflammatoire

c. Phase effectrice tardive

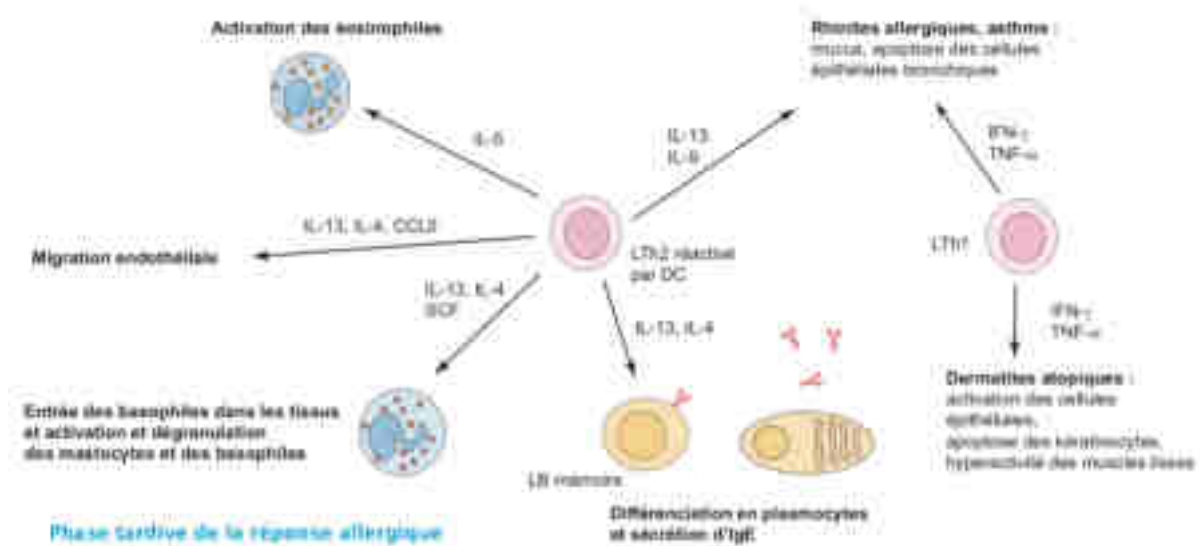


Figure 8 : Phase tardive de la réponse allergique (7)

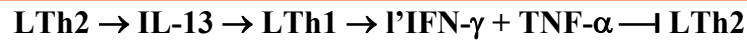
La phase tardive débute quelques heures après l'exposition à l'allergène et peut durer plusieurs jours. Elle est initiée par les cytokines et les chimiokines produites lors de la phase précoce.

Cette phase se traduit par l'infiltration des Th2, des polynucléaires éosinophiles et basophiles. Les Th2 vont à leur tour synthétiser différentes cytokines :

- IL-5 : responsables de l'activation des éosinophiles. Elles vont stimuler la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires cliniquement à l'origine de l'hyperréactivité bronchique.
- IL-13 : responsables de l'activation des Th1. Cliniquement on observera donc une augmentation de mucus ainsi qu'une apoptose des cellules épithéliales bronchiques.
- IL-4 et IL-13 : responsables de la stimulation de la synthèse des IgE par les plasmocytes. Les IgE vont réactiver des mastocytes et des polynucléaires basophiles afin d'amplifier leur dégranulation et donc augmenter la réponse allergique.

Des lymphocytes de type Th1 vont également être activés sous l'influence de l'IL-13. Ils vont synthétiser l'IFN-γ et le TNF-α responsables de l'inhibition des Th2.

Pour rappel, la réponse Th1 est impliquée dans les infections virales et bactériennes. En inhibant la réponse Th2, on suggère que la réponse Th1 pourrait présenter un effet protecteur contre l'asthme. On observerait donc un phénomène de rétro-inhibition :



En effet, les sujets très exposés à des infections virales et bactériennes auront une production de lymphocytes Th1 accrue inhibant donc les lymphocytes Th2.

4. Conséquences cliniques de la réaction allergique

a. Hyperréactivité bronchique

Physiologiquement la réactivité bronchique est la capacité des voies aériennes à limiter l'obstruction bronchique en réponse à une forte stimulation chez les sujets sains.

Chez les sujets asthmatiques, cette réponse est excessive et aboutit à une hyperréactivité des bronches qui entraîne leur obstruction. On peut mesurer l'obstruction bronchique de deux manières :

- Mesure du VEMS après administration d'un bronchodilatateur
- Test de provocation pharmacologique par des molécules broncho-constrictrices : méthacholine ou histamine ou adénosine (14).

b. Inflammation bronchique

L'inflammation bronchique se traduit par une infiltration des cellules inflammatoires dans la paroi bronchique. Cette inflammation bronchique fait suite à l'hypersensibilité immédiate puis à la phase tardive de la réaction allergique. Elle est provoquée par les différents médiateurs libérés lors de la phase effectrice (14).

c. Remodelage bronchique

Le remodelage bronchique est un ensemble de modifications anatomiques affectant toutes les composantes de la paroi bronchique : épithélium, membrane basale, matrice extracellulaire, vaisseaux ou encore muscle bronchique (14).

Sur le plan histologique (Figure 9), ces modifications anatomiques se traduisent par une desquamation de l'épithélium, une hypertrophie des cellules musculaires lisses et une hypertrophie des cellules glandulaires conduisant à une hypersécrétion de mucus. On observe également un épaissement de la membrane basale associé à une fibrose.

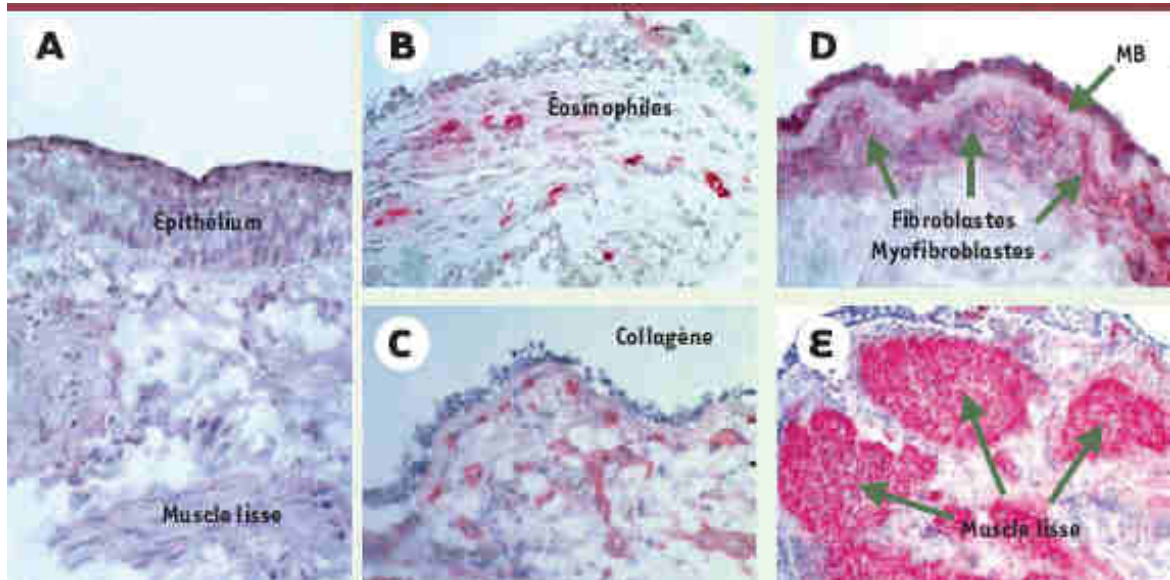


Figure 9 : Coupes histopathologiques du remodelage bronchique dans l'asthme après immunomarquage et révélation à la PAL observées au microscope (x300) (15)

Les sujets sains (Figure 9A) présentent des caractéristiques histologiques différentes par rapport aux sujets allergiques. En effet, les sujets asthmatiques présentent un épithélium lésé (Figure 9 B, C, D), une infiltration d'éosinophiles (Figure 9B) ou de fibroblastes (Figure 9C et D) sécrétant du collagène (Figure 9D), ainsi qu'une membrane basale épaissie (Figure 9D) et une masse musculaire lisse augmentée (Figure 9E).

IV. Traitements et prise en charge

1. Recommandations de traitement de l'asthme en vigueur

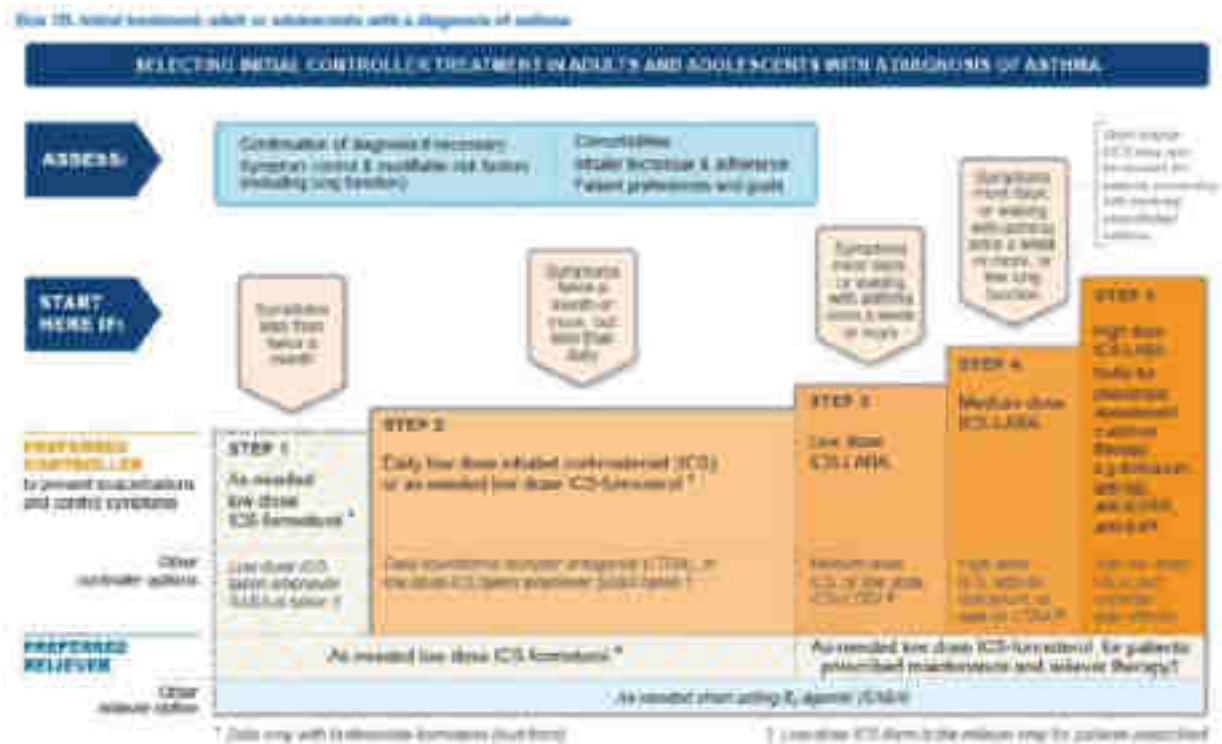


Figure 10 : Recommandations médicamenteuses dans le traitement de l'asthme selon GINA 2021 (16)

2. Bronchodilatateurs

a. β -mimétiques

Les β -mimétiques sont des agonistes de récepteurs β_2 adrénergiques. Ces récepteurs sont exprimés dans les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, des vaisseaux sanguins, du tractus digestif et uro-génital. Les β -mimétiques agissent en empruntant la voie de signalisation suivante :

Liaison sur le récepteur β_2 couplé à la protéine Gs → activation de l'AC → augmentation de l'AMPc → activation de la PKA → activation de la MLCP par déphosphorylation de la chaîne légère de myosine → relaxation des muscles lisses (17).

Il existe deux sous-types de β -mimétiques :

◇ **Short Acting Beta 2 Agonist (SABA) :**

Les SABA sont des agonistes d'action brève avec une bronchodilatation immédiate. Ils sont utilisés en cas de crise (par nébulisation) ou en cas d'urgence (en injection).

Molécules et spécialités	Indications	Principaux effets indésirables
Salbutamol (VENTOLINE®) (18) Terbutaline (BRICANYL®) (19)	Traitement symptomatique de la crise d'asthme et des exacerbations de l'asthme. Prévention de l'asthme d'effort. Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.	Si passage systémique : - Tremblements - Céphalées - Tachycardie/palpitations - Crampes musculaires - Hypokaliémie

Tableau 5 : Molécules, indications et effets indésirables des SABA

Recommandation : il est nécessaire d'avoir une bonne coordination mains-poumons afin de bénéficier d'une prise efficace du médicament bronchodilatateur.

◇ **Long Acting Beta 2 Agonist (LABA) :**

Les LABA sont des agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques d'action prolongée (12-24h). Ils sont indiqués en inhalation dans le traitement de fond de l'asthme (formotérol, salmétérol, terbutaline) en parallèle d'un corticostéroïde inhalé (CSI). Ils ne sont jamais indiqués en monothérapie dans l'asthme. (20)(21)(22)(23)(24)(25).

- Formotérol (ASMELOR® (20), FORMOAIR® (21), FORADIL® (22))
- Salmétérol (SEREVENT diskus® poudre (23), SEREVENT® suspension (24))
- Terbutaline L.P (BRICANYL® L.P (25))

◇ **Association LABA + CSI**

Molécules et spécialités	Indications	Principaux effets indésirables
Formotérol + béclométasone (INNOVAIR®)(26)	Traitement de fond de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2	- Candidoses buccales - Maux de tête - Rhino-pharyngite
Formotérol + budésonide (SYMBICORT® turbuhaler)(27)	agoniste de longue durée d'action est justifiée :	
Formotérol + budésonide (DUORESP® Spiromax)(28)	Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un SABA par voie inhalée à la demande ou chez les patients déjà suffisamment contrôlés par corticothérapie inhalée et LABA.	
Formotérol + fluticasone (FLUTIFORM®)(29)		
Salmétérol + fluticasone (SERETIDE Diskus® (30) ; SERETIDE®(31))		

Tableau 6 : Molécules, indications et effets indésirables des associations LABA + CSI

b. Antagonistes des récepteurs muscariniques

Les antagonistes des récepteurs muscariniques agissent sur les récepteurs M2 et M3 situés sur les cellules musculaires lisses bronchiques, intestinales et vasculaires. La stimulation des récepteurs M2 et M3 entraîne la contraction des cellules :

- ⇒ Agoniste récepteur M2 couplé à Gi → AC inactive → baisse de l'AMPc → PKA inactive → MLCP inactive → état non relaxé des cellules musculaires lisses (17)
- ⇒ Agoniste récepteur M3 couplé à Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca²⁺ - Calmoduline → MLCK activée → contraction des cellules musculaires lisses (17)

Les antagonistes agissant sur les récepteurs M2 et M3 permettent d'inhiber la contraction des cellules musculaires lisses.

◇ **Short Acting Muscarinic Antagonist (SAMA)**

Le bromure d'ipratropium (ATROVENT®) est indiqué dans le traitement symptomatique de la crise d'asthme en complément d'un SABA (32).

3. Corticostéroïdes inhalés

Les corticostéroïdes inhalés (CSI) agissent localement au niveau de la muqueuse bronchique en exerçant un effet anti-inflammatoire. Une faible fraction des CSI passe en systémique.

Molécules	Spécialités
Béclométasone dipropionate (pro-drogue)	BECLOJET® (33), BECLOSPRAY® (34) : Suspension pour inhalation avec gaz propulseur BECLOSPIN® (35) : Suspension pour inhalation par nébuliseur BEMEDREX® (36), MIFLASONE® (37) : Poudre pour inhalation sans gaz propulseur
Fluticasone	FLIXOTIDE Diskus® (38) : Poudre pour inhalation FLIXOTIDE® (39) : Suspension pour inhalation avec gaz propulseur
Ciclésone (pro-drogue)	ALVESCO® (40) : Solution pour inhalation
Budésone	MIFLONIL® (41), NOVOPULMON Novolizer® (42), PULMICORT Turbuhaler® (43) : Poudre pour inhalation en gélules PULMICORT® (44) : Poudre pour inhalation par nébuliseur
Mométasone	ASMANEX Twishaler® (45) : Poudre pour inhalation

Tableau 7 : Spécialités de CSI indiquées dans le traitement de l'asthme

Les CSI sont indiqués dans le traitement de fond en première intention de l'asthme persistant. Les effets indésirables les plus fréquents sont les candidoses oropharyngées, les irritations locales ainsi que la raucité de la voix. Il est recommandé de se rincer la bouche après chaque inhalation.

4. Corticoïdes *per os*

Les corticoïdes *per os* sont indiqués au long cours dans le traitement de l'asthme sévère persistant ainsi que dans le traitement des exacerbations. Ils peuvent être utilisés en traitement de courte durée dans le traitement de l'asthme aigu grave.

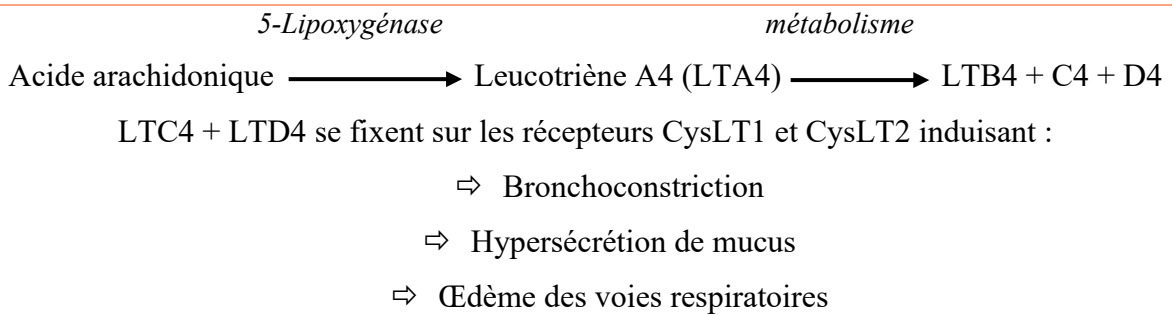
Molécules	Effets indésirables fréquents
Bétaméthasone	Désordre électrolytique
Dexaméthasone	Freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire
Méthylprednisolone	Agitation
Prednisolone	
Prednisone	

Tableau 8 : Principaux corticoïdes *per os* indiqués dans l'asthme et leurs effets indésirables

5. Autres médicaments antiasthmatiques

a. Anti-leucotriènes

Les anti-leucotriènes sont des antagonistes des leucotriènes agissant de la manière suivante :



Le Montelukast est un antagoniste sélectif des récepteurs CysLT commercialisé sous la SINGULAIR®.

b. Cromones

Les cromones agissent de manière locale et inhibent la dégranulation des mastocytes. Elles permettent un effet préventif de l'asthme allergique. L'utilisation de ce type de thérapie est très limitée, ne faisant pas partie des recommandations actuelles.

c. Anticorps monoclonal anti-IgE

Un seul anticorps anti-IgE indiqué dans l'asthme est actuellement commercialisé en France. L'Omalizumab (XOLAIR®) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre les IgE sériques. De ce fait, il permet une réduction du taux d'IgE circulante pouvant déclencher une réaction allergique. L'Omalizumab est indiqué dans le traitement de l'asthme sévère d'origine allergique chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans recevant déjà un traitement de l'asthme (46).

d. Autres anticorps utilisés dans le traitement de l'asthme

Il existe d'autres anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de l'asthme. D'une part, le Mepolizumab (NUCALA®) et le Benralizumab (FASENRA®) sont des anticorps monoclonaux humanisés qui ciblent respectivement l'IL-5 et le récepteur de l'IL-5. D'autre part, le Dupilumab (DUPIXENT®) est un anticorps monoclonal capable de se lier à la sous-unité α des récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. Ces anti-IL-5, anti-IL-5R et anti-IL-4 sont indiqués dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré de fortes doses de CSI associés aux LABA.

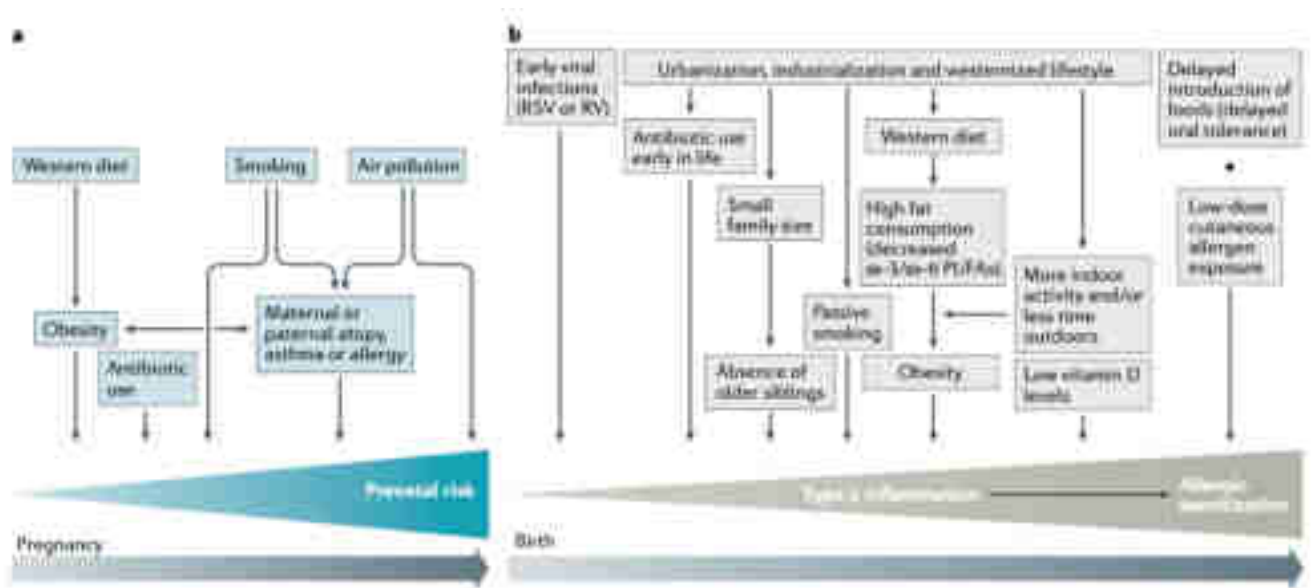
Ce type de traitements est prescrit après discussion collégiale et documentation de l'hyperéosinophilie.

PARTIE 2 : L'asthme dans l'hypothèse hygiéniste

I. Définition

L'hypothèse hygiéniste a émergé en 1989 grâce au docteur Strachan. C'est un concept selon lequel certains agents pathogènes auraient un effet favorable sur l'apparition de phénomènes allergiques ou de maladies auto-immunes. En effet, la fréquence d'apparition de rhinites allergiques est plus élevée chez les premiers enfants d'une fratrie par rapport aux plus jeunes. Il est stipulé que les plus jeunes enfants d'une fratrie sont plus exposés aux agents pathogènes que leurs aînés (47) ;

La fréquence des maladies allergiques et auto-immunes a considérablement augmenté ces dernières années notamment dans les pays industrialisés parallèlement à la diminution des maladies infectieuses. (47)(48).



Les allergies parentales présentent un facteur de risque important dans le développement des nouveau-nés. Des facteurs liés au mode de vie occidental (Figure 11a) peuvent contribuer à ce risque de manière directe ou indirecte. D'autre part les infections virales au début de la vie sont des facteurs de risque importants pour le développement de l'asthme (Figure 11b). De nombreux autres facteurs de risque ont en commun d'être associés à l'urbanisation, à l'industrialisation et à un mode de vie occidental. Il s'agit notamment de l'utilisation d'antibiotiques en début de vie, de l'exposition à la fumée de tabac expirée, d'un régime alimentaire occidental caractérisé par une forte consommation de graisses, d'un schéma réduit d'activités intérieures et extérieures et de faibles taux de vitamine D (49).

II. Exposome

Le terme « exposome » a été introduit en 2005 par le Docteur Christopher Wild. Il correspond à l'ensemble des expositions internes et externes auxquelles un individu est soumis depuis la période prénatale et tout au long de sa vie à travers l'alimentation, l'air respiré, les rayonnements, les comportements ou l'environnement socioéconomique (50)(51).

L'exposome externe peut être classé en deux catégories : d'une part l'exposition générale (climat, biodiversité, facteurs socio-économiques) et d'autre part l'exposition spécifique à chaque individu (allergènes, tabac, microbes, alimentation). Nous étudierons dans cette partie principalement l'impact de l'environnement, de la géographie et du niveau socio-économique sur l'apparition d'asthme allergique (52). L'exposome interne sera abordé dans la Partie III traitant sur le microbiote.

1. Environnement

a. Mouvements migratoires

L'impact de l'environnement sur l'apparition d'allergies a notamment pu être mis en évidence lors d'une étude de mouvements migratoires des populations. En effet, on n'observe pas de différence entre les descendants des migrants et la population du pays d'accueil dans le développement d'asthme allergique (53). Cette adaptation à l'environnement laisse donc peu de place aux prédispositions génétiques dans l'apparition d'asthme allergique.

Cependant, l'adaptation des migrants à la population d'accueil est observée uniquement lorsque la migration est effectuée avant l'âge de 5 ans. Des études de population confirment l'hypothèse selon laquelle les facteurs environnementaux du début de la vie influencent le risque d'apparition d'asthme à l'âge adulte (53).

b. Milieu de vie

L'environnement de vie quotidienne influence le développement d'asthme dans les populations de jeunes enfants. En effet, les enfants qui grandissent en milieu rural sont plus exposés aux différents pathogènes tels que les bactéries, les virus ou encore les champignons.

Les études transversales PARSIFAL et GABRIELA ont comparé la prévalence de l'asthme ainsi que les expositions microbiennes chez des enfants vivant en milieu fermier par rapport à un groupe de référence (54).

Dans l'étude PARSIFAL, la prévalence de l'asthme est deux fois plus importante dans le groupe de référence par rapport au groupe vivant en milieu rural (Figure 12). Concernant l'étude GABRIELA, la prévalence de l'asthme est également plus importante dans le groupe de référence (Figure 12). Par ces deux études, il est clairement établi que les enfants grandissant en milieu fermier et donc ayant une plus grande exposition aux microorganismes développent moins d'asthme en grandissant.

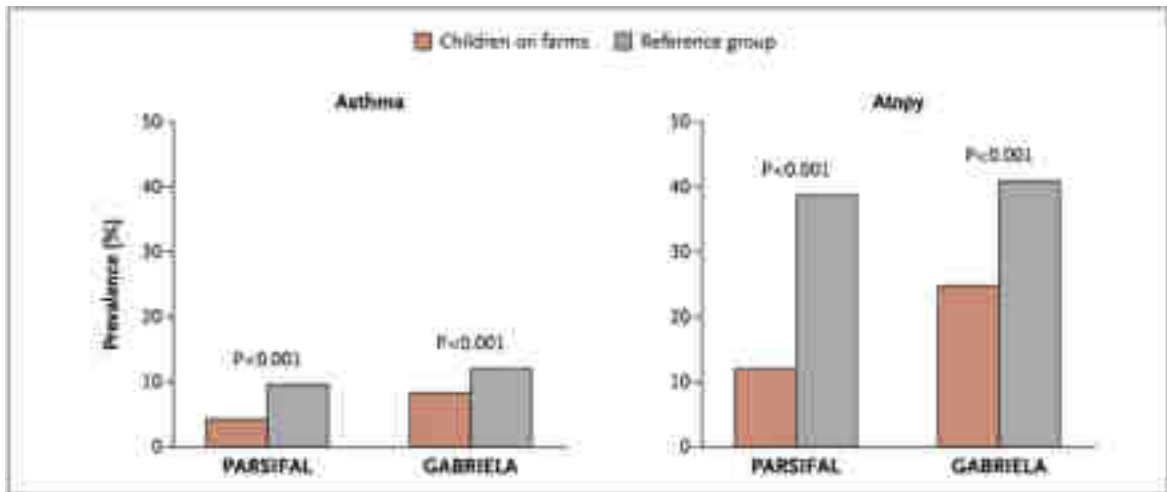


Figure 12 : Prevalence of Asthma and Atopy among Children Living on Farms as Compared with Reference Groups

Des analyses microbiologiques des chambres d'enfants ainsi que de leur literie ont été réalisées. Dans l'étude GABRIELA, l'exploitation des résultats bactériologiques et mycologiques met en évidence une exposition plus élevée aux différents microorganismes dans le groupe d'enfants fermiers par rapport au groupe de référence (Figure 13).

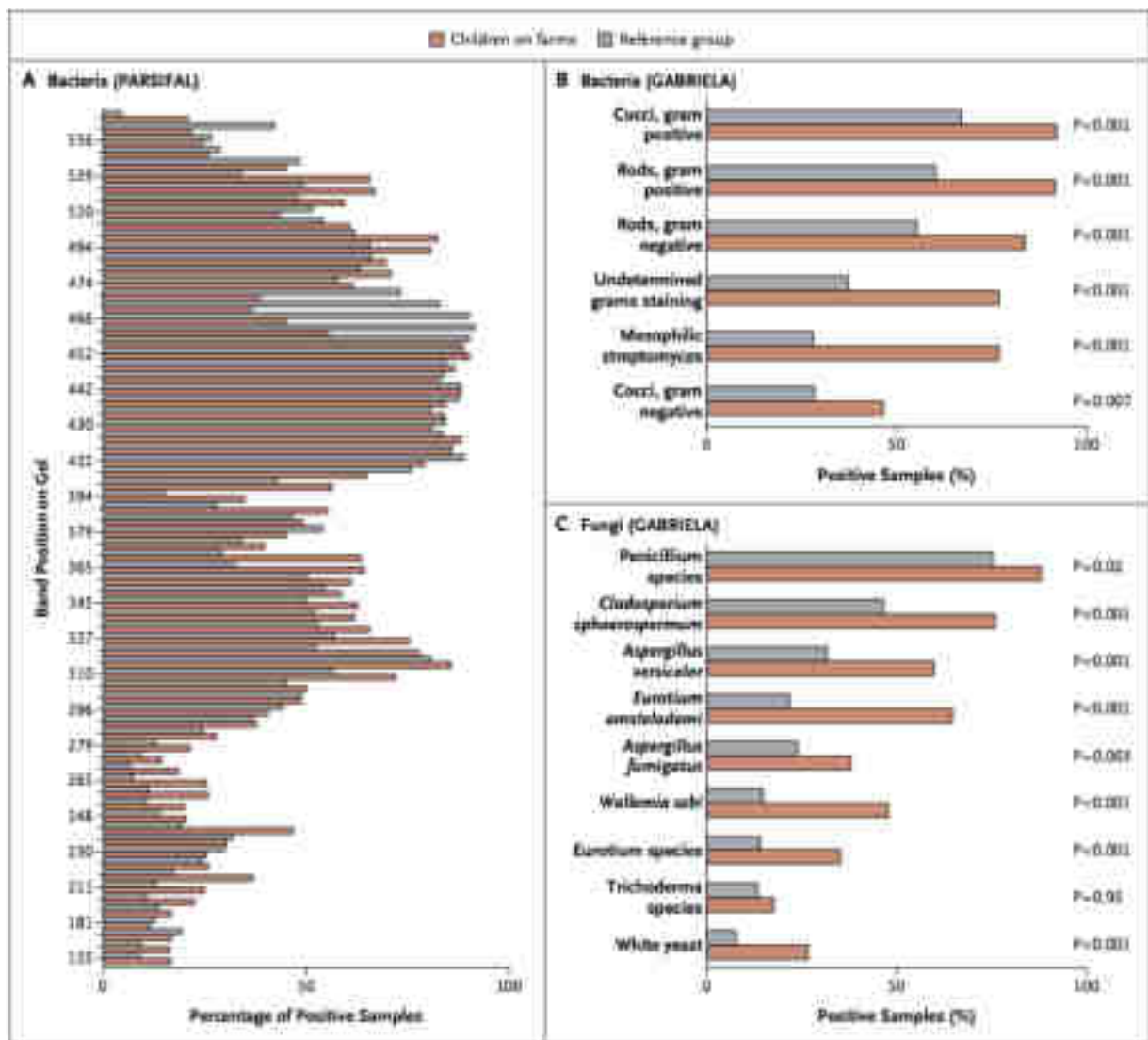


Figure 13 : Detection of Environmental Microorganisms in Dust Samples in the PARSIFAL Study and GABRIELA.

Actuellement, le rôle de l'environnement dans la survenue de maladies allergiques est mal établi, cependant celui de certains gènes est très clair. En effet, le gène codant pour l'IL-10 et celui codant pour le TGF- β sont impliqués dans le développement d'allergies. Un polymorphisme de ces gènes a été identifié chez des patients présentant des maladies atopiques, ce qui pourrait avoir un effet protecteur sur l'apparition d'allergies (48).

c. Alimentation

L'alimentation est souvent influencée par le milieu de vie et les habitudes alimentaires ont une place importante dans l'hypothèse hygiéniste. Schaub B *et al.* ont étudié l'impact de l'exposition de quarante-quatre femmes enceintes à la ferme sur l'activation des cellules T régulatrices dans le sang de cordon ombilical. Ils ont observé que la consommation de lait de vache cru entraînait une déméthylation de l'ADN au niveau du locus codant pour le gène FOXP3 qui est associée à une expression plus élevée du gène et à une activation des cellules T régulatrices (55).

Les résultats de leurs travaux permettent de conclure que les expositions maternelles au milieu fermier et donc à une alimentation spécifique augmentent le nombre de cellules Treg et diminuent la sécrétion de cytokines de type Th2.

d. Pollution

Les personnes souffrant d'allergies telles que l'asthme sont plus sensibles et donc plus vulnérables vis-à-vis de la pollution atmosphérique. En effet, la pollution aggrave les symptômes liés à l'asthme mais entraîne également une aggravation des épisodes de crises.

L'industrialisation et l'urbanisation des populations ont entraîné une augmentation des particules polluantes dans l'air, notamment du dioxyde de carbone (CO₂), du dioxyde d'azote (NO₂) ou encore du méthane (CH₄) (52). De plus, ces changements environnementaux induisent la dissémination aérienne des différents allergènes tels que les pollens ou les acariens pouvant entraîner l'apparition d'allergies de type respiratoire dans les pays développés (52). Leur potentiel allergisant peut être majoré par les polluants atmosphériques, notamment grâce à leur capacité de modification des propriétés physico-chimiques à la surface des pollens (52).

Dans les zones urbaines, les particules émises dans l'air par les automobiles entraînent près de quatre millions des cas d'asthme infantile par an (56). Les automobiles émettent des composés polluant l'air atmosphérique, notamment le dioxyde d'azote. Près de 80% du NO₂ présent dans l'air ambiant résulte du trafic routier. Le dioxyde d'azote provoquerait des lésions oxydatives dans les voies respiratoires étant à l'origine d'une inflammation et d'un remodelage des cellules bronchiques. Ces lésions pourraient être, chez des individus prédisposés génétiquement, à l'origine du développement de l'asthme (57). D'après les études publiées dans *The Lancet*, le dioxyde d'azote serait à l'origine de 4 millions de nouveaux cas d'asthme infantile chaque année. L'incidence de l'asthme imputable au NO₂ représente donc 13% de l'incidence globale de l'asthme infantile (Tableau 9) (57).

C'est en Asie Pacifique et en Amérique du Nord, dans les foyers à hauts revenus que l'on retrouve la plus grande incidence d'asthme. Il y a respectivement dans les deux régions 300 et 310 nouveaux cas d'asthme par an pour 100 000 enfants imputables au NO₂. C'est également dans ces deux régions que l'asthme induit par le NO₂ représente le plus grand pourcentage de l'incidence totale de l'asthme infantile. La région qui possède la plus faible incidence d'asthme infantile est l'Afrique subsaharienne orientale. En effet, on retrouve 76 nouveaux cas d'asthme infantile par an lié NO₂ pour 100 000 enfants. En revanche, c'est l'Océanie qui possède la plus faible incidence d'asthme pédiatrique. Les nouveaux cas d'asthme liés à la pollution par le NO₂ représentent en Océanie seulement 3,1% de l'incidence totale de l'asthme (Tableau 9).

	New asthma cases due to NO ₂ exposure per year, thousands (95% UI)	New asthma cases due to NO ₂ exposure per year, per 100 000 children (95% UI)	New asthma cases due to NO ₂ exposure per year, % of total incidence (95% UI)
High income			
Australasia	12 (5-15)	170 (77-230)	8.7% (3.8-11)
High-income Asia Pacific	97 (46-120)	300 (140-370)	25% (12-32)
High-income North America	270 (120-340)	310 (140-400)	19% (8.5-24)
Southern Latin America	56 (26-72)	290 (130-370)	18% (8.4-23)
Western Europe	150 (70-200)	190 (85-240)	17% (7.8-22)
Latin America and Caribbean			
Andean Latin America	73 (33-94)	340 (150-440)	15% (6.7-19)
Caribbean	39 (17-51)	280 (120-360)	10% (4.4-13)
Central Latin America	240 (110-310)	260 (120-330)	15% (6.7-19)
Tropical Latin America	150 (66-190)	230 (100-290)	13% (5.8-17)
Sub-Saharan Africa			
Central sub-Saharan Africa	61 (27-79)	110 (47-140)	5.1% (2.3-6.7)
Eastern sub-Saharan Africa	150 (63-190)	76 (33-100)	4.4% (1.9-5.9)
Southern sub-Saharan Africa	46 (20-60)	160 (69-200)	8.6% (3.8-11)
Western sub-Saharan Africa	210 (92-280)	110 (49-150)	7.6% (3.3-9.9)
North Africa and Middle East	570 (260-730)	770 (120-350)	17% (7.6-21)
South Asia	520 (230-680)	82 (37-110)	14% (6.3-18)
Southeast Asia, east Asia, and Oceania			
East Asia	800 (370-1000)	260 (120-340)	19% (8.4-25)
Oceania	31 (1.4-4.1)	82 (36-110)	3.1% (1.4-4.1)
Southeast Asia	440 (200-570)	200 (89-260)	9.4% (4.2-12)
Central Europe, eastern Europe, and central Asia			
Central Asia	46 (21-60)	160 (70-200)	16% (7.0-20)
Central Europe	29 (13-38)	130 (60-170)	14% (6.1-18)
Eastern Europe	68 (31-88)	180 (80-230)	17% (7.6-21)
Global	4000 (1800-5200)	170 (77-220)	13% (5.8-16)

95% uncertainty intervals (UI) reflect uncertainties in the relative risk estimates of childhood asthma incidence attributable to traffic-related NO₂ pollution. Countries are grouped into regions according to the Institute for Health Metrics and Evaluation specification (appendix). Numbers are rounded to two significant figures.

Tableau 9 : Annual number and percentage of new asthma cases attributable to ambient NO₂ exposure for children aged 1-18 years

D'après les données publiées par *The Lancet*, nous pouvons clairement mettre en évidence un lien entre l'exposition des enfants au NO₂ et l'apparition d'asthme. En effet, plus les zones géographiques sont soumises à une grande pollution automobile, plus l'incidence de l'asthme augmente.

Dans les années 1990, des revues supposaient que l'exposition à la pollution atmosphérique pourrait avoir un effet protecteur sur l'apparition de l'asthme chez les enfants (58)(59). Cependant, selon les données plus récentes, nous ne pouvons pas mettre en lien l'exposition à la pollution et l'hypothèse hygiéniste dans le cas de l'asthme allergique.

2. Géographie

La distribution géographique des maladies allergiques et auto-immunes suit un gradient Nord/Sud en Europe (Figure 14). Les pays du Nord développent plus de maladies auto-immunes et allergiques par rapport aux pays du Sud (48). De manière générale ce gradient Nord/Sud est transposable au monde entier car les pays du Nord sont plus développés que ceux du Sud.

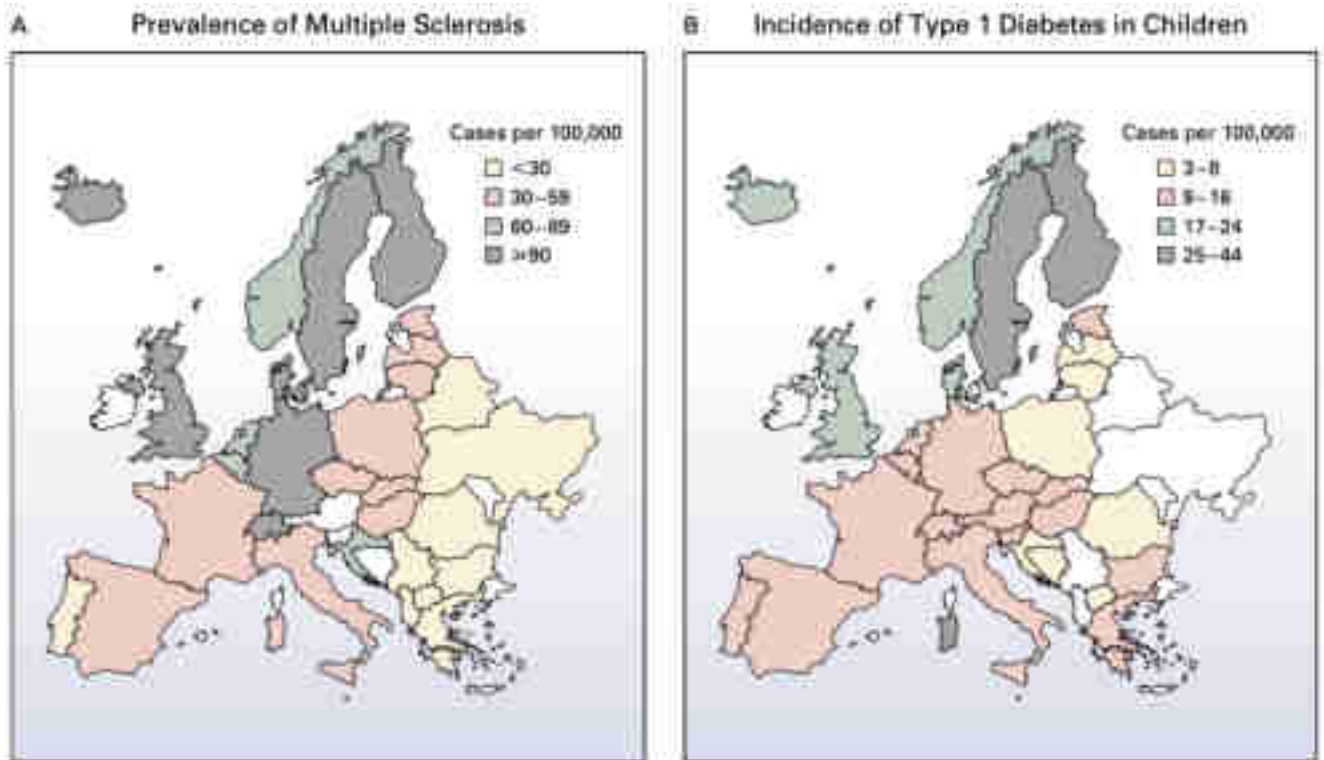


Figure 14 : Le gradient Nord-Sud de la prévalence de la sclérose en plaques (A) et de l'incidence du diabète de type 1 (B) en Europe (48)

De plus, la hausse de températures ainsi qu'un niveau socio-économique bas sont des critères favorables au développement de diverses infections. En effet, dans les pays sous-développés un contrôle moins strict des eaux et des aliments est réalisé. Des températures élevées permettent la prolifération des germes et de ce fait, le nombre de contaminations microbiennes augmente. L'exposition microbienne des habitants du Sud serait à l'origine d'une diminution d'apparition de l'asthme à l'âge adulte.

Les habitants des pays du Nord ont accès à un système de santé plus efficace. Ce sont également ces zones géographiques qui possèdent un large panel de thérapeutiques pour prendre en charge les différentes pathologies. En revanche, la diminution des maladies infectieuses dans ces pays pourrait notamment être due à l'utilisation massive d'antibiotiques et de vaccins (48).

3. Socio-économie

Les facteurs socio-économiques influencent la qualité de vie des personnes et le niveau socio-économique suit également le gradient géographique Nord/Sud. En effet, les pays du Nord, appelés pays industrialisés, possèdent un niveau socio-économique haut. En revanche, les pays du Sud possèdent en général un niveau socio-économique plus bas qui est associé à des conditions sanitaires favorables au développement de maladies infectieuses.

Le produit intérieur brut (PIB) d'un pays est un indicateur économique permettant de mesurer la production de richesse d'un pays (60). Il y a une corrélation positive entre le PIB et l'incidence de l'asthme (Figure 15). En effet, l'apparition de l'allergie augmente avec le PIB ce qui nous laisse penser que les pays à faibles revenus sont plus exposés aux maladies infectieuses et donc développent moins d'allergies.

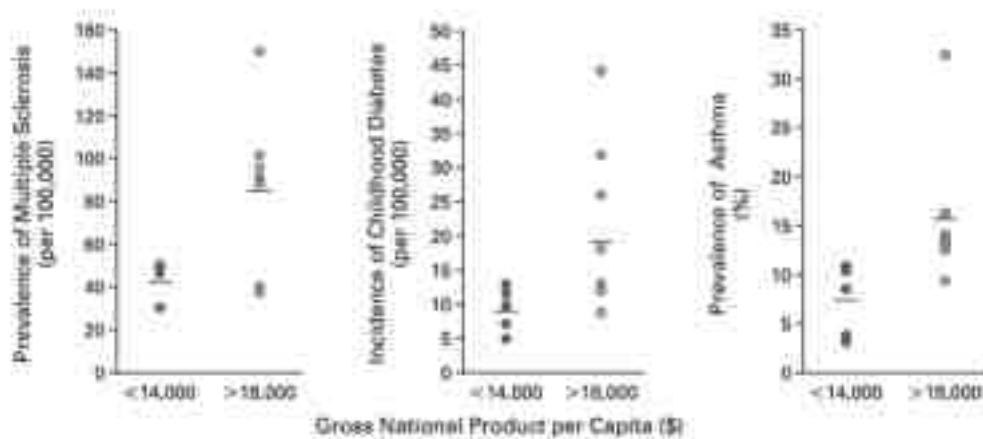


Figure 15 : Fréquence de la SEP, du DTI et de l'asthme dans 12 pays européens en fonction de leur PIB (48)

Un autre critère socio-économique est la qualité des systèmes de santé. L'accès aux soins dans les pays développés est plus simple ; c'est pourquoi les traitements par antibiotiques sont également plus accessibles.

L'utilisation d'antibiotiques dans la première année de vie augmente le risque d'asthme chez les enfants ayant des prédispositions génétiques (48). Les antibiotiques permettent de diminuer les maladies infectieuses mais ils peuvent également modifier la flore intestinale. En effet, la composition de la flore digestive va être différente chez des personnes qui développeront des maladies allergiques par rapport aux personnes saines (48).

III. Microbiote

Le microbiote est l'ensemble des microorganismes dans un environnement défini avec lequel ces derniers interagissent. On retrouve notamment le microbiote de la peau, de la bouche, des voies aériennes ou encore celui du vagin. Dans le cadre de l'hypothèse hygiéniste, nous allons uniquement nous intéresser au microbiote intestinal et au microbiote pulmonaire.

1. Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal ou flore intestinale est l'ensemble des microorganismes qui sont abrités par le tube digestif. Ce microbiote est composé d'environ 10^{13} microorganismes qui sont représentés majoritairement par des bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes (61).

Malgré une grande variation inter-individuelle dans la composition du microbiote intestinal, des caractéristiques communes à un microbiote intestinal « normal » ont pu être identifiées (62). Durant la petite enfance, le microbiote intestinal est très peu diversifié avec notamment la prédominance du genre *Bifidobacterium* issu du lait maternel (63). Lors du développement, le microbiote intestinal s'enrichit et se complexifie progressivement jusqu'à atteindre une composition semblable à celle d'un adulte à l'âge de trois ans (62).

A l'origine, l'hypothèse hygiéniste suggérait que l'exposition à différents microorganismes pathogènes durant la petite enfance aurait un effet protecteur contre l'apparition de certaines pathologies, notamment l'asthme. Plus tard, les microorganismes non pathogènes, tels que les commensaux et les symbiotes ont été inclus dans l'hypothèse hygiéniste (64).

L'étude CHILD (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development) a comparé le microbiote intestinal de 319 nourrissons. Les nourrissons à risque d'asthme présentaient une diminution de certaines bactéries (*Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* et *Rothia*) durant les cent premiers jours de vie (65).

Le microbiote intestinal des nourrissons a ensuite été étudié par inoculation de souris avec des matières fécales de nourrissons atopiques ou asthmatiques. Une population de souris a bénéficié d'une supplémentation bactérienne en *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* et *Rothia*, l'autre non. Les souris n'ayant pas reçu de supplémentation bactérienne ont présenté une augmentation de l'inflammation des voies respiratoires après sensibilisation et provocation antigénique. En revanche, les souris supplémentées en bactéries n'ont pas eu de réaction inflammatoire au niveau des voies respiratoires (65).

L'étude CHILD met en évidence le rôle causal du microbiote dans le développement de l'asthme.

Le microbiote intestinal est impliqué dans le maintien de la santé humaine à travers différentes fonctions notamment digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques. Les microorganismes du microbiote intestinal possèdent des enzymes permettant de digérer des molécules telles que l'amidon, la cellulose ou encore certains polysaccharides indigestes par les cellules humaines. Ils participent également à la synthèse d'acides aminés essentiels tels que la valine, la leucine et l'isoleucine (66).

La composition du microbiote intestinal aurait un impact sur le développement et l'homéostasie du système immunitaire. Une altération qualitative et quantitative, ou dysbiose, peut être observée lors de maladies allergiques telles que l'asthme ou encore dans certaines maladies auto-immunes. La composition du microbiote intestinal peut être influencée par différents facteurs notamment le régime alimentaire, le type d'accouchement, les potentielles infections ou encore l'exposition aux antibiotiques (Figure 16).

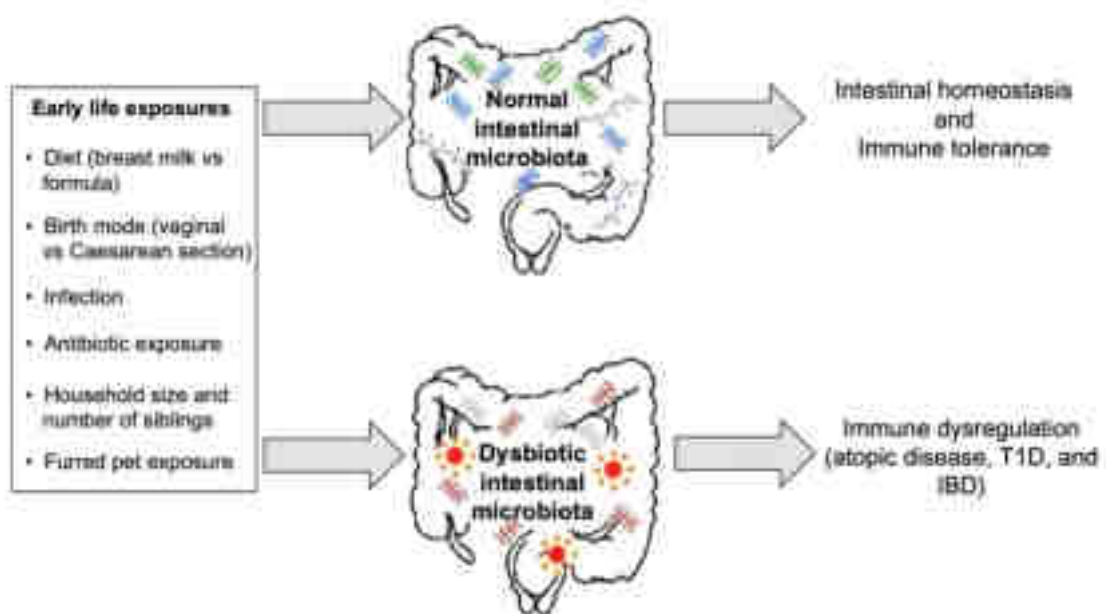


Figure 16 : Influence des expositions infantiles sur la composition du microbiote intestinal et ses conséquences (67)

Abrahamsson *et al.* ont mené une étude comparative permettant d'évaluer la composition du microbiote intestinal dans les premières années de vie de 47 nourrissons, suivis jusqu'à l'âge de 7 ans (68). L'objectif de cette étude était d'évaluer la diversité microbienne et de caractériser les bactéries dominantes dans les selles pendant la première année de vie en relation avec la prévalence de différentes maladies allergiques à l'âge de 7 ans (asthme, rhino-conjonctivite allergique, eczéma). Des analyses de selles par pyroséquençage ont été faites à 1 semaine, 1 mois, et 12 mois de vie chez les 47 nourrissons puis des analyses de réactivité au test cutané à l'âge de sept ans ont été réalisées.

A 1 semaine de vie, il a été observé que les enfants asthmatiques avaient une plus faible diversité du microbiote intestinal en comparaison aux enfants non-asthmatiques ($p=0,04$). Cette observation a été confirmée à 1 mois de vie ($p=0,003$). Cette étude a permis de démontrer une corrélation significative entre une faible diversité du microbiote intestinal et l'apparition d'asthme allergique dans le premier mois de vie.

Des modèles murins appuient l'hypothèse de l'influence de la diversité du microbiote sur le développement de maladies allergiques. Forsythe, Inman et Bienenstock ont mené une étude sur un modèle murin d'asthme induit par l'ovalbumine (OVA) (69). Les souris immunodéficientes (BALB/c) et TLR-9 déficientes furent traitées par gavage de probiotiques. Cette étude révèle que la supplémentation en *Lactobacillus reuteri* vivant réduit les taux d' $TNF\alpha$, IL-5 et IL-13 retrouvés dans le lavage bronchoalvéolaire (LBA). Le traitement par *L. reuteri* diminue également l'influx d'éosinophiles dans les voies respiratoires ainsi que l'hyperréactivité bronchique chez les souris.

Les souris sensibilisées par OVA et traitées par *L. reuteri* présentent un nombre (Figure 17A) et un pourcentage de cellules totales (Figure 17B) dans le LBA inférieur aux trois autres types de souris non traitées par *L. reuteri* vivant :

- Souris sensibilisées par OVA et traitées par du bouillon (OVA+Broth)
- Souris traitées par *L. reuteri* traité par chauffage (HK) ou irradiation (IR).

De plus, on observe que le nombre d'éosinophiles est diminué chez les souris sensibilisées par OVA et traitées par *L. reuteri* par rapport aux souris non exposées à *L. reuteri* (Figure 17C). La présence de ce lactobacille atténue les symptômes de la maladie allergique, c'est pourquoi le traitement par *L. reuteri* pourrait représenter une thérapeutique potentielle dans la prise en charge des allergies.

En revanche, l'effet protecteur induit par les lactobacilles n'est pas observé après traitement par *L. reuteri* non-vivant ni par une autre espèce, *L. salivarius*. En effet, on observe que les taux d'éosinophiles ne diffèrent pas de manière significative entre les souris sensibilisées par OVA et les souris traitées par *L. salivarius* (Figure 17D).

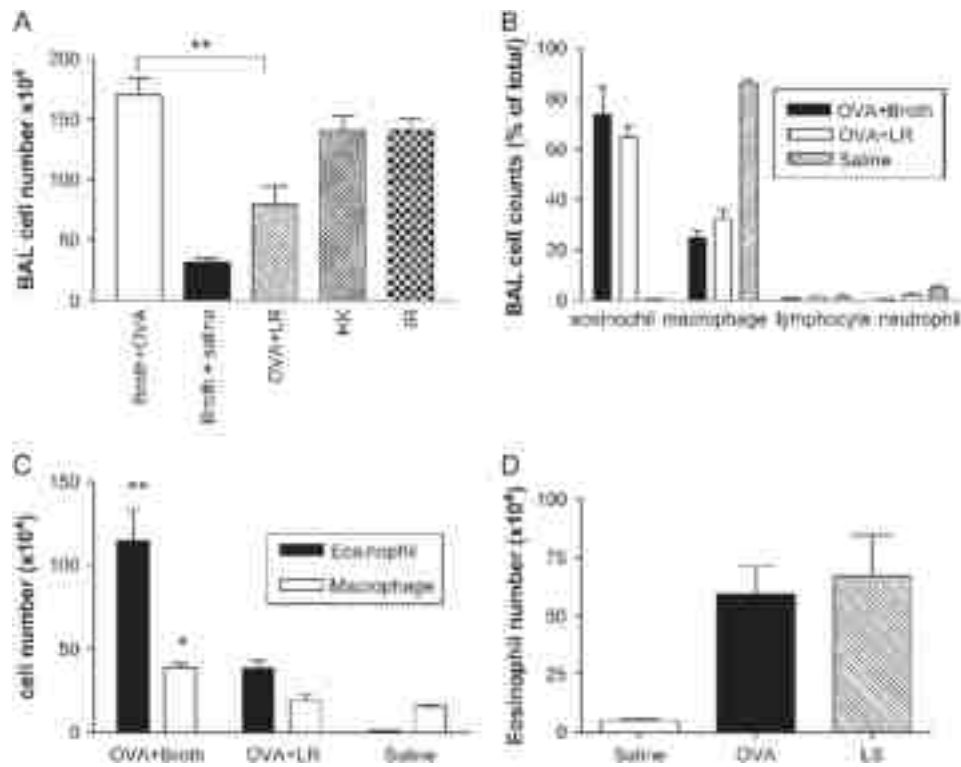


Figure 17 : Effect of oral treatment with live (LR), heat-killed (HK), and γ -irradiated (IR) *L. reuteri* on total and differential cell counts

En parallèle, l'utilisation de prébiotiques oligosaccharidiques chez les enfants dans les six premiers mois de vie est associée à une diminution des manifestations allergiques jusqu'à l'âge de deux ans (67)(70). Une étude randomisée en double aveugle, compare un groupe d'enfants traités par prébiotiques oligosaccharidiques à un groupe d'enfants traités par placebo dans les six premiers mois de vie. Le suivi de ces deux groupes d'enfants a permis de mettre en évidence une diminution de l'incidence des manifestations allergiques dans le groupe traité par prébiotiques (70).

a. Influence du microbiote intestinal sur le système immunitaire

◇ Lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (LTreg) permettent le maintien de la tolérance, de ce fait ils limitent le développement de maladies allergiques telles que l'asthme.

Chez la souris, le blocage de l'induction périphérique des LTreg est à l'origine d'une inflammation de type Th2 (62). Le pool de LTreg murin est régulé par les acides gras à chaîne courte (AGCC) qui sont produits dans le microbiote intestinal par fermentation bactérienne de fibres alimentaires non digests (71). Un régime riche en fibres alimentaires non digests permet d'augmenter la production d'AGCC qui seront capables de réguler le pool de LTreg et donc de diminuer l'inflammation de type Th2 chez les souris (62).

Le microbiote intestinal murin est capable de moduler le pool de LTreg, il est donc directement impliqué dans les mécanismes d'allergie chez la souris (62).

Néanmoins, malgré des données solides chez la souris, la modulation du pool de LTreg par le microbiote intestinal n'a pu être prouvée à l'heure actuelle.

◇ **Les cellules natural killer (NK)**

Les cellules natural killer (NK) appartiennent à l'immunité innée mais permettent également de faire le lien avec l'immunité adaptative. Les cellules NK sont impliquées dans les défenses antivirales et antitumorales grâce à leurs deux fonctions effectrices principales : la cytotoxicité et la production de cytokines (72). Ces cellules sont capables de libérer massivement des cytokines qui seront, selon le contexte, à prédominance Th1 ou Th2. Le dysfonctionnement des cellules NK serait impliqué dans certains troubles inflammatoires (62).

Des travaux réalisés sur des modèles murins ont permis d'étudier l'impact du microbiote intestinal sur les cellules NK. Olszak *et al.* ont observé une accumulation des cellules NK dans les tissus intestinaux et pulmonaires chez les souris dépourvues en microbiote intestinal qui serait à l'origine d'une inflammation locale accrue (73). De plus, la réintroduction du microbiote intestinal en période néonatale, a permis de limiter ce phénomène inflammatoire. Il existerait donc une fenêtre critique lors du développement du système immunitaire (62).

Les modèles murins ont permis d'étudier l'impact du microbiote sur le développement du système immunitaire et son potentiel rôle dans l'asthme. Cependant, aucune donnée chez l'Homme n'a permis de confirmer cette hypothèse.

b. Influence du type d'accouchement sur la diversité du microbiote intestinal

La colonisation microbienne du tractus gastro-intestinal des nouveau-nés est importante pour le développement post-natal de leur système immunitaire.

Jakobsson H., Abrahamsson T. *et al.* ont comparé la composition du microbiote intestinal chez des nourrissons nés par voie basse par rapport aux nourrissons nés par césarienne. Ils ont étudié l'impact du type d'accouchement sur le développement du microbiote intestinal chez 24 nourrissons (74).

Les enfants nés par césarienne présentaient une diversité du microbiote intestinal inférieure aux enfants nés par voie basse. Cette étude montre également qu'une partie au moins du microbiote de la mère est transmise au nouveau-né lors de l'accouchement.

Chez les enfants nés par voie basse, on retrouve, vingt-quatre heures *post-partum*, un microbiote similaire au microbiote vaginal de la mère. En revanche, le microbiote des enfants nés par césarienne ressemble au microbiote cutané de la mère (74).

Les questions autour de la transmission mère-enfant ne sont pas tout à fait élucidées. Cependant, on observe bien une différence entre les enfants nés par voie basse et ceux par césarienne. Cette étude a permis de démontrer qu'une plus faible colonisation du microbiote intestinal observée chez des nourrissons nés par césarienne était associée à une prévalence plus élevée de maladies allergiques.

c. Influence du lait maternel sur la diversité du microbiote intestinal

Le lait maternel est composé principalement de lactose, de lipides et d'une fraction non négligeable d'oligosaccharides. Ces oligosaccharides issus du lait maternel sont faiblement digérés par les nouveau-nés et sont principalement consommés par les bactéries du microbiote intestinal (63). Pendant la période néo-natale, les oligosaccharides issus du lait maternel sont impliqués dans des mécanismes de protection contre les agents exogènes mais ils participent également au développement intestinal des nourrissons.

Les oligosaccharides issus du lait maternel pourraient agir comme des prébiotiques chez les nouveau-nés (63). Par définition, les prébiotiques influencent la composition du microbiote intestinal et permettent la multiplication de certaines bactéries. C'est notamment le genre *Bifidobacterium* qui prédomine dans le microbiote intestinal des nourrissons. En effet, des analyses *in vitro* ont montré que plusieurs espèces de bifidobactéries peuvent se développer à partir des oligosaccharides issus du lait maternel. C'est principalement l'espèce *Bifidobacterium infantis* qui métabolise les oligosaccharides (63).

L'étude de Arslanoglu S. *et al.* réalisée chez des nourrissons nés à terme a montré l'impact bénéfique de l'alimentation par prébiotiques oligosaccharidique sur le développement de maladies allergiques (70). Nous pouvons donc supposer que les nouveau-nés allaités pourraient bénéficier d'un effet protecteur contre les maladies allergiques notamment grâce aux oligosaccharides présents dans le lait maternel.

d. Influence des médicaments sur la diversité du microbiote intestinal

Parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'asthme, nous observons une augmentation considérable des prescriptions d'antibiotiques depuis près d'un demi-siècle (48). L'étude ALSPAC, réalisée à la fin des années 1990, évalue l'impact de l'antibiothérapie dans les deux premières années de vie sur le développement de maladies allergiques à l'âge de 7,5 ans soit 91 mois (75).

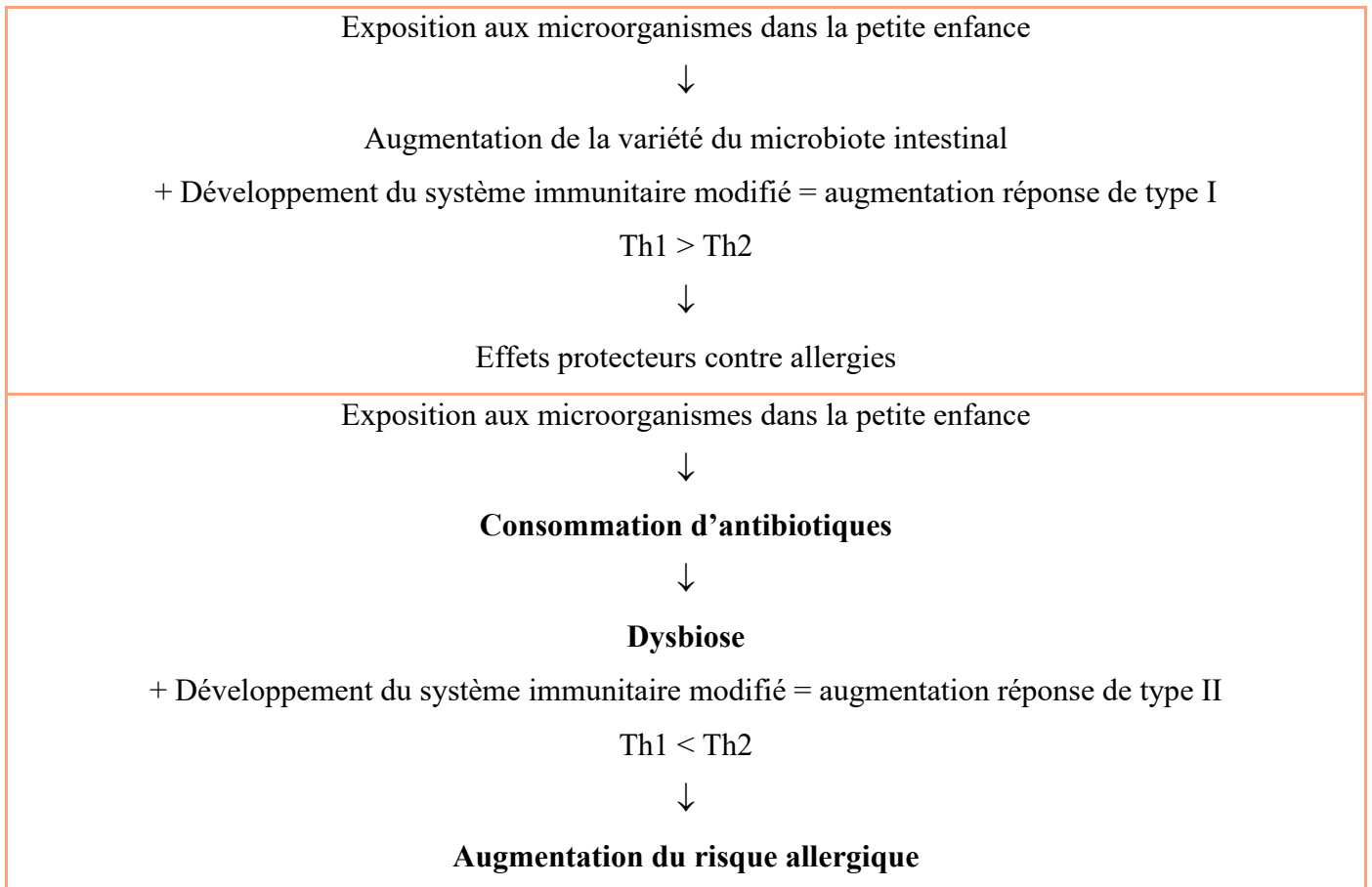
Les traitements antibiotiques entraînent des perturbations du microbiote intestinal. Leur utilisation durant l'enfance pourrait être à l'origine d'un phénotype allergique se manifestant notamment par de l'asthme allergique (75).

L'étude ALSPAC a été fondée sur trois variables d'exposition : l'utilisation d'antibiotiques entre 0 et 24 mois, le nombre total d'utilisation d'antibiotiques entre 0 et 24 mois et enfin le moment de la prise des antibiotiques (0-6 mois, 6-15 mois, 15-24 mois ou association de chacune de ces périodes).

Hoskin-Parr *et al.* ont démontré une forte association dose-dépendante entre la prise d'antibiotiques durant la petite enfance et l'apparition d'asthme à 91 mois (75). Cependant différents biais peuvent apparaître dans cette étude. D'abord, il existe un risque de causalité inverse car des enfants ont pu être traités par antibiotiques notamment en raison de symptômes liés à l'asthme. En effet, les résultats de l'étude ne comprennent ni les indications des prises d'antibiotiques ni leur classe. Pour pallier ce biais, les enfants présentant une respiration sifflante dans la petite enfance ont été exclus de l'étude. Ensuite, un biais de déclaration a été mis en évidence avec une plus forte prévalence de mères asthmatiques déclarant des symptômes d'asthme chez leurs enfants par rapport aux mères non-asthmatiques.

Plus récemment, une étude de cohorte rétrospective *Early life antibiotic use and risk of asthma and eczema* a permis d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie dans la jeune enfance sur le développement de l'asthme et de l'eczéma. L'étude a été faite sur deux groupes de jumeaux discordants (des jumeaux qui diffèrent en poids et en taille) âgés de 0 à 12 ans (76). Cette étude a permis de mettre en évidence une corrélation positive significative entre l'exposition aux antibiotiques dans la petite enfance et le risque de survenue d'asthme. Ce risque est augmenté en cas d'antibiothérapies indiquées dans les infections respiratoires mais ne l'est pas en cas de prise d'antibiotiques dans les infections classiques cutanées, urinaires etc. Contrairement à l'étude ALSPAC, les indications des différentes antibiothérapies ont ici été prises en compte.

Les antibiotiques peuvent perturber le microbiote intestinal et entraîner une déviation du système immunitaire de type Th1 vers Th2. De ce fait, l'augmentation de la réponse Th2 est à l'origine d'un risque plus élevé d'asthme (76).



L'étude *Early life antibiotic use and risk of asthma and eczema* a été réalisée sur des jumeaux, de ce fait, elle permet d'exclure les biais liés aux facteurs environnementaux ou génétiques.

En plus des antibiotiques, les antiulcéreux pourraient jouer un rôle considérable dans la diversité du microbiote intestinal. C'est notamment le cas des inhibiteurs de pompe à protons (IPP) qui diminuent l'acidité gastrique. Une étude sur 70 paires de jumeaux monozygotes décrit un impact significatif des IPP sur la composition du microbiote intestinal (77).

Les IPP seraient à l'origine d'une déviation du système immunitaire vers la voie Th2. En effet, la prise d'IPP à l'âge de vingt ans double le risque de recourir plus tard à des médicaments antiallergiques. Ce risque est multiplié par cinq après soixante ans (78).

Une administration quotidienne d'ésoméprazole 20mg durant quatre semaines favorise le développement de Streptocoques, réduit l'abondance de Lactobacilles et affecte le rapport entre les Firmicutes et les Bacteroidetes. L'utilisation d'IPP modifie considérablement la composition du microbiote intestinal et augmente le risque d'infection par *Clostridium difficile*, en particulier lors d'une utilisation à long terme (79). La colonisation par *C. difficile* à l'âge d'un mois est un facteur de risque pour les allergies, notamment l'asthme (49).

2. Le microbiote respiratoire

Le microbiote respiratoire résulte d'une part de l'inhalation de microorganismes présents dans l'air ambiant ainsi que de leur dispersion depuis la muqueuse oro-pharyngée. L'aspiration du liquide gastrique, ou micro-aspiration, notamment majorée lors de reflux gastro-intestinaux représente également une porte d'entrée des bactéries intestinales dans les poumons (80)(81).

D'autre part, le microbiote respiratoire est modulé par l'élimination des microorganismes notamment à travers des mécanismes comme la toux, les défenses immunitaires locales ainsi que la clairance muco-ciliaire. L'impact environnemental est donc important sur la colonisation des poumons (81).

Malgré les techniques de séquençage de nouvelle génération, l'étude du microbiote pulmonaire reste complexe notamment en raison de difficultés d'échantillonnage. Les échantillons peuvent être obtenus par aspiration oropharyngée, écouvillonnage pharyngé, examen cytbactériologique des crachats, lavage broncho-alvéolaire ou encore par bronchoscopie. Ces techniques, parfois invasives, sont à l'origine d'échantillons souvent contaminés par les microorganismes d'autres sites anatomiques adjacents (62)(82).

Il existe une forte diversité dans la composition bactérienne, virale et fongique du microbiote pulmonaire. Contrairement aux cultures sur des prélèvements pulmonaires habituels, la majorité des bactéries composant le microbiote pulmonaire est anaérobie. Le poumon étant l'organe permettant les échanges gazeux, c'est naturellement que les prélèvements microbiologiques sont ensemencés en milieu aérobie (81). Ceci pourrait donc expliquer la méconnaissance du microbiote pulmonaire et plus précisément des bactéries anaérobies le composant.

a. Le microbiote pulmonaire chez le sujet sain

Au premier jour de vie, les taxons dominants dans le microbiote pulmonaire sont les Firmicutes et les Proteobacteria. On y retrouve également la présence d'Actinobacteria, de Bacteroidetes, de Tenericutes, de Fusobacteria, de Cyanobacteria et de Verrucomicrobia (81)(83).

La composition du microbiote pulmonaire évolue au cours de la vie, c'est pourquoi chez l'adulte sain on retrouve principalement trois phyla (Ph) bactériens (81)(82) :

- Les Bacteroidetes représentant environ 50% de la diversité bactérienne totale
- Les Firmicutes représentant environ 30% de la diversité bactérienne totale
- Les Proteobacteria représentant environ 10% de la diversité bactérienne totale
- Également quelques Actinobacteria, Fusobacteria et Cyanobacteria.

Le microbiote pulmonaire abrite principalement les genres *Streptococcus* et *Veillonella* (Ph : Firmicutes), *Prevotella* et *Porphyromonas* (Ph : Bacteroidetes), *Pseudomonas*, *Haemophilus* et *Neisseria* (Ph : Proteobacteria), *Fusobacterium* (Ph : Fusobacteria) (81)(82).

Tout au long de l'appareil respiratoire, les gradients de pression et de température sont susceptibles de varier et donc créer des zones anaérobies au niveau des voies respiratoires inférieures. Ces changements entraînent des conditions favorables au développement de certaines bactéries qui seront à l'origine d'une dysbiose du microbiote pulmonaire.

b. Le microbiote pulmonaire chez le sujet asthmatique

Afin de pallier aux difficultés d'échantillonnage chez l'Homme, des modèles murins ont été utilisés pour étudier la pertinence des bactéries commensales sur le développement d'allergies. Herbst *et al.* ont montré une inflammation accrue des voies respiratoires chez des souris dépourvues de germes, c'est-à-dire des souris non exposées aux microorganismes, qu'ils soient pathogènes ou non. En effet, après l'exposition à un allergène, les souris sans germes ont présenté une augmentation des lymphocytes ainsi que des éosinophiles à l'origine de l'inflammation. Une colonisation des souris sans germes par un microbiote commensal a permis de restaurer le contrôle de l'inflammation allergique des voies respiratoires (84).

Chez l'Homme, une diminution de l'abondance relative des bactéries anaérobies est observée dans certaines pathologies pulmonaires telles que l'asthme. En effet, la composition du microbiote pulmonaire diffère entre les enfants asthmatiques et les enfants sains. (85). Le microbiote pulmonaire des enfants asthmatiques renferme plus de Firmicutes et de Protéobactéries avec notamment un excès des genres *Haemophilus* et *Staphylococcus* (82). En revanche, les Bactéroidetes sont plus fréquents dans le microbiote pulmonaire des enfants sains.

Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F *et al.* ont étudié l'association entre la colonisation bactérienne des voies aériennes et le développement ultérieur de respiration sifflante chez les nouveau-nés. Parmi 321 échantillons de nouveau-nés, 21% ont présenté les espèces *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* ou une combinaison de ces trois espèces. Cette colonisation bactérienne a été significativement corrélée à une respiration sifflante persistante (RR : 2,40 et IC95% [1,45 ; 3,99]) et donc au développement d'asthme (86). Un microbiote pulmonaire riche en *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* et/ou *H. influenzae* augmenterait donc le risque de développement d'asthme chez l'enfant.

Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL *et al.* ont étudié l'influence du microbiote respiratoire sur l'hyperréactivité bronchique chez 65 adultes atteints d'asthme insuffisamment contrôlé et 10 sujets sains (non-fumeurs et non atopiques). La mise en évidence des microorganismes a été faite par identification de l'ARN ribosomique 16S, présents chez les organismes procaryotes (87). Les résultats de cette étude ont montré que les sujets asthmatiques présentaient une plus grande diversité du microbiote des voies aériennes par rapport aux sujets témoins ($p=0,02$). De plus, cette augmentation de la diversité bactérienne était corrélée à une augmentation de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets asthmatiques. Environ 100 taxons (Figure 18) ont démontré une relation linéaire significative ($p<0,01$ et $q\leq 0,015$) entre l'abondance bactérienne et l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique. Ces bactéries appartiennent principalement aux protéobactéries ou *Pseudomonadota*.

Au regard des difficultés de prélèvement d'échantillons des voies aériennes inférieures, une comparaison de la composition du microbiote pulmonaire et oro-pharyngé a été réalisée pour exclure toute contamination. 87,5% des bactéries identifiées dans les voies aériennes inférieures étaient absentes dans la sphère oro-pharyngée.

Cette étude a permis de mettre en évidence un lien entre le microbiote respiratoire et les caractéristiques cliniques de l'asthme. En effet, la diversité, la composition et l'abondance bactérienne du microbiote sont corrélées à l'hyperréactivité bronchique chez les sujets asthmatiques. Le microbiote des voies respiratoires participe donc clairement à la physiopathologie de l'asthme (87).

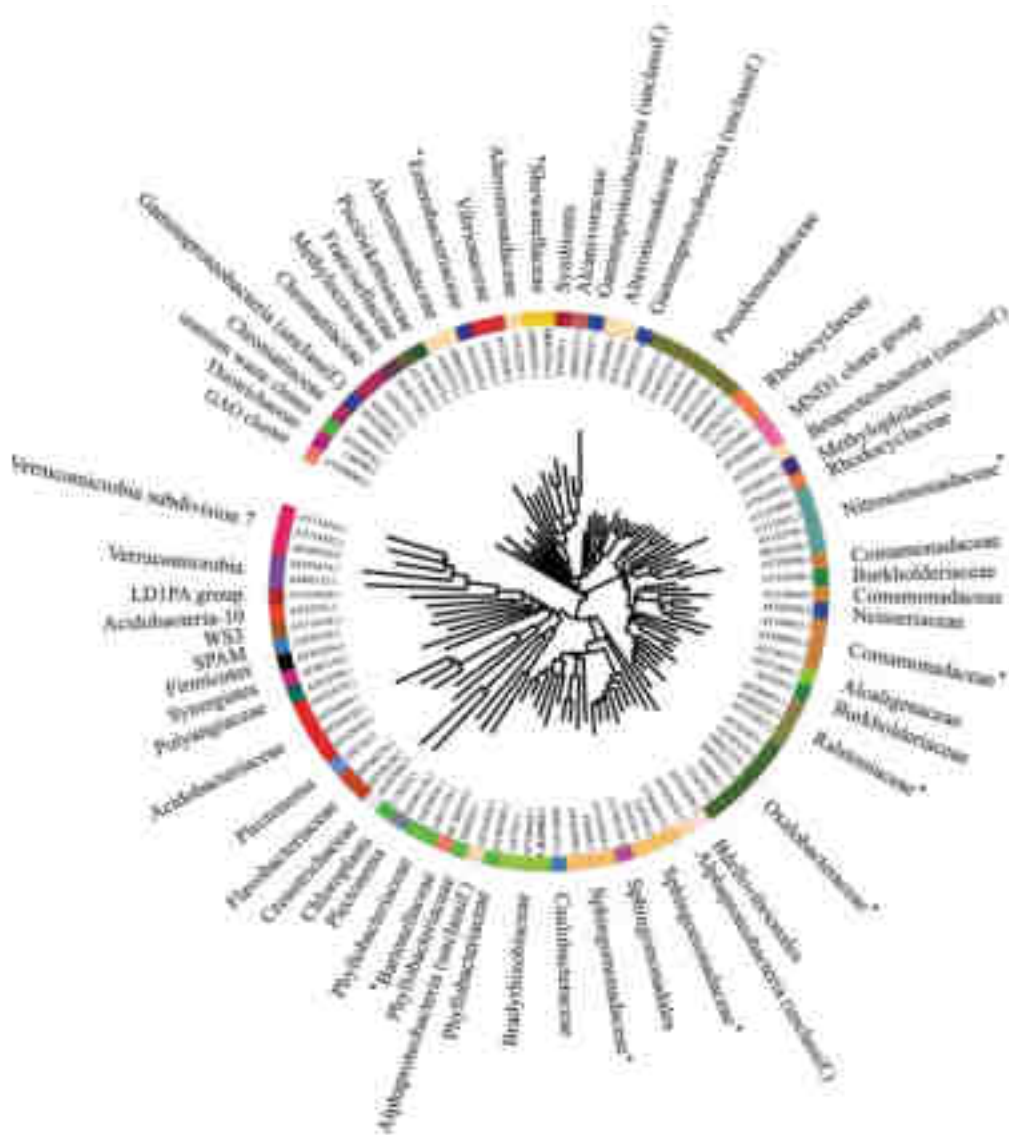


Figure 18 : Arbre phylogénétique illustrant les séquences du gène de l'ARNr 16S des 100 taxons bactériens corrélés à une plus grande hyperréactivité bronchique

Remarque : les couleurs représentent les différentes familles bactériennes. Les astérisques indiquent les taxons dont les espèces membres ont été précédemment associées à une maladie clinique ou possèdent des caractéristiques fonctionnelles notables.

c. Influence du type d'accouchement sur le microbiote pulmonaire

Le type d'accouchement peut influencer la composition d'un microbiote. Les accouchements par césarienne ont été associés à une diminution de la diversité du microbiote intestinal chez le nouveau-né (74). Nous pouvons nous interroger sur l'influence du type d'accouchement sur la colonisation bactérienne des voies aériennes chez les nouveau-nés. Selon le type d'accouchement, les enfants sont exposés au microbiote vaginal ou au microbiote cutané de la mère entraînant donc une acquisition bactérienne différente (88).

Bosch AATM *et al.* ont mené une étude prospective sur une cohorte de cent deux enfants en bonne santé afin d'étudier le développement du microbiote nasopharyngé chez des enfants nés par voie basse (n=62) par rapport aux enfants nés par césarienne (n=40). Lors de visites programmées, (*post-partum*, 24-36 heures, 7 jours, 14 jours, 1 mois, 2 mois, 3 mois, 4 mois et 6 mois), un prélèvement nasopharyngé profond et un questionnaire sur leur état de santé ont été réalisés. L'analyse par PCR en temps réel a permis d'amplifier l'ADN ribosomal 16S des échantillons. Un séquençage par Illumina MiSeq a ensuite permis de constituer une bibliothèque phylogénétique. Au total 1354 oligotypes ont pu être identifiés sur les échantillons présentant un seuil minimal d'ADN détectable par PCR (88).

Le microbiote respiratoire se diversifie au cours des premiers mois de vie. Dans cette étude, les nouveau-nés présentaient en moyenne 103 oligotypes à une semaine de vie (IC95% [95 ;111]) contre 129 oligotypes à trois mois (IC95% [121 ;138]). Les genres les plus abondants au cours des six premiers mois étaient : *Corynebacterium* (25%), *Moraxella* (21%), *Staphylococcus* (19%), *Streptococcus* (11%), *Dolosigranulum* (11%) et *Haemophilus* (4%).

Des profils microbiens ont ensuite pu être établis de la naissance à six mois (Figure 19). On observe que l'ADN bactérien d'origine fécale est présent uniquement chez les enfants nés par voie basse. En revanche, l'ADN microbien d'origine vaginale a été retrouvé chez les deux groupes de nouveau-nés (césarienne et voie basse) (Figure 19A).

Les germes *Streptococcus viridans* (41%) et *Gemella spp.* (12%) ont émergé 24 heures *post-partum* chez presque tous les nouveau-nés. Ce profil sera majoritairement remplacé par *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp.* ainsi que *Dolosigranulum pigrum* à une semaine de vie. Globalement, entre deux semaines et six mois, la colonisation par *Staphylococcus aureus* diminue parallèlement à l'augmentation des genres *Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens*, *Corynebacterium spp.* et *Dolosigranulum pigrum* (Figure 19B).

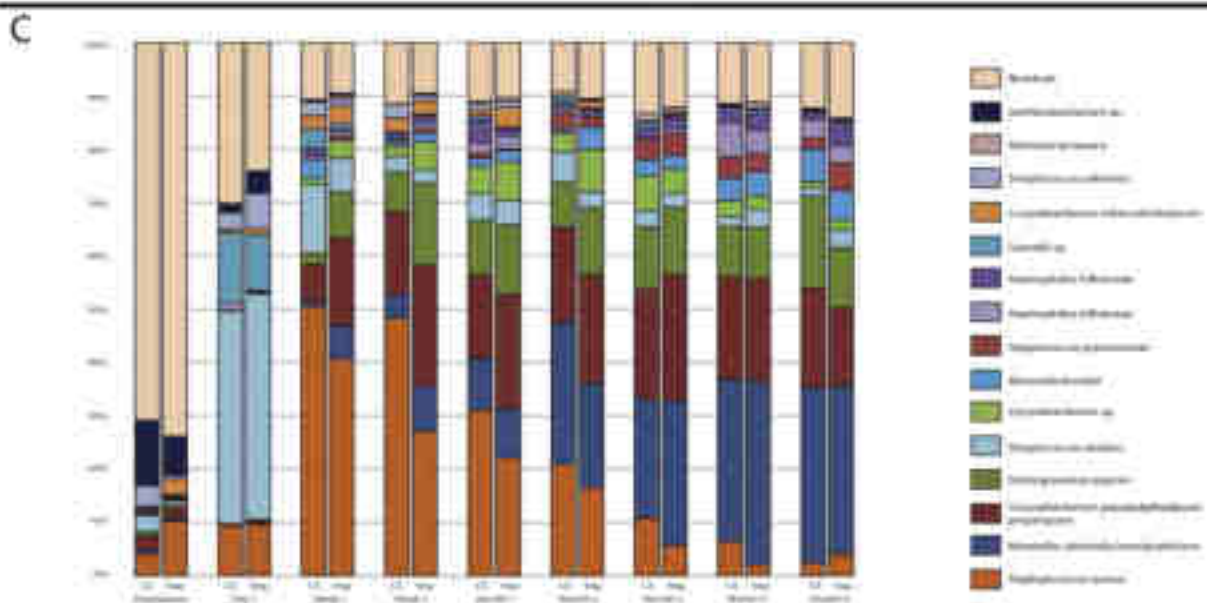
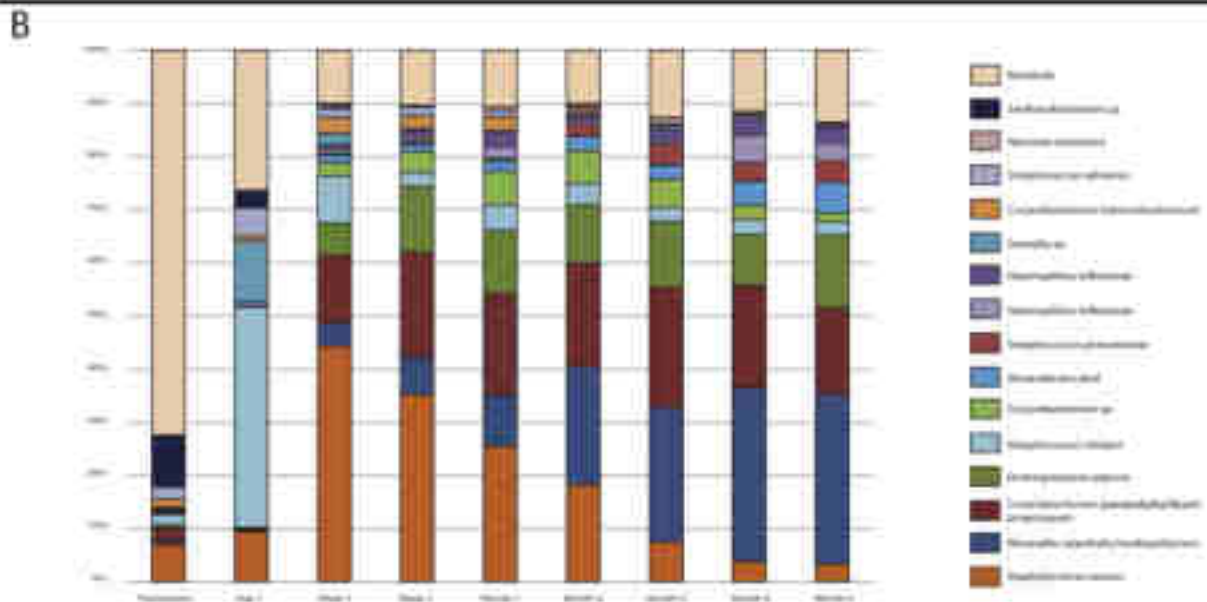
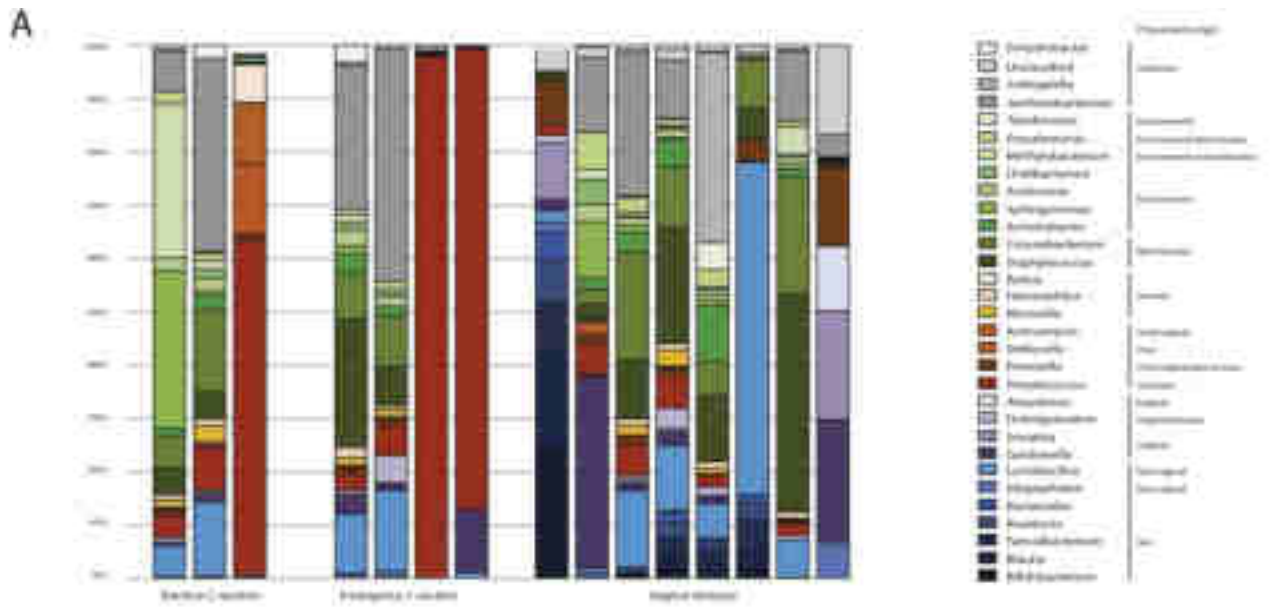


Figure 19 : Profils microbiens pulmonaires de la naissance à l'âge de 6 mois.

(A) Échantillons collectés en post-partum. Les genres présents dans les échantillons collectés après l'accouchement (n = 16) ont été colorés en fonction des niches d'origine présumées (telles que connues dans la littérature), c'est-à-dire intestinale (bleu), vaginale (violet), voies respiratoires ou orale (orange), peau ou sources environnementales (vert) et inconnue (gris). Les échantillons ont été divisés selon le mode d'accouchement.

(B) Les abondances relatives des 15 oligotypes les plus abondants sont représentées pour tous les échantillons par moment d'échantillonnage.

(C) Abondance relative des 15 oligotypes les plus abondants pour les enfants nés par césarienne (à gauche) ou par voie vaginale (à droite) par moment d'échantillonnage. Abréviations : CS = enfants nés par césarienne, Vag = enfants nés par voie vaginale.

À la naissance et ce jusqu'à une semaine de vie, il y a une prédominance du genre *Staphylococcus aureus* dans le microbiote des nouveau-nés. On observe ensuite une réduction rapide de ce dernier parallèlement à l'émergence des genres *Corynebacterium* et *Dolosigranulum pigrum* et plus tard *Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

Lors des premiers jours de vie, presque tous les enfants étaient colonisés par *S. aureus* qui serait donc une espèce clé du début de vie. En effet, ayant un faible profil inflammatoire, *S. aureus* laisse place au développement des autres bactéries commensales telles que *Corynebacterium*, *Dolosigranulum pigrum* ou *Moraxella spp.* La présence de ces bactéries est associée à un risque diminué de développer des symptômes respiratoires (88).

En revanche, une colonisation précoce par *Haemophilus influenzae* est à l'origine d'un profil pro-inflammatoire. Dans l'étude de Bosch AATM *et al.*, *H. influenzae* était associé à des symptômes respiratoires rapportés par les parents. Sa présence dans le microbiote des nouveau-nés entraîne une modification transitoire du profil bactérien qui est significativement différent des profils observés pré et post-infection. *H. influenzae* est donc à l'origine d'une dysbiose temporaire du microbiote nasopharyngé et d'une susceptibilité accrue aux symptômes respiratoires (88).

Bien que les résultats de cette étude montrent un impact direct limité du type d'accouchement sur le développement du microbiote nasopharyngé depuis la naissance à six mois, des différences significatives ont tout de même été observées dans le développement du microbiote respiratoire des enfants nés par césarienne par rapport aux enfants nés par voie basse. En effet, les enfants nés par césarienne présentaient une instabilité du profil microbien ainsi qu'une plus faible abondance de *Corynebacterium* et *Dolosigranulum*, des genres potentiellement bénéfiques au cours des premiers mois de vie. Ces deux phénomènes peuvent être liés à une augmentation des infections respiratoires. En revanche, l'accouchement par voie basse semble stimuler un profil microbien avec des bactéries présumées bénéfiques (88).

En 2017, Liao *et al.* font partie des premiers à s'intéresser à l'influence de l'accouchement par césarienne sur la colonisation bactérienne des voies respiratoires. Ils ont mené une étude prospective afin d'analyser si les accouchements par césarienne sont associés à un risque accru de respiration sifflante infantile et/ou d'autres troubles allergiques. Ils ont comparé la réponse cytokinique après stimulation des Toll-Like Receptor (TLR) chez 579 nouveau-nés répartis en deux groupes (accouchement par césarienne ou voie basse). Les résultats ont montré une diminution significative des réponses pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6) après stimulation des TLR1/2 dans le groupe des enfants nés par césarienne. La diminution des cytokines pro-inflammatoires entrainerait une persistance de la colonisation bactérienne des voies respiratoires chez ces enfants (89).

Les accouchements par césarienne sont à l'origine d'une dominance prolongée du genre *Staphylococcus aureus* chez les nouveau-nés (88). On notera que les TLR1/2 sont notamment activés par les bactéries Gram +, telles que *S. aureus*.

Nous pouvons donc supposer que les bactéries du genre *S. aureus* activent les TLR1/2 entrainant une réponse pro-inflammatoire diminuée et donc un ralentissement de l'élimination des bactéries chez les enfants nés par césarienne (89).

Le type d'accouchement semble donc bien avoir une influence sur la composition microbienne des nouveau-nés et donc sur le développement de maladies respiratoires (74).

d. Influence des médicaments sur le microbiote pulmonaire

L'utilisation d'antibiotiques dans la petite enfance est corrélée à un risque au moins deux fois plus élevé d'asthme infantile. En revanche, l'impact des médicaments sur la composition du microbiote pulmonaire est beaucoup moins étudié que dans le microbiote intestinal.

Des modèles murins ont permis à Yang X *et al.* d'étudier l'impact de l'exposition à la vancomycine pendant la période périnatale et au début de la vie sur le microbiome intestinal et pulmonaire. Une modification du microbiote respiratoire a été observée après un traitement par vancomycine et notamment une diminution de la richesse des espèces. Ces altérations pourraient être associées à une aggravation de l'inflammation des voies respiratoires via l'axe intestin-poumons (90).

Cependant, la corrélation entre les altérations du microbiote pulmonaire induites par les antibiotiques et l'apparition d'asthme chez l'Homme n'a pas encore été démontrée et nécessite donc des études supplémentaires.

e. Axe intestin-poumons

Bien que séparés anatomiquement, les microbiotes intestinaux et pulmonaires sont en interaction. La variation de composition du microbiote intestinal aura un impact indirect au niveau pulmonaire. Ces interactions entre les fonctions intestinales et pulmonaires sont appelées l'axe intestin-poumons.

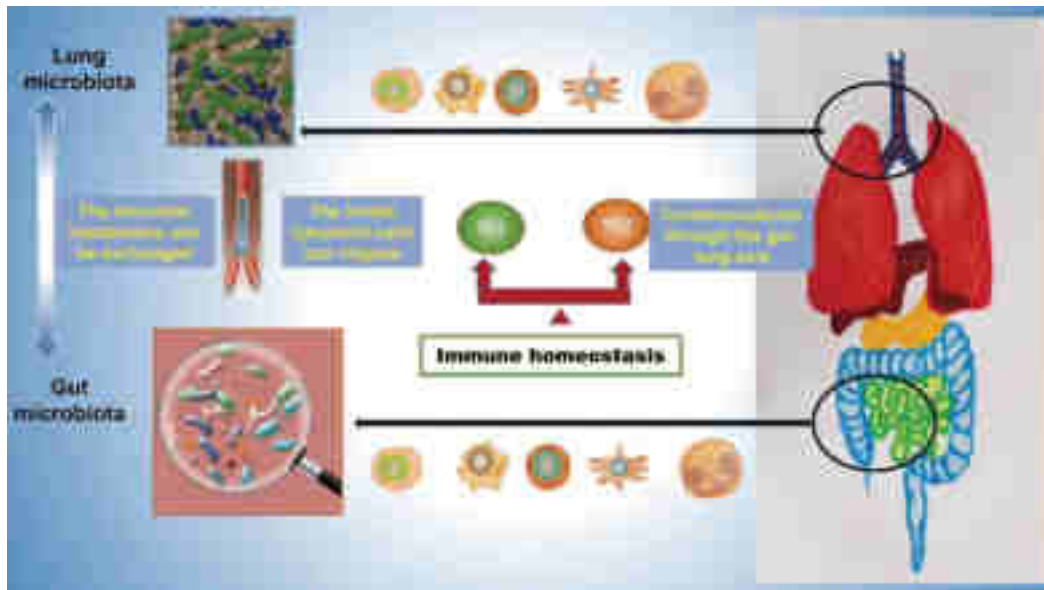


Figure 20 : Axe intestin-poumons (91).

Différents signaux sont échangés entre les intestins et les poumons à travers la circulation lymphatique ou sanguine permettant aux cellules immunitaires de migrer d'un organe à l'autre (Figure 20).

Les microorganismes intestinaux sont capables d'activer les cellules dendritiques qui vont migrer dans les ganglions lymphatiques et entraîner la production de cytokines régulatrices ainsi que l'activation des lymphocytes. Lors d'une infection des voies aériennes, les cellules activées au niveau digestif vont migrer vers les muqueuses respiratoires afin d'exercer une réponse anti-inflammatoire (82).

Les microorganismes du microbiote intestinal modulent l'immunité du tractus gastro-intestinal mais également des sites adjacents. En effet, le microbiote gastro-intestinal joue un rôle dans la régulation des réponses immunitaires pulmonaires (Figure 21). D'abord, le microbiote intestinal intervient dans la régulation des populations de cellules T. Il est nécessaire à l'expansion des lymphocytes T (CD4+ et LTreg) ainsi qu'aux réponses Th1, Th2 et Th17 (92).

De plus, le microbiote intestinal est impliqué dans le métabolisme des fibres alimentaires fermentescibles. La teneur en fibres alimentaires fermentescibles modifie la composition du microbiote intestinal en altérant le ratio Firmicutes/Bacteroidetes. La modification de ce ratio est directement liée à la concentration d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) circulants. Certains AGCC tels que le butyrate présentent un effet anti-inflammatoire c'est pourquoi un régime riche en fibres fermentescibles augmente les concentrations AGCC et diminue l'inflammation allergique dans les

poumons. En effet, l'augmentation des taux d'AGCC entraîne une augmentation accrue de précurseurs de cellules dendritiques (CD) et une invasion ultérieure des CD à forte capacité phagocytaire, qui s'accompagne d'une capacité réduite à promouvoir la fonction effectrice des cellules Th2 (92).

Différentes études ont permis de mettre en évidence des échanges entre le système gastro-intestinal et le système respiratoire. En effet, les différents fluides, particules et microorganismes qui pénètrent par la cavité nasale peuvent se retrouver dans le tube digestif. Le tractus gastro-intestinal peut être exposé à tout antigène introduit dans le système respiratoire (Figure 21).

Les altérations du microbiote intestinal peuvent être à l'origine du développement d'allergies qui sont caractérisées par des réponses Th2 anormales. Les cellules Th2 vont produire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13. Une étude sur des souris traitées par antibiotiques puis exposées à une dose orale de *Candida albicans* a montré, après sensibilisation par un allergène, une inflammation accrue médiée par les LT CD4 dans les poumons par rapport aux souris présentant un microbiote gastro-intestinal normal (93). On peut donc supposer que les altérations de la flore gastro-intestinale entraînent un état immunologique prédisposant aux allergies respiratoires.

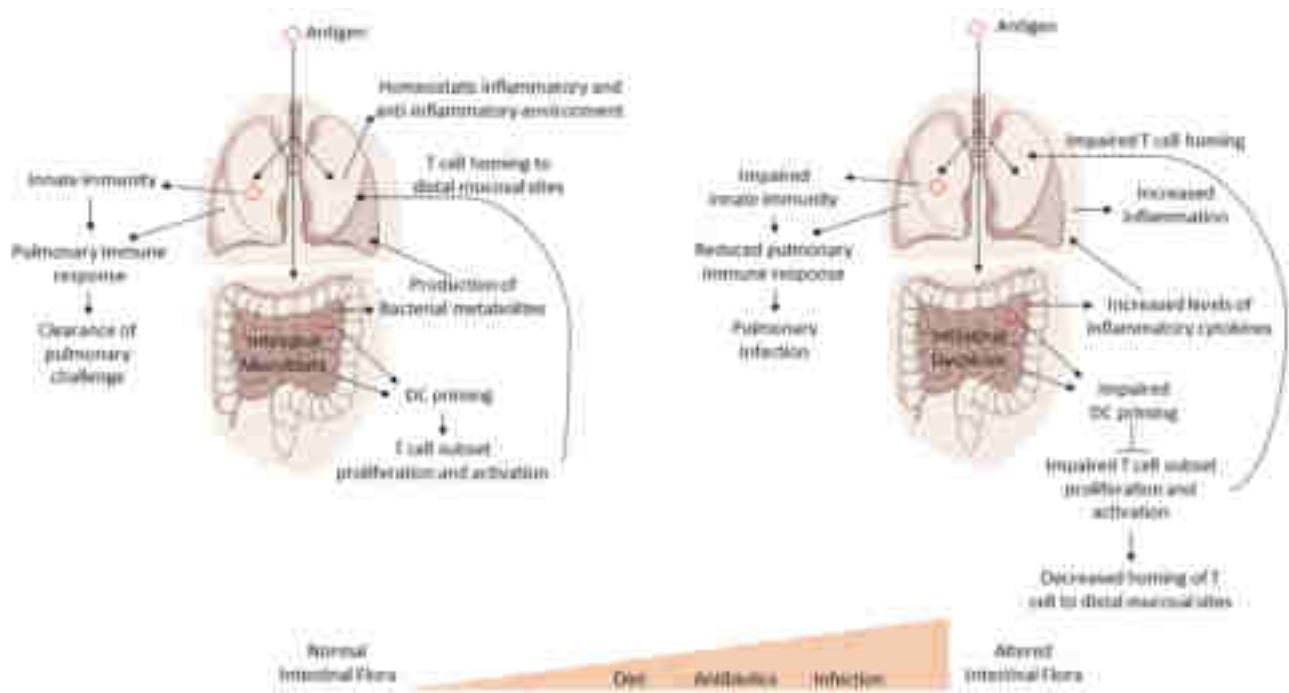


Figure 21 : Influence de la dysbiose intestinale sur les réponses immunitaires (92)

Les antigènes sont reconnus par les cellules dendritiques (CD) du tube digestif. Les CD favorisent ensuite la prolifération et l'expansion des lymphocytes T en réponse aux antigènes. Les LT se dirigent ensuite vers les sites d'infection. Les conditions inflammatoires et non inflammatoires optimales et la production de divers métabolites bactériens sont affectées par la composition du microbiote intestinal.

La dysbiose intestinale entraîne une altération de la prolifération et de l'expansion des lymphocytes T, une augmentation de l'inflammation et une perte ou un déséquilibre des métabolites bactériens, qui peuvent tous avoir un impact négatif sur la santé et la réponse immunitaire systémique (92).

Le microbiote intestinal aurait un effet immunomodulateur au niveau pulmonaire. En effet, le microbiote intestinal interagit avec l'immunité innée en activant les Toll Like Receptors (TLR). Les TLR sont capables de reconnaître des composants bactériens comme le lipopolysaccharide (LPS), les lipopeptides ou encore le peptidoglycane. Une signalisation via les TLR peut entraîner une activation du facteur de transcription NF- κ B qui est impliqué dans l'expression de nombreux gènes régulant l'immunité innée. L'activation des LT CD4 et CD8 spécifiques de l'antigène, des anticorps spécifiques de l'agent pathogène, de l'inflammasome ou encore la migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques sont des phases de l'immunité innée dépendantes des TLR (92).

Les LT circulant sous forme immature sont appelés LT naïfs. Dès lors qu'une CD présente un antigène, via la molécule de CMH, les LT naïfs prolifèrent et se différencient en LT effecteurs. Les CD intestinales favorisent l'expression de l'intégrine α 4 β 7 et du récepteur CCR9 sur les LT entraînant leur migration vers le tractus gastro-intestinal renfermant leurs ligands respectifs : MAdCAM-1 et CCL25 (Figure 22). Les CD pulmonaires peuvent réguler à la hausse spécifiquement l'expression de l'intégrine α 4 β 7, permettant aux LT de migrer vers les intestins (92).

D'autres mécanismes permettent aux lymphocytes de circuler à travers différents sites de l'axe intestin-poumons. En effet, le récepteur CCR6 est exprimé sur les cellules dendritiques immatures mais également sur les lymphocytes B et T (LT CD4+, LT CD8+). Son ligand, le CCL20 est notamment exprimé par les cellules épithéliales pulmonaires et intestinales. Les signaux pro-inflammatoires ainsi que les agonistes bactériens des TLR induisent une forte augmentation de l'expression du CCL20 (Figure 22). Ainsi, nous pouvons supposer que les agents pathogènes rencontrés dans le tractus gastro-intestinal ou les poumons peuvent amorcer les lymphocytes T mémoires (92).

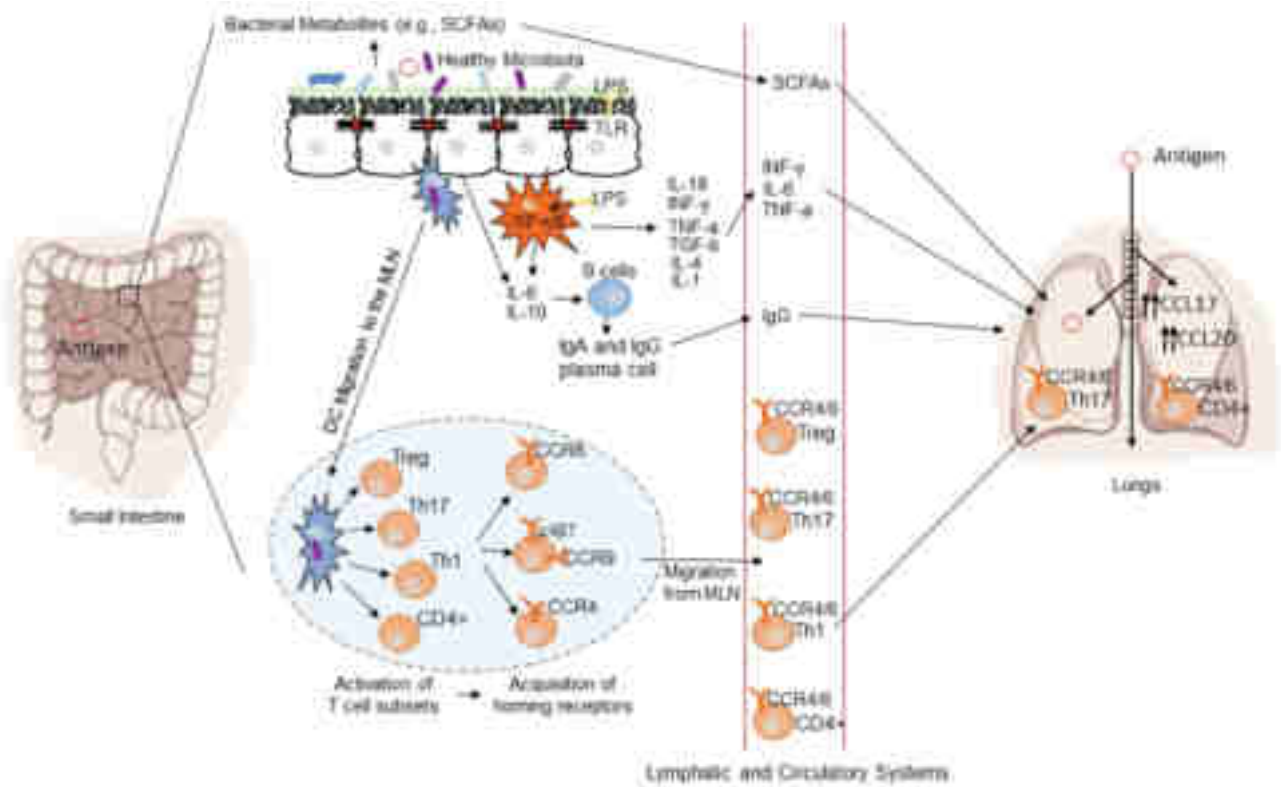


Figure 22 : Mécanismes potentiels impliqués dans la régulation immunitaire le long de l'axe intestin-poumons (92)

Samuelson D.R *et al.* proposent un modèle d'immunorégulation des poumons par le microbiote gastro-intestinal. Les microorganismes présents dans l'intestin sont captés par les CD, soit directement à partir de la lumière, soit après translocation par les cellules M vers le tissu lymphoïde associé au tube digestif. Les CD favorisent l'activation des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques mésentériques et la production de diverses cytokines régulatrices telles que l'IL-10, le TGF- β , l'INF γ et l'IL-6. Les LT acquièrent ensuite des molécules de signalisation (CCR9, CCR4 et CCR6). Ainsi, les cellules activées dans les tissus et les ganglions, circulent vers la muqueuse respiratoire via CCR4 ou CCR6, où elles favorisent les réponses anti-inflammatoires (Figure 22). En outre, les composants bactériens, tels que le LPS, peuvent se lier aux TLR présents à la fois sur les cellules épithéliales intestinales et les macrophages, entraînant la synthèse de diverses cytokines et chimiokines. L'activation des TLR comprend également l'expression du NF-kB dans les macrophages. La production de divers métabolites bactériens (AGCC) affecte également l'axe intestin-poumon, car ces produits sont transportés vers le poumon, où ils peuvent modifier les niveaux d'inflammation (92).

IV. Adaptations immunologiques

1. Équilibre Th1/Th2

Les cellules Th1 et Th2 sont issues de la différenciation des lymphocytes T CD4+ sous l'influence de différentes cytokines produites par les cellules présentatrices d'antigènes (Figure 23). Les cellules Th1 produisent notamment l'IFN- γ impliqué dans l'activation des LT CD8 cytotoxiques alors que les Th2 produisent des cytokines impliquées dans les mécanismes allergiques : l'IL-4, IL-5 et IL-13. En effet, l'IL-5 permet l'attraction et l'activation des polynucléaires éosinophiles alors que l'IL-4 et l'IL-13 permettent la commutation isotypique des plasmocytes vers la synthèse d'IgE.

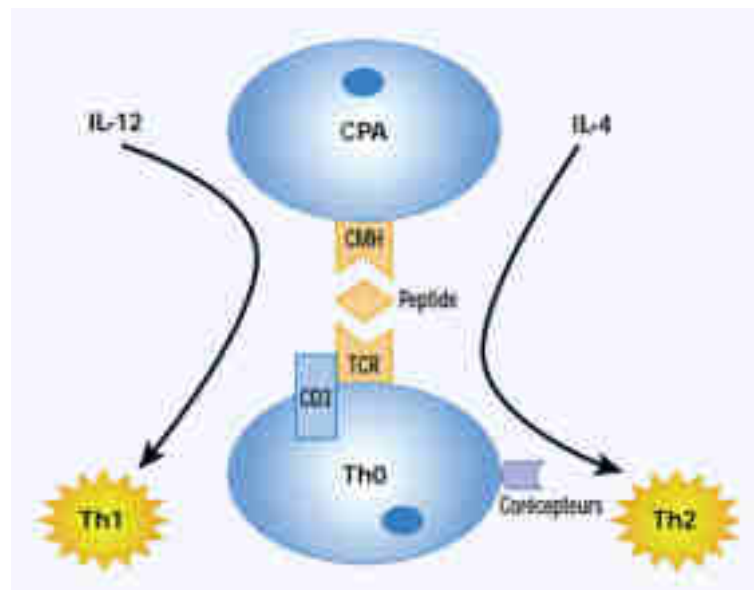
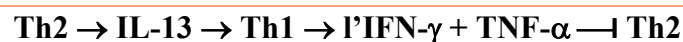


Figure 23 : L'orientation Th1 ou Th2 par le lymphocyte T lors de la présentation antigénique (94)

La réponse Th2 est le mécanisme prédominant lors d'une réaction allergique. Chez les patients asthmatiques, on observe un excès d'IL-4, IL-5 et IL-13 ainsi qu'un déficit en IFN- γ et IL-12, cytokine impliquée dans la différenciation des lymphocytes T en Th1 (95).

Il peut se produire un phénomène de rétrocontrôle négatif entre ces deux types de lymphocytes :



L'IFN- γ , synthétisé par les cellules Th1, peut avoir des effets inhibiteurs sur les cellules Th2. De plus, lors d'une inflammation d'origine allergique, l'IFN- γ supprime la commutation isotypique des IgE impliquées dans les phénomènes allergiques (96).

À la suite d'une exposition prolongée à différents microorganismes dans la petite enfance, un phénotype à dominante Th1 peut donc se développer. Ce phénotype entrainerait une inhibition de l'immunopathologie allergique et donc diminuerait les maladies allergiques telles que l'asthme (67).

De ce fait, l'exposition aux microorganismes dans la petite enfance, notamment dans les pays moins développés, entraînerait une déviation du système immunitaire vers une production accrue de Th1 et donc aurait un effet protecteur contre les maladies allergiques.

2. Rôle des lymphocytes T régulateurs

Les cellules T régulatrices (LTreg) représentent une population de lymphocytes T capables d'induire les mécanismes de tolérance vis-à-vis d'un antigène et ainsi limiter l'auto-immunité.

Dans l'asthme, l'inflammation des voies respiratoires résulte d'une accumulation de cellules Th2, d'IgE et d'éosinophiles qui est à l'origine de l'hyperréactivité bronchique ainsi que du remodelage vasculaire. Ces réponses inflammatoires sont régulées par les LTreg notamment par synthèse de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire et immunosuppressive, ainsi que par la synthèse du TGF- β (96).

L'IL-10 agit en supprimant les effets des cytokines pro-inflammatoires mais également en restaurant l'intégrité des cellules épithéliales permettant la cicatrisation des tissus. Elle inhibe la migration et la survie des éosinophiles lors d'une inflammation d'origine allergique et régule négativement la commutation isotypique des lymphocytes B induite par l'IL-4.

Les LTreg expriment constitutivement le CD25 (sous-unité α du récepteur de l'IL-2) ainsi que le facteur de transcription FoxP3. Les mutations du CD25 ou de FoxP3 chez l'Homme peuvent être à l'origine d'un défaut de tolérance. En effet, des mutations du gène FoxP3 induisent un syndrome auto-immun appelé IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X linked syndrome) entraînant des symptômes proches de ceux de l'allergie tels que l'éosinophilie ou encore une augmentation des IgE sériques. De plus, une déplétion en cellules CD25⁺ est à l'origine d'une prolifération et une augmentation de la production des cellules Th2 après stimulation par un allergène. Cela suppose donc que les LTreg FoxP3⁺ présentent des propriétés immunosuppressives permettant l'inhibition des réponses allergiques chez des individus sains (97).

Une étude du LBA de patients asthmatiques traités par glucocorticoïdes a permis de mettre en évidence la présence d'ARNm de l'IL-10 et de FoxP3 ainsi que la présence de LTreg. Les cellules T régulatrices jouent donc un rôle crucial dans les effets immunosuppresseurs des glucocorticoïdes.

Bien que moins étudiés, les LTreg CD8⁺ sécrétant de l'IL-10 semblent également jouer un rôle dans la physiopathologie de l'asthme. Rappelons que les LTreg peuvent se développer dans le thymus à partir de précurseurs hématopoïétiques ou bien par différenciation des lymphocytes T périphériques.

Une ablation spécifique de l'IL-10 dans les LT CD8⁺ chez la souris entraîne une inflammation pulmonaire accrue (97). Les travaux sur modèles murins laissent penser que les LTregCD8⁺ préviennent l'immunopathologie dans les modèles expérimentaux.

De nombreuses pathologies pulmonaires, et notamment l'asthme, présentent un déficit fonctionnel de la voie de régulation médiée par les lymphocytes T régulateurs (96).

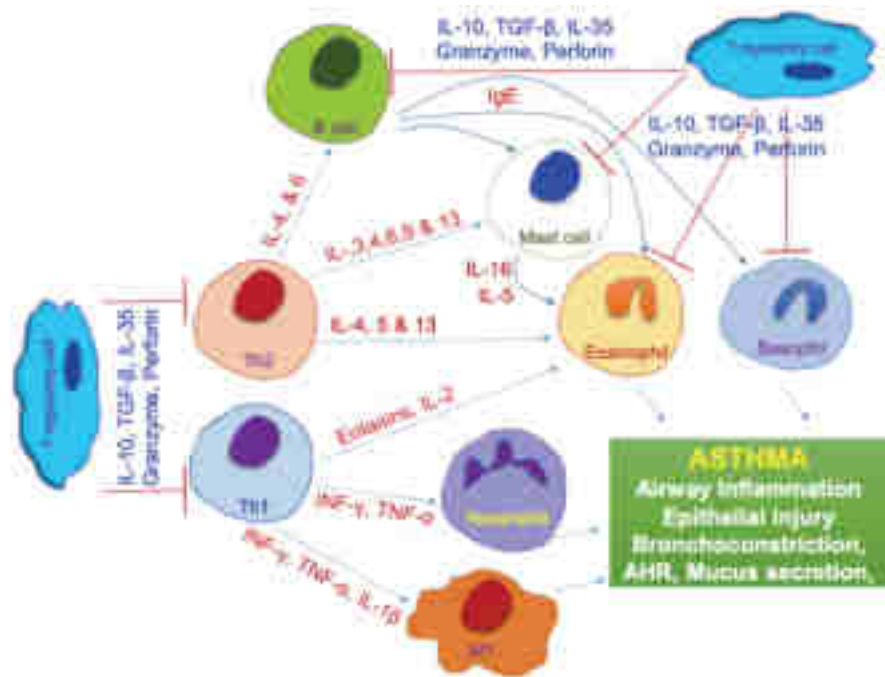


Figure 24 : Vue d'ensemble de l'activation du système immunitaire et de la régulation par les LTreg au cours de l'inflammation de l'asthme (96).

3. Les Innate Lymphoid Cells dans l'hypothèse hygiéniste

Les Innate Lymphoid Cells (ILCs) sont des cellules du système immunitaire qui jouent un rôle important dans la défense immunitaire, l'inflammation et le remodelage des tissus ; parmi celles-ci, les ILC2 sont plus particulièrement impliquées dans les réponses allergiques. Les ILCs présentent des caractéristiques semblables aux cellules immunitaires innées mais exercent des activités de cellules effectrices proches des lymphocytes T helpers (Th). En effet, les ILCs sont capables de synthétiser différentes cytokines (Tableau 10).

Type d'ILC	ILC1	ILC2	ILC3
Cytokines produites	IFN- γ TNF- α	IL-5 IL-13	IL-17 IL-22 GM-CSF

Tableau 10 : Classification des Innate Lymphoid Cells (ILC) (98)

L'étude de modèles animaux mais également de patients asthmatiques allergiques humains a permis de mettre en évidence une production de cytokines IL-5 et IL-13 élevée par les ILC2 dans les compartiments épithéliaux des poumons ainsi que des voies respiratoires. Les ILC2 seraient donc les promoteurs des réponses inflammatoires allergiques au niveau des voies respiratoires (98).

Le lien potentiel entre les ILCs et l'hypothèse hygiéniste provient du microbiote intestinal. En effet, les interactions entre les cellules immunitaires et le microbiote intestinal permettent le développement de la tolérance. De plus, le microbiote pourrait jouer un rôle dans la détermination des sous-ensembles d'ILC. Les travaux de Sepahi A. *et al.* ont permis de démontrer que les acides gras à courte chaîne (AGCC), provenant des fibres alimentaires par fermentation microbienne dans l'intestin, induisaient une expansion des sous-ensembles d'ILC1, 2 et 3. En déclenchant l'expansion des ILCs, les métabolites alimentaires contribuent au maintien de l'homéostasie locale (99). Les ILCs sont donc des médiateurs entre le microbiote et l'hôte et jouent un rôle important dans les réponses précoces de l'hôte.

4. Effets inflammatoires des voies respiratoires par activation des AhR dans l'asthme

L'Aryl hydrocarbon Receptor (AhR) est un facteur de transcription exprimé par différents types cellulaires. Les tissus en contact avec le milieu extérieur tels que les poumons, les intestins, la peau ou encore le foie expriment des niveaux plus élevés d'AhR par rapport à d'autres tissus, comme les muscles. Le récepteur AhR reconnaît certains composés de l'environnement mais également des métabolites endogènes ou alimentaires. Après liaison d'un ligand, le complexe ligand-AhR est transloqué dans le noyau et le récepteur s'hétérodimérise avec l'AhR Nuclear Translocator (ARNT). Cet hétérodimère va se lier aux séquences d'ADN situées dans les régions promotrices de gènes cibles contenant un XRE (Xenobiotic Response Element). Les gènes cibles codant pour les cytokines pro- et anti-inflammatoires permettent la régulation des réponses immunitaires (100,101) (Figure 25).

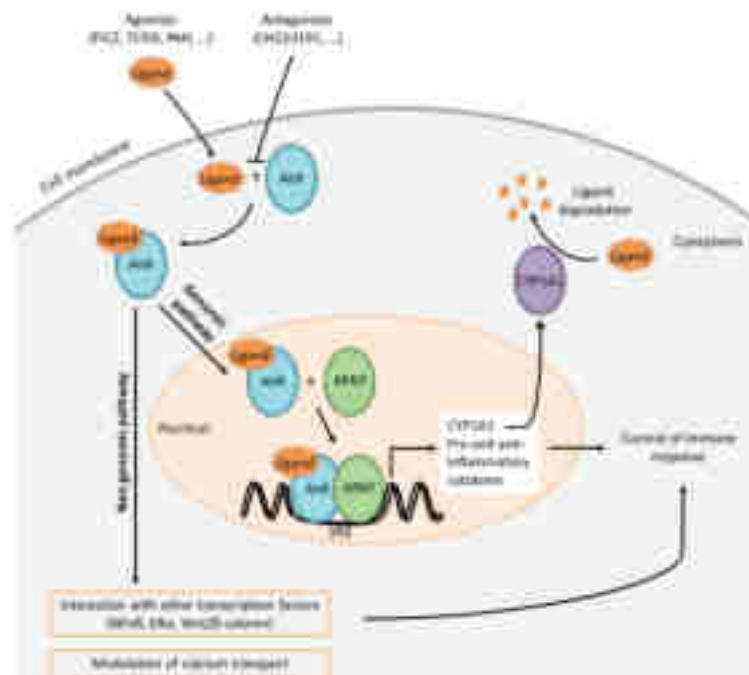


Figure 25 : Voies de signalisation de l'AhR (101)

Parmi les ligands exogènes de l'AhR, nous retrouvons notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les pigments bactériens issus de *Pseudomonas aeruginosa* ou encore *Mycobacterium tuberculosis*. Concernant les ligands endogènes, ce sont principalement les métabolites du tryptophane issus du microbiote intestinal qui se lient à l'AhR (101).

L'AhR est exprimé par de nombreuses cellules immunitaires impliquées dans la physiopathologie de l'asthme et joue un rôle essentiel dans le maintien de ces populations cellulaires au niveau des muqueuses (Figure 26).

Pour rappel, lors de la phase de sensibilisation, la présentation de l'allergène aux lymphocytes T naïfs par les cellules dendritiques entraîne une différenciation des LT naïfs en Th2, Treg et Th17. Les cellules Th2 produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5 et IL-13 à l'origine de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'IgE.

Parmi les cellules présentatrices d'antigène, les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B expriment le récepteur AhR. D'autres types cellulaires tels que les cellules épithéliales bronchiques, les mastocytes, les Th17 ou encore les LTreg expriment également ce récepteur.

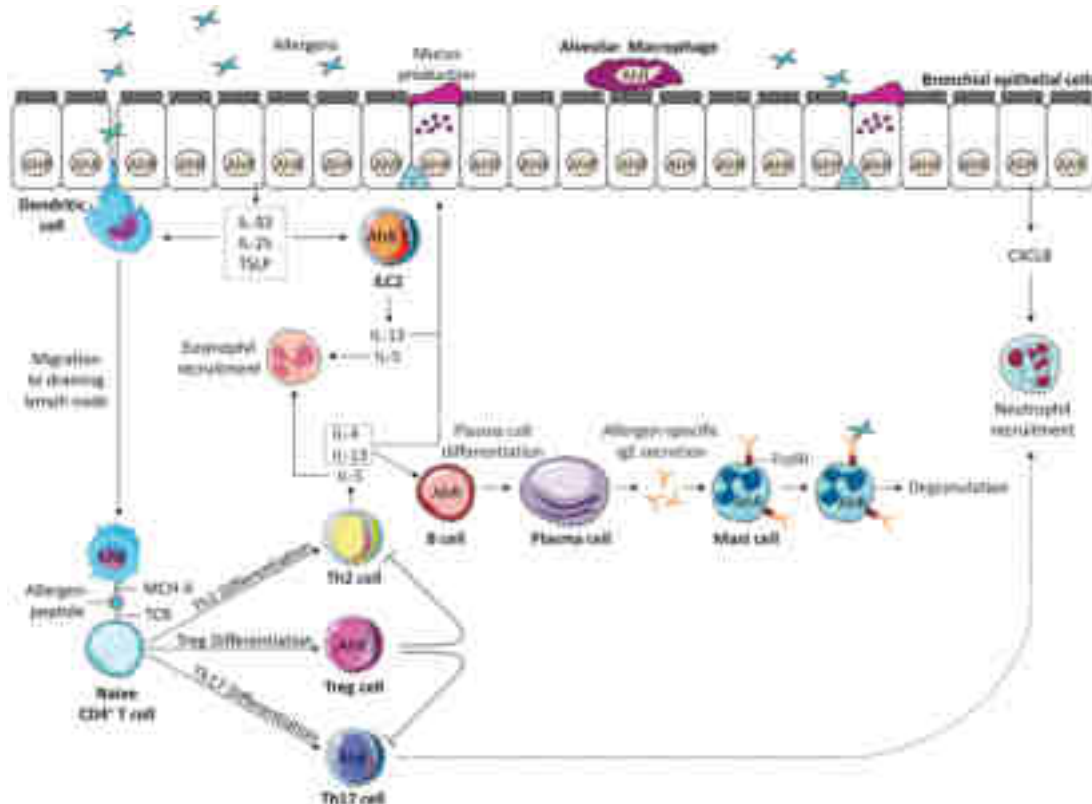


Figure 26 : Expression d'AhR dans les cellules immunitaires impliquées dans l'asthme (101)

D'après Poulain-Godefroy, O. *et al.* l'activation de l'AhR dans les cellules dendritiques bloquerait les réponses pro-inflammatoires des lymphocytes T (Figure 27). En effet, ces auteurs ont étudié les réponses inflammatoires chez des souris AhR^{-/-} sensibilisées et provoquées par l'ovalbumine (OVA) par rapport à des souris contrôles (WT). Ils ont observé une augmentation du nombre d'éosinophiles et de neutrophiles, une prolifération accrue des lymphocytes T, une augmentation des cytokines de type Th2 ainsi qu'une augmentation des taux d'IgE chez les souris AhR^{-/-} par rapport aux souris WT. Ces données suggèrent qu'au niveau des cellules dendritiques, l'AhR agit comme un régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T pro-inflammatoires impliqués dans les réactions allergiques (101).

Au niveau des cellules épithéliales, l'activation de la déméthylase TET1 inhibe la signalisation via les interférons et induit l'activation d'AhR favorisant donc un phénotype anti-inflammatoire. De plus, l'activation d'AhR par un allergène dans les cellules souches mésenchymateuses entraîne leur migration dans les voies respiratoires et favorise la différenciation des macrophages de type M2 anti-inflammatoires (101).

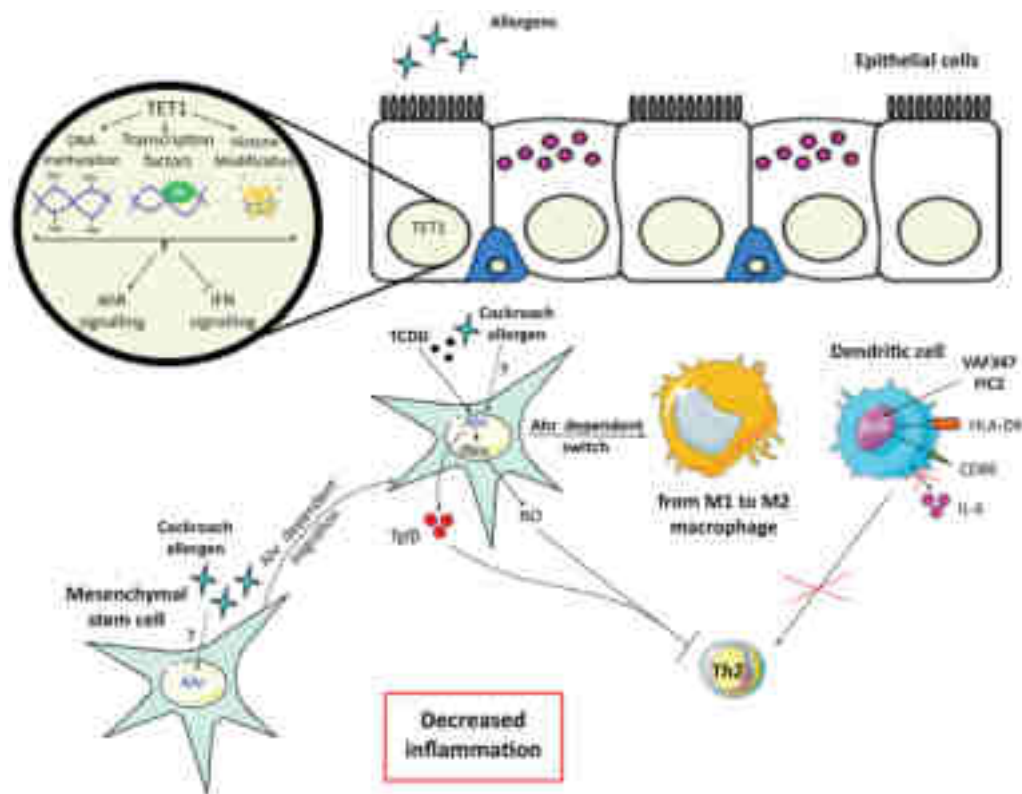


Figure 27 : Effets bénéfiques de l'AhR dans l'asthme

D'autres données suggèrent que l'activation d'AhR pourrait avoir des effets délétères dans l'asthme expérimental (Figure 28). En effet, les cellules épithéliales pulmonaires, exprimant AhR, produisent des cytokines (IL-33, IL-25, TSLP) impliquées dans l'inflammation pulmonaire de type Th2. L'AhR est capable de se lier aux promoteurs de gènes des cytokines et d'activer leur transcription. Les polluants se liant à l'AhR vont induire une exacerbation de l'asthme de type 2 par activation de ces récepteurs (101).

D'autre part, les cellules épithéliales pulmonaires sécrètent du mucus qui protège les voies respiratoires contre les agents exogènes. Dans l'asthme allergique, on observe une hypersécrétion de mucus par les cellules épithéliales pulmonaires qui sont très sensibles à l'activation d'AhR (101).

De plus, les fibroblastes pulmonaires, précurseurs des myofibroblastes impliqués dans le remodelage bronchique dans l'asthme, expriment également l'AhR. La co-activation des fibroblastes par les allergènes et les ligands d'AhR favorise la sécrétion de TGF- β à l'origine du remodelage bronchique (101).

Les macrophages peuvent également participer au remodelage bronchique dans l'asthme par la sécrétion d'une chimiokine induite par l'activation d'AhR : Cxcl2. La sécrétion des cytokines chimio-attractives Cxcl2 et Cxcl1 (souris) ou Cxcl8 (Homme) conduit au recrutement de neutrophiles et de cellules musculaires lisses dans les voies respiratoires. L'inflammation à neutrophiles est associée à une sécrétion accrue d'IL-17 et d'un asthme cliniquement sévère (101).

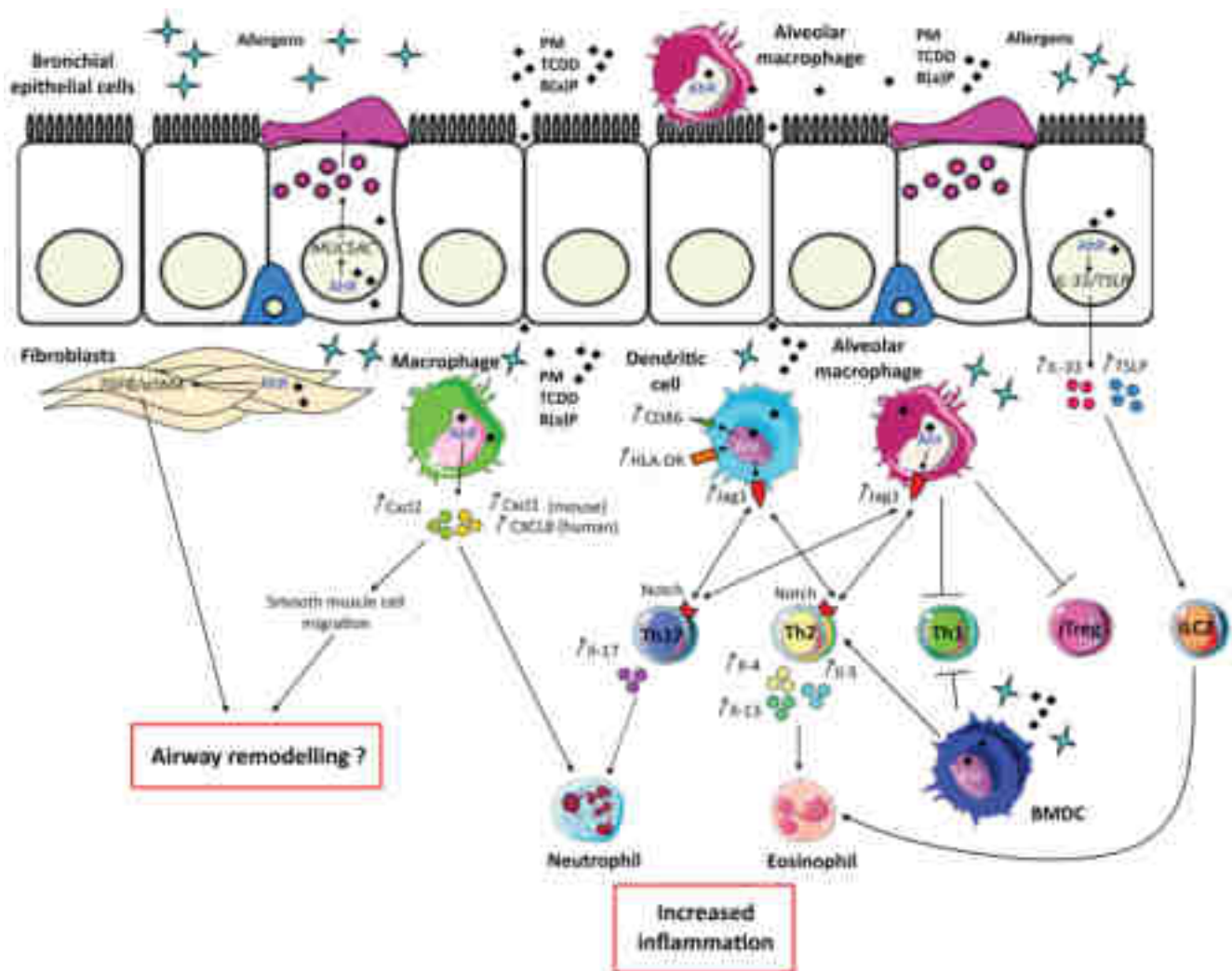


Figure 28 : Effets délétères de l'activation de l'Ahr dans l'asthme (101)

Le récepteur AhR est donc impliqué dans différents phénomènes inflammatoires lors de réponses allergiques de l'asthme. Il pourrait être un régulateur positif ou négatif de l'inflammation mais participerait également au remodelage bronchique des voies respiratoires. Ces différentes fonctions peuvent s'expliquer par la multitude de ligands d'Ahr utilisés lors des études mais également par leur affinité au récepteur. Néanmoins, l'Ahr joue un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires dans l'asthme.

DISCUSSION

1. L'hypothèse hygiéniste dans les maladies auto-immunes, les troubles psychiatriques ou encore le cancer

L'hypothèse de l'hygiène décrite dans les maladies allergiques, notamment dans l'asthme, a été étendue à d'autres maladies chroniques. En effet, certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type I (DT1) ou la sclérose en plaques présentent des caractéristiques semblables à celles décrites dans l'hypothèse de l'hygiène.

Les études épidémiologiques confirment un lien entre les facteurs environnementaux associés à l'hypothèse de l'hygiène et l'apparition du DT1. En effet, ce sont les pays développés, tels que le Canada ou le Royaume-Uni, qui affichent les incidences les plus élevées de DT1. De plus, le fait d'avoir des frères et sœurs plus âgés est négativement corrélé à l'apparition de diabète de type I. En outre, les accouchements par voie basse et l'allaitement semblent également avoir un effet protecteur sur le développement de DT1 (67).

Plus récemment, une approche similaire a émergé pour expliquer l'augmentation considérable des troubles psychiatriques tels que la dépression ou la bipolarité dans les pays occidentaux. Les troubles affectifs ou anxieux sont de plus en plus diagnostiqués dans les pays développés. Les patients souffrants de ces différents troubles présentent des caractéristiques inflammatoires similaires. On observe notamment l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et le système nerveux central accompagnés de taux élevés de protéine C réactive (CRP) ou encore l'activation de lymphocytes et de voies de signalisation inflammatoires telles que MAPK ou NF- κ B (98).

Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle essentiel dans le développement de ces pathologies. Le stress, par exemple, entraîne des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire modifiant le microbiote intestinal par libération de cortisol. Cette dysbiose intestinale pourrait conduire à un déséquilibre cytokinique ainsi qu'à une activation de la microglie dans le cerveau après transfert de cytokines inflammatoires à travers la barrière hémato-encéphalique. De plus, une perte de bactéries bénéfiques dans le microbiote intestinal entraînerait une diminution de produits dérivés du microbiote tels que le butyrate. Cette diminution aurait pour conséquence la régulation négative du γ -aminobutyrate, de la sérotonine et de la dopamine, tous impliqués dans les troubles psychiatriques (98).

L'hypothèse hygiéniste émerge également au sein de l'oncologie. Il est certain que certaines infections peuvent favoriser le développement de pathologies tumorales ; cependant, des effets positifs des réactions immunitaires induites par des microorganismes ont pu être observés. Ce sont notamment les leucémies infantiles qui ont été étudiées. Selon Greaves, un clone pré-leucémique est établi par

translocation chromosomique ou hyperdiploïdie avant la naissance. Lors de la petite enfance, un deuxième évènement déclencheur entraînerait une délétion ou une mutation de gène, puis la transformation en leucémie aiguë lymphoïde ou myéloïde. Les enfants exposés à un environnement microbien riche au début de leur vie pourraient être prêts à prévenir cette deuxième aberration contrairement aux enfants prédisposés dont le système immunitaire n'est pas suffisamment éduqué qui pourraient ne pas être en mesure d'éliminer les clones cellulaires malins en expansion. Ce concept fait encore l'objet de débats mais de récentes études sur l'impact de la ferme sur les leucémies infantiles ont conclu à un effet protecteur du milieu fermier sur le développement de la pathologie (98).

2. Controverse de l'hypothèse hygiéniste par le cas des helminthiases

Une étude menée dans les années 2000 au Gabon a permis d'observer une diminution des maladies atopiques chez les personnes ayant été infectées par des helminthes de type *Schistosoma*. Suite à ces observations, de nombreuses études sur des modèles murins ont permis de confirmer l'hypothèse que les helminthiases auraient un effet protecteur sur le développement d'allergies. En effet, il a été observé qu'une infection par un helminthe murin, le *Heligmosomoides polygyrus*, diminuait le recrutement cellulaire, l'hyperéosinophilie, les réponses aux allergènes ainsi que les manifestations bronchiques (67). Ces observations laisseraient penser que les helminthiases confirment l'hypothèse hygiéniste de Strachan. Néanmoins, les voies immunologiques impliquées lors de la réponse à une infection par helminthes ressemblent à celles mises en jeu lors d'une réaction allergique.

Lors d'une infection par un vers de type helminthe, les cellules épithéliales sécrètent des cytokines telles que la TSLP (*Thymic Stromal LymphoPoietin*), l'IL-1 α et l'IL-33 induisant une réponse de type Th2. D'autre part les ILC2, situées dans les muqueuses et la peau, sécrètent de l'IL-13 mais également de l'IL-4 qui sont des cytokines pro-Th2. Les basophiles pourraient également jouer un rôle dans l'orientation de la réponse immunitaire vers la voie Th2. Ces derniers sécrètent de l'IL-4 permettant l'amplification de la réponse Th2.

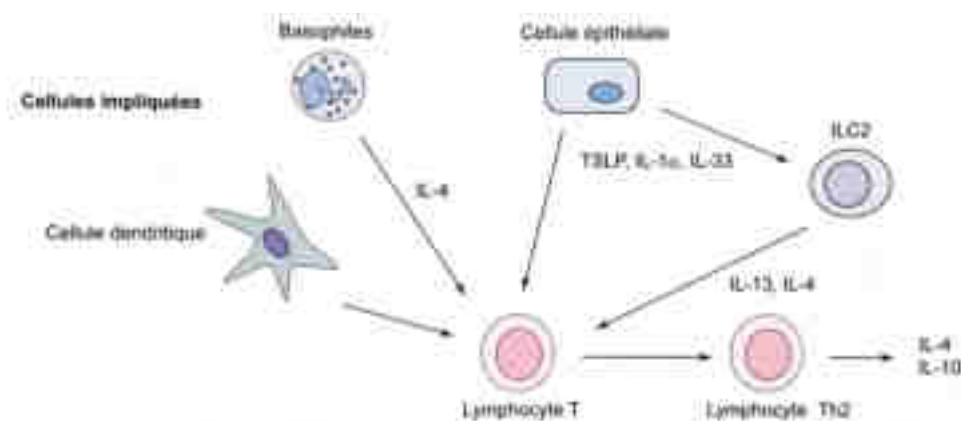


Figure 29 : Réponse Th2 (7)

Le mécanisme est ensuite identique à celui observé lors d'une réaction allergique. Les IgE portées par les récepteurs FcεRI et synthétisées par les plasmocytes vont reconnaître des antigènes sécrétés par les vers. Après reconnaissance, des substances toxiques ainsi que des cytokines pro-inflammatoires et des amines vasoactives vont être relarguées entraînant la mort du parasite.

3. Hypothèse hygiéniste et Covid-19

La pandémie de Covid-19 a bouleversé le quotidien de toute la population mondiale avec des conséquences diverses qui pourraient être observées à moyen et long terme. La pandémie a entraîné des pratiques inhabituelles des populations telles que l'isolement social, l'impossibilité de voyager ou encore une hygiène très poussée. Ce sont tant de raisons qui peuvent être à l'origine d'une modification microbienne chez l'Homme. La réduction de l'exposition aux microorganismes serait associée à une augmentation des maladies chroniques telles que l'asthme, le diabète ou encore les maladies auto-immunes. Des modèles d'animaux sans germes, dépourvus de microbiote, ont permis de mettre en évidence un taux plus élevé d'IgE associé à l'inflammation allergique (102).

B. Brett Finlaya *et al.* déclarent que les patients atteints de Covid-19 présentent une dysbiose majeure du microbiote intestinal avec une augmentation accrue de bactéries opportunistes telles que *Clostridium* et une diminution de bactéries symbiotiques bénéfiques telles que *Faecalibacterium*. Ils observent également une corrélation inverse entre l'abondance de *Bacteroides* et la charge de SARS-CoV2 à l'origine de la Covid-19. L'exposition à la diversité microbienne pourrait être associée à une diminution de la mortalité liée à la Covid-19 dans les pays peu développés ou en développement. Bien que limitées, certaines données tendent à démontrer que la dysbiose intestinale est notamment due à un épuisement de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* dans les intestins des patients atteints de Covid-19 (102).

L'asthme constitue un facteur de risque favorisant le développement des formes graves de Covid-19. De son côté, nous avons vu que le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la préparation du système immunitaire. La modification de la composition du microbiote intestinal peut avoir des conséquences sur les réponses immunitaires.

Les formes graves de Covid-19 sont notamment dues à une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, autrement appelée « tempête cytokinique ». Les interférons jouent un rôle important dans la réponse antivirale qui pourrait être influencée par le microbiote.

Des études sont en cours pour caractériser le microbiote respiratoire des patients atteints de Covid-19.

4. Remise en cause de l'hypothèse hygiéniste

Il a été établi que les changements des modes de vie, l'urbanisation rapide, la modification du régime alimentaire ou encore les antibiotiques ont eu des effets importants sur le microbiome humain entraînant une défaillance dans l'immunotolérance et augmentant donc le risque de maladies allergiques. Cependant le concept de l'hypothèse hygiéniste est remis en question et notamment le terme « hygiène ».

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'hygiène est définie comme un ensemble de mesures (moyens et pratiques) visant à prévenir les infections et l'apparition de maladies infectieuses. Elle est basée essentiellement sur trois actions : (1) le nettoyage et la déterision ; (2) la désinfection ; (3) la conservation.

Rien ne prouve que l'hygiène, telle que la conçoit la population, soit responsable des modifications observées cliniquement, c'est pourquoi, le terme « hypothèse de l'hygiène » est aujourd'hui considéré par beaucoup comme une appellation trompeuse (103). Certains scientifiques déclarent même qu'il est dangereux de maintenir ces propos car un réel malentendu peut survenir notamment sur l'hygiène du corps (104). L'idée que nous devrions être moins hygiéniques est fausse.

Un autre concept selon lequel une exposition précoce aux microbes non pathogènes est nécessaire pour entraîner le système immunitaire à réagir de manière appropriée aux stimuli est apparu. Si cette nouvelle hypothèse appelée « Old friends hypothesis » est vraie, le fait de réduire l'hygiène personnelle n'aura pas d'impact sur les taux de troubles inflammatoires et allergiques chroniques ; en revanche, cela augmentera les infections.

CONCLUSION

L'asthme est une pathologie multifactorielle dont la prévalence est en constante augmentation. De nombreux scientifiques se sont intéressés à l'émergence des maladies allergiques et auto-immunes dans la seconde partie du vingtième siècle. C'est notamment le docteur Strachan qui introduit le concept d'hypothèse hygiéniste en 1989. Cette théorie suppose que certains agents pathogènes auraient un effet favorable sur l'apparition de phénomènes allergiques ou de maladies auto-immunes.

Les études menées sur l'exposome dans sa globalité ont permis de mesurer l'importance de l'environnement dans cette théorie. En effet, l'exposition au milieu rural dans l'enfance aurait un effet protecteur vis-à-vis de l'asthme. De plus ce mode de vie entraîne des comportements alimentaires différents qui pourraient également avoir un impact sur la prévalence des maladies allergiques.

On a également pu mettre en évidence une forte variabilité géographique de la prévalence de l'asthme qui suit un gradient Nord/Sud, les pays du Nord développant plus de maladies allergiques par rapport aux pays du Sud. Ils possèdent un PIB par habitant plus élevé et leur industrialisation a notamment permis un meilleur accès aux soins. En effet, la consommation de certains médicaments tels que les antibiotiques augmenterait le risque de développement d'asthme allergique.

Le microbiote joue également un rôle très important dans l'hypothèse hygiéniste. La composition du microbiote intestinal aurait un impact sur le développement et l'homéostasie du système immunitaire. En effet, des différences significatives ont été observées entre les sujets sains et les sujets allergiques. La composition du microbiote intestinal peut être influencée par différents facteurs tels que le régime alimentaire, le type d'accouchement, les infections ou encore l'exposition aux antibiotiques.

Moins étudié, notamment en raison des difficultés d'échantillonnage, le microbiote respiratoire présente également des différences qualitatives et quantitatives entre les sujets sains et les sujets allergiques. En effet, le mode d'accouchement influence la composition du microbiote respiratoire. Des modèles murins supposent actuellement que la consommation d'antibiotiques diminuerait la richesse des espèces bactériennes. Cependant, la corrélation entre les altérations du microbiote pulmonaire induites par les antibiotiques et l'apparition d'asthme chez l'Homme n'a pas encore été démontrée.

Bien que séparés anatomiquement, les microbiotes intestinaux et pulmonaires entretiennent des relations étroites notamment à travers l'axe intestin-poumons. Les signaux échangés à travers la circulation sanguine et lymphatique permettent à la flore intestinale de moduler les réponses immunitaires pulmonaires. En effet, une dysbiose intestinale augmente l'inflammation pulmonaire dans les modèles murins.

L'allergie se caractérise par une réponse Th2 prédominante avec sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, IL-5 et IL-13. L'IL-5 permet l'attraction et l'activation des polynucléaires éosinophiles alors que l'IL-4 et l'IL-13 permettent la commutation isotypique des plasmocytes vers la synthèse d'IgE. Néanmoins un rétrocontrôle négatif peut se produire et ainsi favoriser un phénotype à dominante Th1.

Les réponses inflammatoires sont régulées par les lymphocytes T régulateurs notamment par synthèse de l'IL-10. Les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives de l'IL-10 permettent de restaurer l'intégrité des cellules épithéliales afin de favoriser la cicatrisation. De plus, elle inhibe la migration et la survie des éosinophiles lors d'une inflammation d'origine allergique et régule négativement la commutation isotypique des lymphocytes B induite par l'IL-4. En outre, les cellules T régulatrices expriment constitutivement le CD25 et le facteur de transcription FoxP3. Des mutations du CD25 ou de FoxP3 chez l'Homme peuvent être à l'origine d'un défaut de tolérance.

L'Aryl hydrocarbon Receptor est impliqué dans différents mécanismes inflammatoires de l'asthme. Exprimé dans différentes cellules immunitaires, il régule positivement et négativement l'inflammation en exerçant des effets bénéfiques ou délétères dans l'asthme. D'une part, l'AhR agirait comme un régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T pro-inflammatoires et favoriserait un phénotype anti-inflammatoire. D'autre part, AhR favoriserait des phénomènes pro-inflammatoires, notamment en favorisant la transcription des gènes codant pour des cytokines ainsi que la sécrétion de TGF- β à l'origine du remodelage bronchique. Son rôle apparaît donc très controversé.

Les données de la littérature s'accordent sur l'impact de l'exposome et du microbiome dans l'apparition de maladies allergiques. Cependant, le mécanisme d'action de cette exposition précoce aux microorganismes sur le développement favorable du système immunitaire reste mal connu et nécessite des études complémentaires notamment sur l'Homme.

Bibliographie

1. CHARLES RICHEL - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/charles-richet/>
2. Universalis E. ALLERGIE & HYPERSENSIBILITÉ [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/allergie-et-hypersensibilite/>
3. Asthme, Santé Publique France [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>
4. Dr. CASERIO- SCHÖNEMANN C, Dr. DELMAS MC, FORGEOT C, NAUD J, PEDRONO G. Asthme de la rentrée – Rentrée scolaire 2022. Sante Publique France, Société Française de Médecine d'Urgence, SOS Médecins; 2022 sept.
5. Asthme [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>
6. Quelles sont les causes de l'asthme ? VIDAL.FR [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/causes.html>
7. Gros F, Fournel S, Liégeois S, Richard D, Soulas-Sprauel P. Atlas d'immunologie. De la détection du danger à l'immunothérapie. Dunod; 2018. 172 p. (Sciences Sup).
8. GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
9. Recommandations GINA (Global Initiative for Asthma Revised) 2006 [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/complement/471241/demo/dossier/html/SPE40_P401_1.html
10. Figure 2 Summary of IgG and IgE structure and function. (A) IgG... [Internet]. ResearchGate. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Summary-of-IgG-and-IgE-structure-and-function-A-IgG-antibody-structure-is-of-four_fig1_347531452
11. Structure du FcεRI | e-Allergo - Votre site de formation en allergologie [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://fr.eallergo-refonte.elsevier.cc/immunologie-et-genetique/immunoglobulines-e/recepteur-de-forte-affinite-pour-lige-fceri/structure-du>
12. Engeroff P, Vogel M. Le rôle des récepteurs de l'IgE dans le contrôle de la réaction allergique. Revue française d'Allergologie. fev 2019;59:204-6.
13. Gachet C. Molecular mechanisms of

- platelet activation. Bull Acad Natl Med. 2013;
14. OZIER A. Etude physiopathologique de l'inflammation et du remodelage bronchique dans l'asthme [Internet]. Université de Bordeaux; 2011 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: [2011BOR21810.pdf](https://www.theses.fr/theses/2011BOR21810.pdf) - Theses<https://www.theses.fr> > ...
 15. Benayoun L, Pretolani M. Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanismes et enjeux thérapeutiques. Med Sci (Paris). mars 2003;19(3):319-26.
 16. Boulet LP, Yorgancioglu A, Decker R. POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. :47.
 17. LANDRY Y, GIES JP, SICK E. Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique. Dunod; 2019. 486 p. (Sciences Sup).
 18. Résumé des caractéristiques du produit - VENTOLINE 100 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64720167&typedoc=R>
 19. Résumé des caractéristiques du produit - BRICANYL TURBUHALER 500 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60961427&typedoc=R>
 20. Résumé des caractéristiques du produit - ASMELOR NOVOLIZER 12 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67122869&typedoc=R>
 21. Résumé des caractéristiques du produit - FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61963153&typedoc=R>
 22. Résumé des caractéristiques du produit - FORADIL 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66732677&typedoc=R>
 23. Résumé des caractéristiques du produit - SEREVENT DISKUS 50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69163238&typedoc=R>
 24. Résumé des caractéristiques du produit - SEREVENT 25 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67274478&typedoc=R>

25. Résumé des caractéristiques du produit - BRICANYL L.P. 5 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65708972&typedoc=R>
26. Résumé des caractéristiques du produit - INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60701778&typedoc=R>
27. Résumé des caractéristiques du produit - SYMBICORT TURBUHALER 100 microgrammes/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67916395&typedoc=R>
28. Résumé des caractéristiques du produit - DUORESP Spiromax 160 microgrammes/4,5 microgrammes, poudre pour inhalation [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210521151915/anx_151915_fr.pdf
29. Résumé des caractéristiques du produit - FLUTIFORM 125 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61046628&typedoc=R>
30. Résumé des caractéristiques du produit - SERETIDE DISKUS 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67546191&typedoc=R>
31. Résumé des caractéristiques du produit - SERETIDE 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec valve doseuse - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69505268&typedoc=R>
32. Résumé des caractéristiques du produit - ATROVENT 20 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66698997&typedoc=R>
33. Résumé des caractéristiques du produit - BECLOJET 250 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66698997&typedoc=R>

- <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60571391&typedoc=R>
34. Résumé des caractéristiques du produit - BECLOSPRAY 250 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62096580&typedoc=R>
35. Résumé des caractéristiques du produit - BECLOSPIN 400 microgrammes, suspension pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60260910&typedoc=R>
36. Résumé des caractéristiques du produit - BEMEDREX EASYHALER 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66928163&typedoc=R>
37. Résumé des caractéristiques du produit - MIFLASONE 100 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68711009&typedoc=R>
38. Résumé des caractéristiques du produit - FLIXOTIDE DISKUS 100 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61856322&typedoc=R>
39. Résumé des caractéristiques du produit - FLIXOTIDE 50 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68652265&typedoc=R>
40. Résumé des caractéristiques du produit - ALVESCO 160 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66052179&typedoc=R>
41. Résumé des caractéristiques du produit - MIFLONIL 200 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62152730&typedoc=R>
42. Résumé des caractéristiques du produit - NOVOPULMON NOVOLIZER 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62152730&typedoc=R>

- publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60468092&typedoc=R
43. Résumé des caractéristiques du produit - PULMICORT TURBUHALER 100 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68441909&typedoc=R>
44. Résumé des caractéristiques du produit - PULMICORT 1 mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66664532&typedoc=R>
45. Résumé des caractéristiques du produit - ASMANEX TWISTHALER 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69337532&typedoc=R>
46. XOLAIR [Internet]. VIDAL. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/xolair-28222.html>
47. BACH JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nature reviews immunology*. 16 oct 2017;18.
48. BACH JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England Journal of Medicine*. 19 sept 2002;347(12).
49. Renz H, Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol*. mars 2021;21(3):177-91.
50. INSERM. Ambiance ta life : C'est quoi l'exposome [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/ambiance-ta-life-cest-quoi-lexposome/>
51. WILD C. Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. août 2005;
52. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of external exposome on microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*. 18 déc 2021;
53. KUEHNI CE. Asthma in young south Asian women living in the United Kingdom: the importance of early life. 20 déc 2006; Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02627.x>
54. Ege MJ, Mayer Melanie. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. *The New England Journal of Medicine*. 2011;
55. Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2009;123(4):774-782.e5.
56. Les asthmatiques doivent se méfier de

- la pollution de l'air [Internet]. UNEP. 2019 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.unep.org/fr/actualites-et-recits/recit/les-asthmatiques-doivent-se-mefier-de-la-pollution-de-lair>
57. Bauer M, Hystad P, C Anenberg S. Global, national and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO₂ pollution : estimates from global datasets. *The lancet*. 2019;
58. Nowak D, Heinrich J, Jorres R. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults : West and East Germany. *European Respiratory Journal*. 1996;
59. Papageorgiou N, Gaga M, Marossis C. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Athens, Greece. *Respir Med*. 1997;
60. Qu'est-ce que le produit intérieur brut (PIB) ? [Internet]. *vie-publique.fr*. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/270043-quest-ce-que-le-produit-interieur-brut-pib>
61. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
62. Ver Heul A, Planer J, Kau AL. The Human Microbiota and Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. déc 2019;57(3):350-63.
63. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, et al. Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Gut-related Microbes. *J Agric Food Chem*. mai 2011;
64. Ege MJ. The Hygiene Hypothesis in the Age of the Microbiome. *Ann Am Thorac Soc*. nov 2017;14(Supplement_5):S348-53.
65. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 30 sept 2015;7(307):307ra152.
66. Microbiote intestinal (flore intestinale) - Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies - Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
67. T Stiemsma L, A Reynolds L, E Turvey S, Finaly BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets and Therapy*. 27 juill 2015;
68. T. R. Abrahamsson, H. E. Jakobsson, A. F. Andersson, B. Björkstén. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical & Experimental allergy*. juin 2014;44(6).
69. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral Treatment with Live *Lactobacillus reuteri* Inhibits the Allergic Airway Response in Mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175.
70. Arslanoglu, Moro, Schmitt. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *The Journal of Nutrition*. juin 2008;June 2008.
71. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al.

- The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2 août 2013;341(6145):569-73.
72. Rouzair P, Mayol K, Viel S, Bienvenu J, Walzer T. Homéostasie des cellules *natural killer*. *Med Sci (Paris)*. avr 2012;28(4):403-8.
73. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 27 avr 2012;336(6080):489-93.
74. Jakobsson, Abrahamsson, Jenmalm. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut microbiota*. 2013;
75. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJW. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: A dose-dependent relationship. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;
76. Slob E, Brew B, Vijverberg SJH et al. Early-life antibiotic use and risk of asthma and eczema: results of a discordant twin study. *Asthma and Pediatrics*. 2020;
77. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. mai 2016;65(5):749-56.
78. Jordakieva G, Kundi M, Untersmayr E, Pali-Schöll I, Reichardt B, Jensen-Jarolim E. Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition. *Nat Commun*. 30 juill 2019;10(1):3298.
79. Mishiro T, Oka K, Kuroki Y, Takahashi M, Tatsumi K, Saitoh T, et al. Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. mai 2018;33(5):1059-66.
80. Vong O. Le microbiote pulmonaire, un enjeu récent en microbiologie médicale [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2020 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/06/10/9870/>
81. Guilloux CA, Lamoureux C, Héry-Arnaud G. Les bactéries anaérobies, ces inconnues du microbiote pulmonaire. *Med Sci (Paris)*. mars 2018;34(3):253-60.
82. Ploton MC, Abakka S, Amouyal E, Besnard C, Dufour L, El Harrif S, et al. Le microbiote pulmonaire. *Archives de Pédiatrie*. 1 juill 2017;24(7):667-74.
83. Lal CV, Travers C, Aghai ZH, Eipers P, Jilling T, Halloran B, et al. The Airway Microbiome at Birth. *Sci Rep*. 4 août 2016;6:31023.
84. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2011;184(2):198-205.
85. Hauptmann M, Schaible UE. Linking microbiota and respiratory disease. *FEBS Letters*. 2016;590(21):3721-38.
86. Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates | *NEJM* [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur:

- https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052632?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_p ub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
87. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2011;127(2):372-381.e1-3.
 88. Bosch AATM, Levin E, Houten MA van, Hasrat R, Kalkman G, Biesbroek G, et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *eBioMedicine.* 1 juill 2016;9:336-45.
 89. Liao SL, Tsai MH, Yao TC, Hua MC, Yeh KW, Chiu CY, et al. Caesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. *Sci Rep.* 22 août 2017;7(1):9053.
 90. Yang X, Feng H, Zhan X, Zhang C, Cui R, Zhong L, et al. Early-life vancomycin treatment promotes airway inflammation and impairs microbiome homeostasis. *Aging (Albany NY).* 13 avr 2019;11(7):2071-81.
 91. Li Z, Li Y, Sun Q, Wei J, Li B, Qiu Y, et al. Targeting the Pulmonary Microbiota to Fight against Respiratory Diseases. *Cells.* 7 mars 2022;11(5):916.
 92. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota - PubMed [Internet]. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26500629/>
 93. Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol.* déc 2004;12(12):562-8.
 94. S. Boniface, A. Magnan, D. Vervloet. Th2 - La lettre du pneumologue. Le courrier de l'Observatoire thérapeutique [Internet]. Edimark. janv 2001 [cité 20 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2149.pdf>
 95. Masson E. Lymphocytes T régulateurs, atopie et asthme : un nouveau concept en trois dimensions [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/157013/pdf/lymphocytes-t-regulateurs-atopie-et-asthme-un-nou>
 96. Khan MA. Regulatory T cells mediated immunomodulation during asthma: a therapeutic standpoint. *Journal of Translational Medicine.* 2 déc 2020;18(1):456.
 97. VUDDAMALAY Y. Lymphocytes T régulateurs CD8+CD28low: Différenciation et rôle dans l'asthme allergique [Internet]. Université de Toulouse; 2014 [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/3440/1/2014TOU30254.pdf>
 98. Garn H, Potaczek DP, Pfefferle PI. The Hygiene Hypothesis and New Perspectives—Current Challenges Meeting an Old Postulate. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [cité 16 déc 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.637087>
 99. Sepahi A, Liu Q, Friesen L, Kim CH. Dietary fiber metabolites regulate innate lymphoid cell responses. *Mucosal Immunol.* mars 2021;14(2):317-30.

100. Debbie L. Rôle du récepteur des hydrocarbures aromatiques chez les cellules T auxiliaires dans le contrôle de la réponse immunitaire [Internet]. Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique Institut Armand Frappier; 2015 [cité 24 déc 2022]. Disponible sur: <https://espace.inrs.ca/id/eprint/6763/1/Lim-D-M-Novembre2015.pdf>
101. Poulain-Godefroy O, Bouté M, Carrard J, Alvarez-Simon D, Tsicopoulos A, de Nadai P. The Aryl Hydrocarbon Receptor in Asthma: Friend or Foe? *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2020;21(22):8797.
102. Finlay BB, Amato KR, Azad M, Blaser MJ, Bosch TCG, Chu H, et al. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 9 févr 2021;118(6):e2010217118.
103. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health*. juill 2016;136(4):213-24.
104. Cleaning up the hygiene hypothesis [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1700688114>

Nom : Avdicevic

Prénom : Selma

Née le : 22/01/1998 à Tuzla (Bosnie-Herzégovine)

TITRE DE LA THÈSE :

**L'INFLUENCE DE L'EXPOSOME DANS LA SENSIBILISATION ALLERGIQUE :
EXEMPLE DE L'ASTHME**

Date et lieu de soutenance : 03/03/2023 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ :

Née en 1989, l'hypothèse hygiéniste suppose que l'augmentation de la prévalence des allergies, et notamment de l'asthme, observée ces dernières années résulte d'un manque d'exposition à des microorganismes essentiels à notre système immunitaire, lors de la petite enfance. Cette thèse, en décrivant l'impact de l'exposome sur le développement de l'asthme, vise à illustrer l'état actuel des connaissances sur ce sujet.

L'impact des mouvements migratoires, du milieu de vie, de l'alimentation ainsi que de la pollution sur le développement de l'asthme allergique permet de supposer que les facteurs environnementaux prennent une place importante dans l'hypothèse hygiéniste. De plus, les études épidémiologiques permettent d'illustrer la répartition de l'asthme selon des critères géographiques et socio-économiques.

D'autre part, l'étude du microbiote intestinal et pulmonaire met en évidence des différences significatives chez les individus asthmatiques. Des facteurs tels que le mode d'accouchement, l'alimentation par le lait maternel ou encore la consommation de médicaments modifient la composition qualitative et quantitative des différents microbiotes. Ces modifications, encore appelées dysbioses, pourraient jouer un rôle essentiel dans le développement de maladies allergiques.

Différents facteurs ont donc contraint le système immunitaire à s'adapter, notamment au niveau de l'équilibre des cellules Th1/Th2. De plus, d'autres cellules, telles que les Innate Lymphoid Cells ou encore les lymphocytes T régulateurs, sont largement étudiées dans le cadre de l'hypothèse hygiéniste. Plus récemment, le rôle du récepteur aux aryl hydrocarbones a émergé dans les différentes voies de signalisation du système immunitaire comme un acteur important de l'asthme allergique.

MOTS-CLÉS :

Asthme – Exposome – Hypothèse hygiéniste – Microbiome – Auto-immunité