



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

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

Département Biologie

Laboratoire de biologie moléculaire appliquée et immunologie



MÉMOIRE

Présenté par

GOURARI Sarra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème :

Impact des AGCC sur le statut de la vitD chez l'enfant asthmatique

Sous la direction de Docteur Chahrazede EL MEZOUAR

Soutenu le 12-07-2021, devant le jury composé de :

Président	ARIBI Mourad	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Remerciement

Tout d'abord je tiens à remercier beaucoup ALLAH pour mon succès au cours de ma carrière universitaire et pour avoir terminé ce travail et je remercie tous mes profs au cours de ma vie scolaire...

En guise de reconnaissance, je tiens à remercier, très sincèrement, le Professeur ARIBI Mourad, responsable de la formation Master Immunologie, j'ai eu l'honneur et la chance de bénéficier de ses connaissances et compétences, de ses précieux conseils et de son suivi tout au long de notre parcours académique.

Mes remerciements s'adressent particulièrement au Docteur EL MEZOVAR Chahrazède, pour son encadrement de qualité, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu'il a consacré à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail :

A l'homme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon cher père Mohyeddine. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A la femme, mon précieux offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite, et tout mon respect : mon adorable mère Atika. Merci pour tes prières, puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes chers frères Ahmed et Mohamed pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral. Que Dieu le tout puissant vous comble de sa grâce et de sa protection.

A mon fiancé Sidi Mohammed ; depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours la meilleure. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le bon Dieu qui a croisé nos chemins.

A toute ma famille et tous ce qui compte chère pour moi.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

TABLES DES MATIERES

Avant-propos	iii
Tables des matières	iv
Liste des figures	vi
Liste des tableaux	vii
Liste des abréviations	viii
Résumé	xii
Abstract	xii
Résumé en Arabe	xii
Introduction.....	1
Chapitre 1. Revue de la littérature.....	2
1. Asthme.....	2
2. Asthme allergique pédiatrique.....	3
2.1. Généralité.....	3
2.2. Etiologie.....	4
2.2.1. Facteurs environnementaux.....	4
2.2.1.1. Allergènes.....	4
2.2.1.2. Infection virale.....	5
2.2.1.3. La pollution de l'air.....	5
2.2.1.4. Le tabagisme.....	5
2.2.2. Facteurs génétiques.....	6
2.3. Epidémiologie.....	6
2.4. Diagnostique.....	7
2.5. Crises d'asthme.....	9
2.6. Processus immunopathologique de l'asthme allergique.....	9
2.6.1. Phase précoce.....	9
2.6.2. Phase tardive.....	10
2.6.3. Phase de remodelage bronchique.....	11
2.7. Traitement et contrôle de l'asthme.....	12
3. Microbiote, fibres alimentaires et asthme allergique	15
3.1. Définition du microbiome.....	15
3.2. Axe microbiote intestinale-pulmonaire, et son rôle dans l'immunomodulation au cours de l'asthme allergique pédiatrique.....	16
3.3. Fibres alimentaires et asthme allergique.....	17

4. Vitamine D.....	17
4.1. Origine.....	17
4.2. Métabolisme de la vitamine D.....	19
4.3. Récepteur et gène.....	20
4.4. Action biologique de la vitamine D.....	22
4.4.1. Homéostasie phosphocalcique.....	22
4.4.2. Fonction non classique.....	25
4.5. Vitamine D et système immunitaire pulmonaire.....	26
4.5.1. Rôle de vitamine D pendant la grossesse et au début de la vie.....	27
4.5.2. Vitamine D et rôle immunomodulateur dans l'asthme allergique.....	28
4.6. Mesure de la vitamine D.....	29
4.7. Le taux optimal de la vitamine D.....	30
4.8. Supplémentation recommandée.....	30
Chapitre 2. Conclusion et perspectives.....	32
Chapitre 3. Références bibliographiques.....	33

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 L'hétérogénéité de l'immunopathologie de l'asthme.

Figure 1.2.1 Représentation schématique d'une bronche normale (saine) et d'une bronche inflammée chez un enfant asthmatique.

Figure 1.2.2 Taux de prévalence rapportés dans les différentes enquêtes AIR.

Figure 1.2.3 Réponse immunitaire des cellules T dans les voies respiratoires asthmatiques.

Figure 1.2.4 Stratégie de traitement et contrôle de l'asthme selon GINA 2021.

Figure 1.3.1 Facteurs de la vie précoce influençant le microbiote du nourrisson.

Figure 1.3.2 Facteurs de début de vie influençant les membres de la communauté microbienne et le risque d'allergie et d'asthme.

Figure 1.4.1 La structure de la vitamine D2, de la vitamine D3 et de leurs précurseurs.

Figure 1.4.2 Représentation schématique du métabolisme de la vitamine D3.

Figure 1.4.3 Une carte du gène nVDR sur le chromosome 12q12.

Figure 1.4.4 VDR montre une similitude avec l'organisation structurale canonique NR.

Figure 1.4.5 Vue générale du VDR.

Figure 1.4.6 Les actions rapides de la 1,25(OH)₂D-VDR sur le flux de calcium dans la cellule musculaire.

Figure 1.4.7 Différentes étapes de synthèse du calcitriol, facteurs régulant la 1- α -hydroxylase rénale et actions endocrines phosphocalciques et autocrines/paracrines non phosphocalciques du calcitriol.

Figure 1.4.8 Effets immunomodulateurs de la vitamine D sur les cellules inflammatoires dans l'asthme allergique.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.2.1 La stratégie de traitement et de contrôle d'asthme selon ces différents stades selon GINA 2021.

Tableau 1.2.2 Les doses des corticoïdes prescrits par le praticien pour les enfants asthmatiques âgés de 6 à 11 ans.

Tableau 1.4.1 Les principales sources alimentaires de la vitamine D (1 mg = 40 UI).

Tableau 1.4.1 Expression du récepteur de la vitamine D (VDR) et de la 1 α -hydroxylase aux niveaux des organes, des tissus et des cellules.

Tableau 1.4.2 Principales études sur le rôle de la vitamine D chez les enfants asthmatiques.

Tableau 1.4.3 Les concentrations de 25(OH)D circulante dans le sérum se retrouvent dans diverses conditions biologiques.

LISTE DES ABREVIATIONS

1,25(OH)₂D₃ : 1,25-dihydroxy-vitamine D3 ou calcitriol

25(OH)D₃ : 25OH vitamine D3 ou calcidiol

A

ADAM33 : A disintegrin And Metalloprotease 33.

AIR : Asthma Insights and Reality.

AP-1 : Protéine Activatrice-1.

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

B

BDP : Beclometasone dipropionate.

DPI : Dry Powder Inhaler.

C

CYFIP2 : Cytoplasmic FMR1-interacting Protein 2.

CDHR3 : Cadherin-related family member 3.

CYP24A1 : Cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1.

CYP27B1 : Cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1.

CYP2J3 : Cytochrome P450 family 2 subfamily J polypeptide 3.

CYP2R1 : Cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1.

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène.

CD14 : Cluster of Differentiation 14.

CXCL8, CXCL10 : Chemokine 8, Chemokine 10.

CDX2 : Caudal Type Homeobox transcription factor 2.

D

DPP10 : Dipeptidyl Peptidase-like Protein 10.

DEP : Débit expiratoire de pointe.

DC : Dendritic cells.

E

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires.

E.coli : Escherichia coli.

F

FeNO : Monoxyde d'azote exhalé fractionné.

FA : Fibres Alimentaires

G

GINA : Global Initiative for Asthma.

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor.

GWAS : Génome Wide Association Study.

H

HLA-G : Human Leukocyte Antigen G.

HFA : Hydrofluoroalkane.

I

IOM : Institut Of Medecine.

IgE : Immunoglobuline E.

ICS : Corticostéroïdes inhalés.

IL-3, 4, 5, 6, 13, 17 : Interleukines-3, 4, 5, 6, 17.

IRAK3 : Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 3.

L

LABA : Long acting β_2 adrenergic receptor agonists.

LTRA : Leucotriènes Receptor Antagonistes.

LL-37 : Antimicrobial peptide.

N

NPSR1 : Neuropeptide S Receptor 1.

NFkB : Nuclear Factor-Kappa B.

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OPN3 : Encephalopsin or Panopsin.

OCS : Corticostéroïdes orales.

P

PHF11 : Plant Homeodomain Finger Protein 11.

PTH : Parathyroid Hormone.

R

RV-C : Rhinovirus C.

RXR : Retinoid X Receptor.

S

SABA : Short acting β_2 adrenergic receptor agonists.

T

TReg : Lymphocyte T régulatrice.

Th1, Th2, Th17 : Lymphocyte T helper 1,2,17.

TGF-B : Transforming Growth Factor Beta.

TNF : Tumor Necrosis Factors.

U

UFC : Unité Formatrice de Colonie.

UVB : Ultraviolet B.

V

VRS : Virus Respiratoire Syncytial.

VDR : Vitamin D Receptor.

VDRE : Vitamin D Response Element.

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde.

Vit D : Vitamine D.

Résumé

L'asthme est une maladie hétérogène courante et plus répandue chez les enfants, généralement caractérisée par une inflammation chronique de type Th2 des voies respiratoires ; cette revue de littérature montre qu'un taux suffisant en vitamine D diminue les exacerbations et réduit les crises d'asthme par son effet immunomodulateur sur les cellules inflammatoires dans les poumons et la balance Th1/Th2 ainsi que le bon contrôle de l'asthme.

Mots clés

Asthme allergique, vitamine D, VDR, immunomodulation.

Abstract

Asthma is a common heterogeneous disease and more prevalent in children, usually characterized by chronic Th2-type inflammation of the airways ; this literature review shows that sufficient vitamin D levels decrease exacerbations and reduce asthma attacks through its immunomodulatory effect on inflammatory cells in the lungs and the Th1/Th2 balance as well as good asthma control.

Key words

Allergic asthma, vitamin D, VDR, immunomodulation.

ملخص

الربو هو مرض غير متجانس شائع وأكثر انتشارًا لدى الأطفال، ويتميز عادةً بالتهاب مزمن من النوع Th2 في الشعب الهوائية؛ تظهر هذه المجلة الأدبية أن المستوى الكافي من فيتامين د يقلل من التفاقم ويقلل من نوبات الربو من خلال تأثيره المناعي على الخلايا الالتهابية في الرئتين وتوازن Th1 / Th2 بالإضافة إلى التحكم الجيد في الربو.

الكلمات الدالة

الربو التحسسي، فيتامين د، VDR، تعديل المناعة.

Introduction

L'asthme allergique est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires associée à une hyperréactivité et réponse exagérée face à des déclencheurs spécifiques, caractérisée par une respiration sifflante, l'essoufflement, une toux, l'obstruction thoracique et bronchoconstriction. Ces symptômes sont causés par l'obstruction du flux d'air dans les poumons généralement réversible soit spontanément soit sous traitement tel que le bronchodilatateur (Quirt et al., 2018). Plus de 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'asthme (Finotto, 2019).

L'asthme allergique est le phénotype d'asthme le plus répandu surtout chez l'enfant (Akar-Ghibril et al., 2020), et témoigne l'afflux des cellules inflammatoires telles que les éosinophiles, les mastocytes, les neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages (Boonpiyathad et al., 2019). Les cytokines de LTh2 (IL-4, IL-5, IL-13) favorisent l'augmentation de l'éosinophilie, des IgE et la dégranulation des mastocytes, dans les voies respiratoires asthmatiques résultent des lésions, ce phénomène s'appelle « remodelage » (Ali and Nanji, 2017).

Par ailleurs, la vitamine D qui englobe la vitamine D2 « ergocalciférol » et la vitamine D3 « cholécalciférol » est formée à partir du 7-déhydrocholestérol produit dans la peau sous l'effet des rayons UVB à 80%, mais aussi par l'alimentation, elle est absorbée sous forme de vitamine D2 (aliments végétaux, champignons) ou sous forme de vitamine D3 (poissons, œufs, ...). Pour qu'elle soit activée, elle doit être métabolisée par le foie et le rein en 1.25-déhydroxyvitamine D (1.25(OH)₂D, calcitriol) (Sikorska-Szaflik and Sozańska, 2020).

La vitamine D est un facteur régulateur du métabolisme du phosphate et calcium dans l'organisme, ses effets pléiotropiques sont découverts au cours de ces deux dernières décennies grâce à la présence de son récepteur « VDR » dans des cellules de plusieurs tissus et différents systèmes y compris presque la totalité des cellules immunitaires. La carence en vitamine D est incriminée dans le développement de plusieurs maladies telles que les maladies allergiques, et sa supplémentation dans leurs traitements aurait un avantage important (Lipińska-Opałka et al., 2021).

Le VDR fait partie des récepteurs nucléaires dans les cellules épithéliales respiratoires et dans le muscle lisse bronchique, résulte ainsi une relation entre l'asthme et le métabolisme de la vitamine D (Iqbal and Freishtat, 2011), son gène se situe dans le bras long du chromosome 12 chez l'homme (Kilic et al., 2019).

La 1.25(OH)₂D est impliqué dans la croissance des poumons et le développement du système immunitaire ce qui la rend utile dans la prévention primaire de l'asthme (Mailhot and White, 2020).

1. Asthme

L'asthme est une maladie hétérogène courante, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires. Il se définit par des symptômes respiratoires tels que l'essoufflement, respiration sifflante, oppression thoracique et toux, dont l'intensité varie dans le temps, aussi par une limitation variable du débit expiratoire. Cette limitation du débit d'air peut devenir persistante (GINA 2021), elle est due à un rétrécissement des voies aériennes et d'une augmentation du mucus. Ce rétrécissement résulte d'une inflammation chronique due à l'extravasation du plasma et à l'afflux de cellules inflammatoires. L'hyperréactivité des voies respiratoires dans l'asthme est une réponse exagérée à un stimulus non spécifique (Boonpiyathad et al., 2019).

L'OMS définit l'asthme par une maladie chronique non transmissible dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre et qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante (OMS 2021).

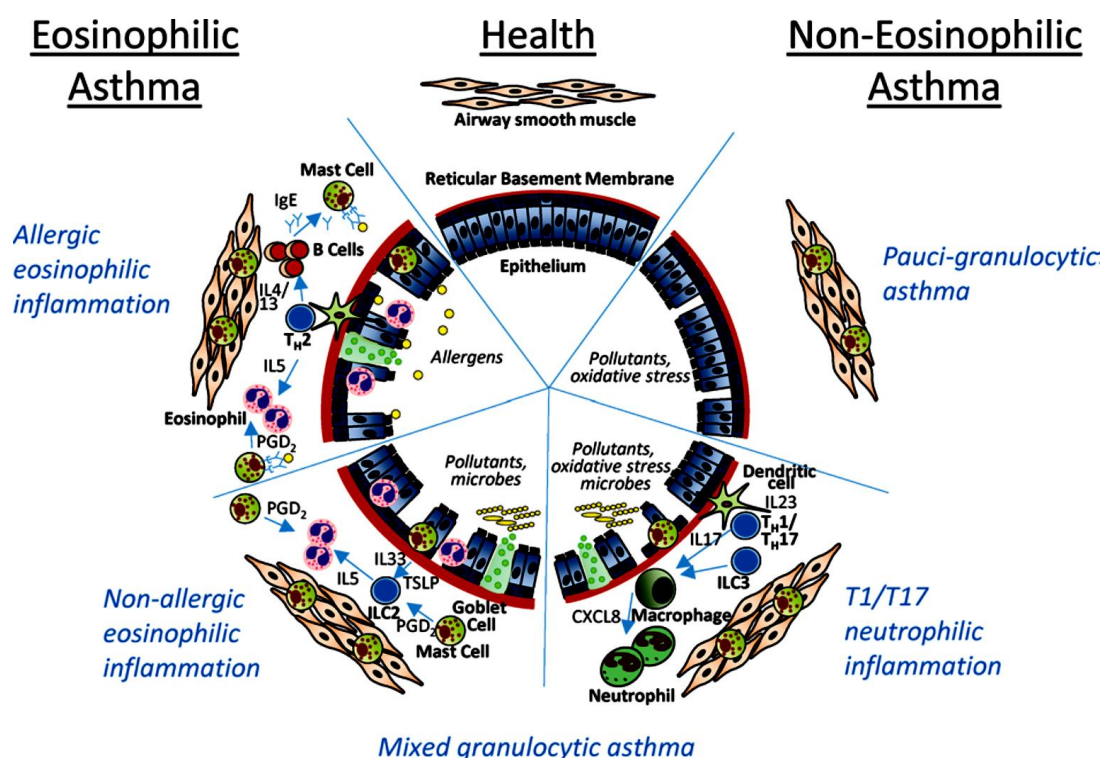


Figure 1.1 L'hétérogénéité de l'immunopathologie de l'asthme segmentée en inflammation éosinophilique (allergique et non allergique) versus non éosinophilique (neutrophilique T1/17 et pauci-granulocytaire) et granulocytaire mixte illustrant les mécanismes et les caractéristiques pathologiques (Russell and Brightling, 2017). IL=interleukine. TH=T helper. PDG2=prostaglandine D2. TSLP=lymphopoiétine stromale thymique. ILC2 = cellules lymphoïdes innées de type 2. CXCL8 = ligand 8 des chimiokines à motif C-X-C. ILC3 = cellules lymphoïdes innées de type 3.

2. Asthme allergique pédiatrique

2.1. Généralité

L'asthme allergique est défini comme un asthme associé à une sensibilisation aux allergènes de l'air, qui provoque l'inflammation des voies respiratoires (Akar-Ghibril et al., 2020) caractérisée par une respiration sifflante récurrente et une bronchoconstriction. L'inflammation chronique conduit finalement à des dommages structurales, qui à leurs tour entraînent un remodelage des voies respiratoires (Finotto, 2019).

L'asthme allergique est le phénotype d'asthme le plus courant et le plus fréquent chez les enfants et s'accompagne généralement d'autres comorbidités, notamment la dermatite atopique et la rhinite allergique (Akar-Ghibril et al., 2020).

L'asthme infantile n'est pas une maladie singulière, mais un trouble unique et diversifié qui se manifeste différemment tout au long de l'enfance. L'asthme touche 8.3% des enfants et considéré comme une maladie chronique plus courante chez les enfants, mais parfois peut être soulagée ou disparaître complètement (Trivedi and Denton, 2019).

De nombreux enfants souffrent d'oppression thoracique, de respiration sifflante et de toux récurrente. Un tiers des enfants d'âge préscolaire présentent ces symptômes avant l'âge de six ans et seulement 40% à la respiration sifflante continueront à souffrir d'asthme, mais chez les enfants d'âge scolaire plus âgés, la majorité des enfants sont asthmatiques (van Aalderen, 2012).

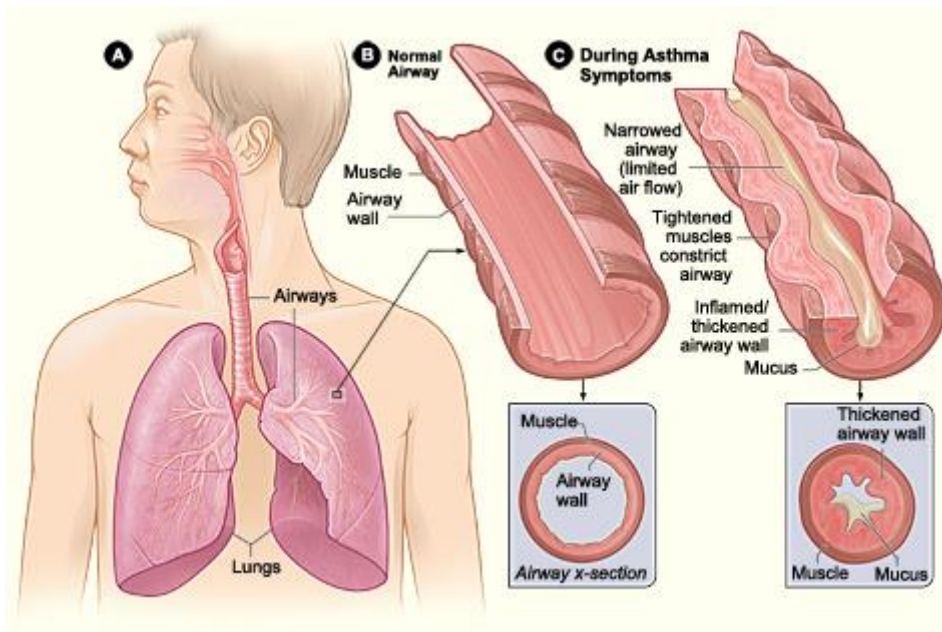


Figure 1.2.1 La figure A montre l'emplacement des poumons et des voies respiratoires dans le corps. La figure B montre une coupe transversale d'une voie respiratoire normale. La figure C montre une coupe transversale d'une voie respiratoire pendant les symptômes de l'asthme. Contribution de l'Institut national de la santé des États-Unis (Lizzo et al., 2021).

2.2. Etiologie

L'asthme allergique est la conséquence d'interactions complexes entre les gènes et l'environnement et les poussées sont fréquemment déclenchées par l'exposition aux allergènes (Finotto, 2019).

L'étiologie exacte de l'asthme reste floue et semble être multifactorielle. Des facteurs tant génétiques qu'environnementaux semblent y contribuer. Des antécédents familiaux positifs constituent un facteur de risque d'asthme mais ne sont ni nécessaires ni suffisants pour le développement de la maladie. De multiples expositions environnementales, tant au niveau prénatal que pendant l'enfance, sont associées au développement de l'asthme (Lizzo et al., 2021).

2.2.1. Facteurs environnementaux

Les déclencheurs de l'asthme peuvent comprendre les allergènes (acariens, résidus de cafards, les squames d'animaux, moisissures et pollens) et les non allergènes (infections virales, exposition à la fumée de tabac, air froid, exercice physique). Ces stimuli provoquent une cascade d'événements conduisant à une inflammation chronique des voies respiratoires (Quirt et al., 2018).

2.2.1.1. Allergènes : Les enfants sensibilisés à des aéroallergènes tôt dans l'enfance sont plus susceptibles que ceux non sensibilisés de souffrir d'asthme persistant plus tard dans la

vie. En outre, la rhinite allergique saisonnière et l'exposition aux allergènes intérieurs sont associées au développement, à la sévérité et à la morbidité de l'asthme. En particulier, la relation entre l'asthme et l'exposition aux acariens est particulièrement forte, avec >50% d'enfants asthmatiques sont sensibilisés aux acariens, alors que <20% d'enfants non asthmatiques sont sensibilisés aux acariens (Holgate et al., 2015).

les allergènes essentiellement aéroportés, saisonniers (pollens et graminées) ou non (phanères d'animaux, acariens, moisissures) responsables d'un tiers des cas d'asthme et impliqués en tant que cofacteurs dans un deuxième tiers (Boinet and Leroy-David, 2021).

2.2.1.2. Infection virale : Les infections virales de l'enfance, notamment le rhinovirus et le virus respiratoire syncytial (VRS), sont associées au développement de l'asthme et sont la cause la plus fréquente de son exacerbation. Le VRS est une cause majeure de bronchiolite au cours de la première année de vie et un facteur prédictif indépendant de respiration sifflante récurrente et d'asthme infantile (Holgate et al., 2015).

2.2.1.3. La pollution de l'air : La pollution atmosphérique est un autre facteur contribuant à l'aggravation de l'asthme allergique. Les polluants environnementaux, tels que l'ozone et les particules, ne sont pas seulement associés à une morbidité accrue de l'asthme, mais contribuent également au développement de la maladie. Les particules des gaz d'échappement des moteurs diesel augmentent la sensibilisation primaire des IgE aux allergènes, ainsi que les réponses allergiques immédiates et tardives (Kuruvilla et al., 2019).

Ces polluants induisent un stress oxydatif et des lésions épithéliales qui déclenchent ou augmentent l'inflammation des voies respiratoires et réduisent la fonction inhibitrice du Treg (Holgate et al., 2015).

2.2.1.4. Le tabagisme : L'exposition à la fumée de tabac, qui comprend un mélange complexe de nombreux composés organiques volatils et de dioxyde d'azote, est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'asthme et agit, en partie, en augmentant les réponses de type Th2.

Même le tabagisme de la mère pendant la grossesse augmente le risque d'asthme, ce qui incrimine encore davantage les mécanismes épigénétiques intra-utérins dans la causalité de l'asthme (Holgate et al., 2015).

2.2.2. Facteurs génétiques

Il a été démontré que les facteurs génétiques y contribuent également. Les études qui se sont penchées sur l'héritabilité génétique (le degré de variabilité du phénotype au sein d'une population qui est due à la variation génétique entre les individus de cette population) de l'asthme ont montré des estimations de 35 à 95 %. Une étude récente de plus de 25 000 jumeaux suédois âgés de 9 et 12 ans a révélé une héritabilité de 82 %. Si de nombreux facteurs environnementaux ont été associés à l'asthme, de nombreux gènes ont également été impliqués dans le développement de l'asthme. A ce jour, 8 gènes de l'asthme ont été clonés en position pour l'asthme : ADAM33, DPP10, PHF11, NPSR1, HLA-G, CYFIP2, IRAK3 et OPN3. En outre, il existe plus de 100 gènes candidats et gènes découverts par des études d'analyse pangénomique (GWAS) qui ont été associés à l'asthme et aux maladies qui y sont liées. Ces gènes et loci sont répertoriés dans une base de données publique des résultats de l'étude GWAS (Stern et al., 2020).

2.3. Epidémiologie

Il s'agit d'un problème de santé grave qui touche 334 millions de personnes dans le monde, toutes tranches d'âge confondues, et qui pèse lourdement sur la qualité de vie des patients, leurs familles et leurs communautés (Bhat et al., 2020). L'asthme est la maladie inflammatoire des voies respiratoires la plus courante et la plus durable, qui touche plus de 10 % de la population mondiale (Mandlik and Mandlik, 2020).

L'asthme infantile est plus fréquent chez les garçons, tandis que l'asthme adulte est plus fréquent chez les femmes. Cette différence de prévalence entre les sexes s'inverse autour de la puberté, ce qui suggère que les hormones sexuelles peuvent jouer un rôle dans l'étiologie de l'asthme. L'épidémie mondiale d'asthme qui a été observée chez les enfants et les adultes se poursuit, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, bien qu'elle se soit atténuée dans certains pays développés (Dharmage et al., 2019).

La proportion d'enfants souffrant d'asthme en Algérie est de 4,1% (Chekiri-Talbi and Denning, 2017).

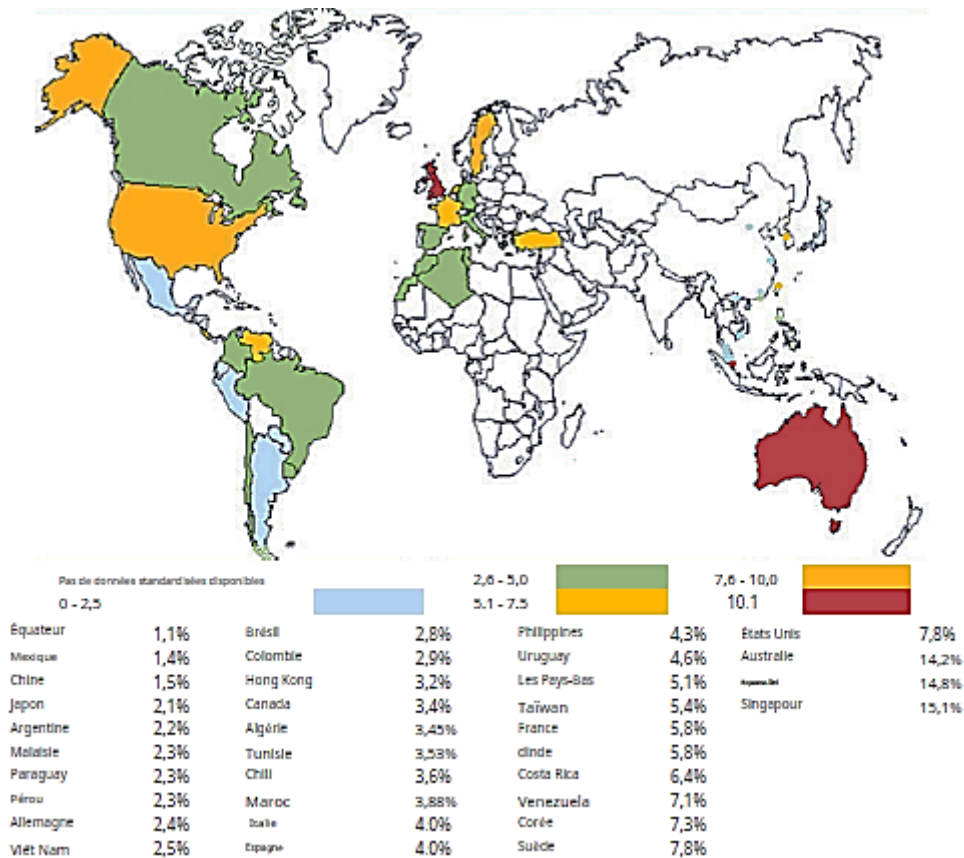


Figure 1.2.2 Taux de prévalence rapportés dans les différentes enquêtes AIR. Pour la plupart des enquêtes, une population nationale a été évaluée. Dans l'enquête AIRAP (Asie-Pacifique), seuls les centres métropolitains ont été pris en compte. Ceux-ci sont indiqués sur la carte par des taches de couleur. Dans les enquêtes AIRLA (Amérique latine) et AIRET (Turquie), seuls les centres urbains ont été considérés, mais ceux-ci ne sont pas spécifiés dans les publications sources. Les données de prévalence ne sont pas disponibles pour les enquêtes AIRCEE, AIRGNE, AIRSA et AIRNZ (Bourdin et al., 2009).

2.4. Diagnostique

Le diagnostic d'asthme doit être envisagé lorsque l'un des indicateurs clés suivants est présent :

- Respiration sifflante
- Antécédents comprenant des épisodes récurrents de toux, de respiration sifflante, de difficultés respiratoires ou d'oppression thoracique.
- Les déclencheurs de symptômes peuvent inclure : Les infections des voies respiratoires supérieures, l'exercice physique, l'exposition à des animaux à fourrure, la poussière, les moisissures, la fumée de tabac, les aérosols, etc.
- Les symptômes peuvent perturber le sommeil. (Lizzo et al., 2021).

L'examen physique : doit se concentrer sur trois domaines principaux, ce qui nous aidera à poser un diagnostic différentiel et à identifier les maladies qui l'accompagnent. Il s'agit de l'état général de la nutrition et des habitudes physiques, des signes de maladies allergiques et des signes de dysfonctionnement respiratoire. L'examen physique peut être normal. La cavité thoracique en forme de tonneau, la respiration sifflante locale, l'eczéma et d'autres caractéristiques peuvent suggérer d'autres diagnostics ou comorbidités (Lizzo et al., 2021).

Le diagnostic d'asthme comprend une analyse médicale minutieuse, un examen physique et une évaluation objective de la fonction pulmonaire chez les personnes de ≥ 6 ans (il est préférable d'effectuer **une spirométrie** avant et après les bronchodilatateurs) pour enregistrer diverses restrictions du débit expiratoire et confirmer le diagnostic. L'évaluation des marqueurs de la provocation bronchique et de l'inflammation des voies respiratoires peut également être utile pour diagnostiquer la maladie, en particulier s'il existe des symptômes d'asthme mais que des mesures objectives de la fonction pulmonaire sont normales (Quirt et al., 2018).

Explorations fonctionnelles respiratoires : Pour quantifier l'asthme et ses effets, les médecins généralistes utilisent des systèmes mécaniques ou la spirométrie microélectronique et l'oxymétrie de pouls pour mesurer le **débit expiratoire de pointe (DEP)**. Lors de l'évaluation initiale, ou en cas de suspicion de complications et d'analyse biologique (numération formule sanguine, éosinophilie, test des IgE non spécifiques, dépistage de l'allergie aux pneumallergènes et aux allergènes alimentaires courants), **la radiologie du thorax** est aussi utilisée à ce stade (Boinet and Leroy-David, 2021).

Les directives ont ajouté la dimension supplémentaire importante de l'inflammation des voies respiratoires au diagnostic de l'asthme, qui est mesurée par le nombre d'éosinophiles dans les expectorations ou le sang et/ou l'augmentation de la fraction d'oxyde nitrique exhalée (**FeNO**) (Holgate et al., 2015).

Tests cutanés d'allergie : Il est recommandé d'utiliser un test cutané allergique (épicutané) pour déterminer les éventuels déclencheurs d'allergies environnementales de l'asthme, ce qui est utile pour identifier le phénotype de l'asthme du patient. Les tests sont généralement effectués avec des allergènes liés à la zone géographique du patient. Bien qu'un test IgE spécifique à l'allergène ait été développé, le test peut mesurer le niveau d'IgE spécifique du patient pour un allergène spécifique in vitro. Certaines personnes suggèrent que les patients souffrant d'allergènes spécifiques devraient être utilisés comme alternative aux tests cutanés. Ces tests sont moins sensibles que les tests cutanés, plus invasifs (nécessite une ponction veineuse) et coûteux. Il n'y a pas d'âge minimum pour les tests cutanés (Quirt et al., 2018).

2.5. Crise d'asthme

Une crise d'asthme est définie comme une crise paroxystique de courte durée Difficulté à respirer, oppression thoracique, respiration sifflante ou toux spontanée ou sous l'action d'un traitement approprié. Les exacerbations sont définies comme des symptômes respiratoires qui durent plus de 24 heures, peu importe comment ils ont commencé, graduels ou soudains, et nécessitent des changements de traitement (Carsin and Pham-Thi, 2011).

Les crises d'asthme ne sont que trop fréquentes, peuvent causer la mort, altérer la qualité de vie, entraînent un énorme coût pour les soins de santé et sont associées à une aggravation de la croissance respiratoire et pulmonaire. Les crises d'asthme ne sont pas des "exacerbations", elles sont des attaques pulmonaires. De nombreux décès dus à l'asthme sont liés à des facteurs sociaux, tels qu'une mauvaise observance du traitement et le manque de suivi régulier. Cependant, la pathophysiologie sous-jacente des crises d'asthme est également importante. Plus précisément, Le concept selon lequel le contrôle de l'asthme peut être bon, mais le risque d'une prochaine crise future, est essentiel (Bush, 2019).

Les crises d'asthme peuvent être provoquées uniquement par une infection virale respiratoire sans inflammation de type 2 en arrière-plan, généralement les enfants présentant une respiration sifflante virale épisodique. Une forte augmentation de la charge allergénique environnementale en l'absence d'infection virale peut aussi rarement provoquer des crises d'asthme aiguës (Bush, 2019).

Il a été démontré que l'utilisation de la FeNO et de la numération des éosinophiles dans l'expectoration induite pour titrer le traitement par ICS entraîne une réduction des crises d'asthme (Bush, 2019).

Il y a des patients asthmatiques qui n'ont jamais de crise, ce qui implique soit une protection génétique, soit des facteurs de susceptibilité, qui sont mal connus. Un exemple est le gène de la protéine épithéliale CDHR3, qui est le récepteur du RV-C, et les mutations du gène peuvent transmettre une susceptibilité accrue aux crises. La pollution de l'air intérieur et extérieur, y compris le tabac, et la carence en vitamine D potentiellement par de multiples voies immunologiques et autres, sont toutes associées à un risque accru de crises d'asthme (Bush, 2019).

2.6. Processus immunopathologique de l'asthme allergique

Une exacerbation de l'asthme comporte deux phases, à savoir la phase précoce et la phase tardive.

2.6.1. La phase précoce : Est initiée par les anticorps IgE qui sont sensibilisés et libérés par les plasmocytes. Ces anticorps réagissent à certains déclencheurs présents dans l'environnement. Les IgE se lient ensuite aux mastocytes et aux basophiles à haute affinité. Lorsqu'un polluant ou un facteur de risque est inhalé, les mastocytes libèrent des cytokines et

finissent par se dégranuler. Les mastocytes libèrent de l'histamine, des prostaglandines et des leucotriènes. Ces cellules, à leur tour, contractent le muscle lisse et provoquent le resserrement des voies respiratoires. Les lymphocytes Th2 jouent un rôle essentiel en produisant une série d'interleukines (IL-4, IL-5, IL-13) et du GM-CSF, qui aident à la communication avec les autres cellules et entretiennent l'inflammation. L'IL-3 et l'IL-5 aident les éosinophiles et les basophiles à survivre. L'IL-13 contribue au remodelage, à la fibrose et à l'hyperplasie (Sinyor and Concepcion Perez, 2021).

2.6.2. La phase tardive : Dans les heures qui suivent, la phase tardive se produit, au cours de laquelle les éosinophiles, les basophiles, les neutrophiles et les lymphocytes T auxiliaires et mémoires se localisent également dans les poumons, ce qui provoque une bronchoconstriction et une inflammation. Les mastocytes jouent également un rôle essentiel en amenant les réactifs de phase tardive vers les sites inflammés. Il est intéressant de noter que les personnes dont les voies respiratoires sont plus épaisses au fil du temps ont une durée de maladie plus longue, en raison d'un rétrécissement des voies respiratoires. En raison de l'inflammation et de la bronchoconstriction, il y a une obstruction intermittente du flux d'air, ce qui entraîne une augmentation du travail respiratoire (Sinyor and Concepcion Perez, 2021).

L'hyperréactivité des voies respiratoires est une caractéristique essentielle de l'asthme ; il s'agit d'une réponse bronchoconstrictrice exagérée, généralement à différents stimuli. Il existe une variété de mécanismes conduisant à cette hyperréactivité. Certains sont dus à une augmentation de l'histamine provenant des mastocytes ou à une augmentation de la masse musculaire lisse des voies respiratoires. Il existe également une augmentation du tonus vagal et une augmentation du calcium libre intracellulaire qui renforce encore la contractilité des cellules du muscle lisse des voies respiratoires. Pour évaluer l'hyperréactivité des voies respiratoires, des tests de provocation bronchique sont utilisés pour déterminer la sévérité. Cet aspect est cliniquement significatif car la présence d'une hyperréactivité des voies respiratoires est associée à un déclin plus important de la fonction pulmonaire et à un risque accru de développement et d'exacerbation de l'asthme de l'enfant. L'ensemble de ces mécanismes modifie légèrement la compliance des poumons pour augmenter le travail respiratoire. En combinaison avec l'inflammation, les globules blancs granuleux, l'exsudat et le mucus qui occupent les arbres bronchiolaires, il peut être de plus en plus difficile pour une personne de respirer normalement. Le nombre de myofibroblastes, qui donnent naissance au collagène, va entraîner une augmentation de l'épithélium, ce qui rétrécit la couche de muscles lisses et la lamina reticulari. Il en résulte un épaississement accru de la membrane basale. Une personne peut présenter une obstruction irréversible du flux d'air, qui serait due au remodelage des voies respiratoires (Sinyor and Concepcion Perez, 2021).

2.6.3. Phase de remodelage bronchique : Le remodelage se produit par la transition des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses, ce qui augmente la teneur en muscles lisses. Les cellules épithéliales perdent leur adhésion cellulaire et leur polarité fonctionnelle avec les jonctions serrées, reformatant leurs cellules pour se transformer en cellules mésenchymateuses. En outre, les éosinophiles peuvent exacerber davantage le remodelage des voies respiratoires en raison de leur libération de TGF- β et de cytokines par les interactions des mastocytes. Ces mécanismes de remodelage des voies respiratoires peuvent aggraver l'inflammation et aggraver l'asthme au fil du temps s'ils ne sont pas traités et pris en charge correctement (Sinyor and Concepcion Perez, 2021).

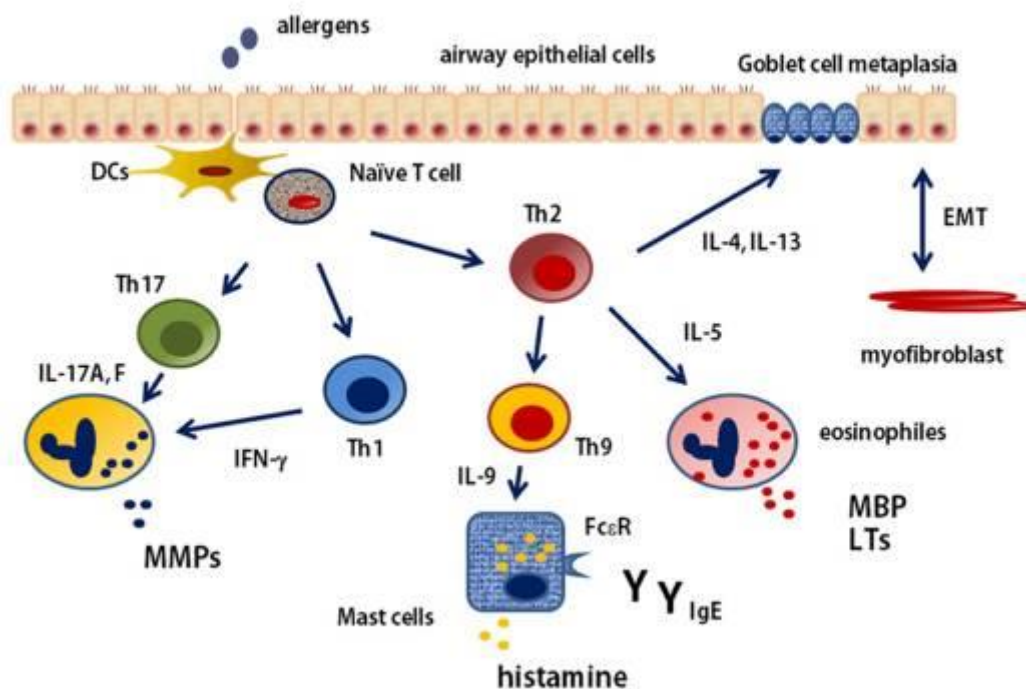


Figure 1.2.3 Réponse immunitaire des cellules T dans les voies respiratoires asthmatiques. La cellule T naïve reçoit la présentation de l'allergène par les DCs. La voie commence par le développement des cellules Th2 et leur production des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. Ces cytokines stimulent l'inflammation allergique et éosinophile ainsi que les modifications épithéliales et musculaires lisses qui contribuent à la pathobiologie de l'asthme. Les cellules Th9 peuvent être induites et stimuler les mastocytes par l'IL-9. Les cellules T naïve se différencient également en cellules Th1 ou Th17 selon l'existence de cytokines dans le microenvironnement. La cellule Th1 et la cellule Th17 stimulent et induisent une inflammation neutrophile. EMT, transition épithéliale-mésenchymateuse-myofibroblastique ; MMP, métalloprotéinase matricielle ; MBP, protéine basique majeure ; LT, leucotriène (Kudo et al., 2013).

2.7. Traitement et contrôle d'asthme

La figure ce dessous représente la stratégie de traitement de l'asthme pour les enfants d'âge de 6 à 11 ans selon GINA 2021.

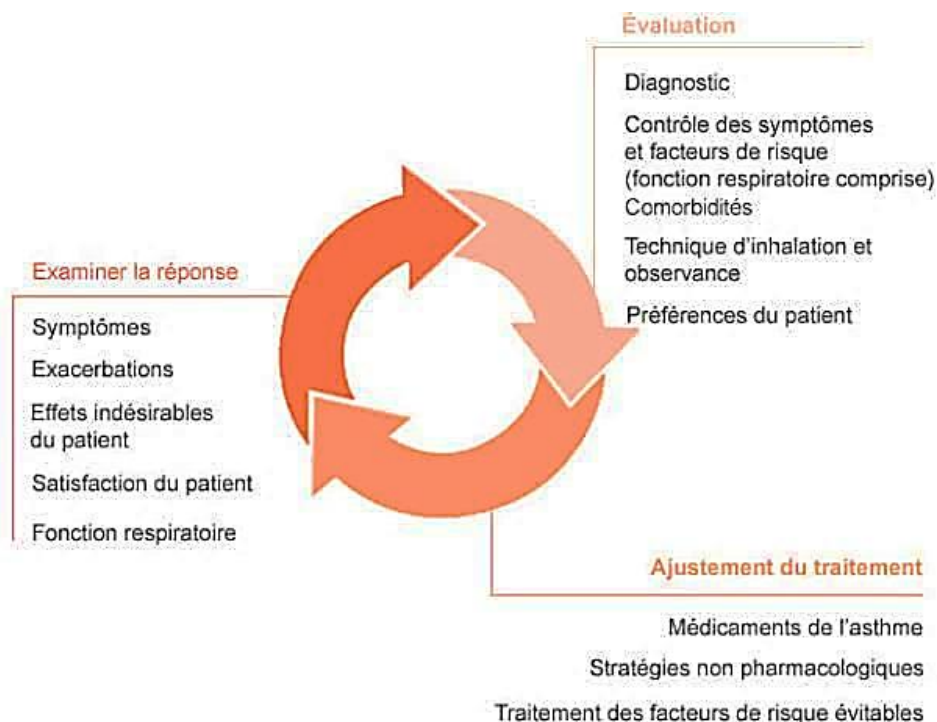


Figure 1.2.4 Stratégie de traitement et contrôle de l'asthme selon GINA 2021.

De nombreux médicaments sont utilisés pour lutter contre l'asthme avec des différentes doses ajustées en fonction de la gravité de l'asthme, montrés dans le tableau suivant.

Tableau 1.2.1 La stratégie de traitement et de contrôle d'asthme selon ces différents stades selon GINA 2021.

Étape de la maladie	Contrôleur préféré pour contrôler les symptômes et éviter les crises	Autres options contrôleurs	Autres possibilités
❖ Etape 1 : Symptômes moins de une fois par semaine		ICS à faible dose prise chaque prise de SABA inhalés	
❖ Etape 2 : Symptômes deux fois par semaine	Corticoïdes inhalés à faible dose par jour (ICS)	LTRA ou ICS à faible dose prise à chaque	

mais moins que quotidiennement		prise de SABA inhalés	SABA selon le besoin
❖ Etape 3 : Les symptômes la plupart des jours, l'asthme se manifeste une fois par semaine ou plus	Faible dose d'ICS - LABA ou dose moyenne d'ICS	Faible dose d'ICS – LTRA	
❖ Etape 4 : L'asthme se manifeste une fois par semaine ou plus + fonction pulmonaire faible	Une dose moyenne d'ICS - LABA	Forte dose d'ICS – LABA ou ajouté soit le Tiotropium ou LTRA	
	Faible dose d'OCS peut être ajoutée pour les sujets avec asthme sévère		
❖ Etape 5 :	Référer pour évaluation phénotypique, l'ajout d'un traitement tels que IgE	L'ajout d'un anti-IgE, faible dose d'OCS prend en considération les effets secondaires	

Les corticostéroïdes inhalés : sont des agents anti-inflammatoires qui suppriment l'inflammation à médiation Th2 en modulant l'expression des cytokines, des molécules d'adhésion et des chimiokines qui sont sous la régulation transcriptionnelle du facteur nucléaire- κ B (NF κ B) et de la protéine activatrice-1 (AP-1). Ils constituent l'une des classes de médicaments les plus utilisées pour traiter l'asthme, avec de larges effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Les corticostéroïdes inhalés (ICS) sont les médicaments de contrôle à long terme les plus efficaces, quel que soit l'âge, pour réduire les symptômes de l'asthme, de la fonction pulmonaire et de la réduction de la morbidité (Bhat et al., 2020).

Tableau 1.2.2 Les doses des corticoïdes prescrits par le praticien pour les enfants asthmatiques âgés de 6 à 11 ans (GINA, 2021).

ICS : corticoïdes inhalées	Doses d'ICS (mg)		
	Faible	Moyenne	Forte
-BDP (HFA)	100-200	>200-400	>400
-Budésonide (DPI)	100-200	>200-400	>400

-Budésonide (nebules)	250-500	>500-1000	>1000
-Ciclesonide (HFA)	80	>80-160	>160
-Fluticasone furoate (DPI)	50	50	n.a.
-Fluticasone propionate (DPI)	50-100	>100-200	>200
-Fluticasone propionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
-Mometasone furoate (HFA)	100	100	>200

Modificateurs des leucotriènes : Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LTRA) sont censés réduire l'œdème, l'inflammation et la bronchoconstriction en inhibant la liaison des cystéinyl-leucotriènes à leurs récepteurs correspondants sur les cellules pro-inflammatoires et les muscles lisses (Bhat et al., 2020).

Les bêta-2 agonistes à courte durée d'action (SABA) : Les β 2-adrénocepteurs sont une classe de médicaments, communément appelés bronchodilatateurs, qui agissent en provoquant une relaxation des muscles lisses via les récepteurs β 2-adrénergiques. Actuellement, les agonistes des β 2-adrénergiques à courte durée d'action sont les bronchodilatateurs les plus efficaces disponibles pour un soulagement rapide et transitoire. Ils constituent le traitement de première intention de l'asthme intermittent léger, qu'il s'agisse du salbutamol ou de la terbutaline, pris par inhalation (Bhat et al., 2020).

Les bêta-2 agonistes à longue durée d'action (LABA) : Les β 2-agonistes à longue durée d'action (LABA), dont le salmétérol et le formotérol, nécessitent un traitement biquotidien. Les LABAs permettent un contrôle plus long des symptômes, ce qui est une caractéristique particulièrement utile pour prévenir les symptômes nocturnes (Miraglia Del Giudice et al., 2015).

Antagonistes muscariniques à action prolongée (Bromure de Tiotropium) : Le succès récent des essais pédiatriques de phase III a conduit à l'approbation du Tiotropium pour le traitement de l'asthme chez les patients âgés de 6 ans dans l'Union européenne et aux États-Unis (Bhat et al., 2020).

Anticorps liant les IgE : Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-IgE recombinant, biologiquement modifié et humanisé, qui inhibe les fonctions des IgE en bloquant les IgE sériques libres et en inhibant leur liaison aux récepteurs cellulaires comme le Fc ϵ RI. Des études récentes ont montré que la liaison spécifique des IgE par l'omalizumab réduit à la fois la réponse allergique précoce et la réponse allergique tardive ainsi que les symptômes de l'allergie médiée par les IgE (Bhat et al., 2020).

3. Microbiote, fibres alimentaires et asthme allergique

3.1. Définition du microbiome

Les humains vivent en symbiose avec les trillions de micro-organismes qui peuplent leur corps, à savoir le microbiome humain. Le microbiome humain, en particulier le microbiome intestinal, a suscité un grand intérêt au cours des dernières décennies grâce aux technologies de pointe et aux études métagénomiques à grande échelle qui tentent de percer le mystère de cet écosystème complexe et hétérogène et de ses répercussions sur la physiologie de l'hôte (Andreou and Gazouli, 2021). Le microbiome est constitué de bactéries, de champignons et de virus qui colonisent les surfaces corporelles exposées ou ouvertes à l'environnement extérieur, comme la peau, les poumons, la cavité buccale et le tractus gastro-intestinal (Rivas et al., 2016).

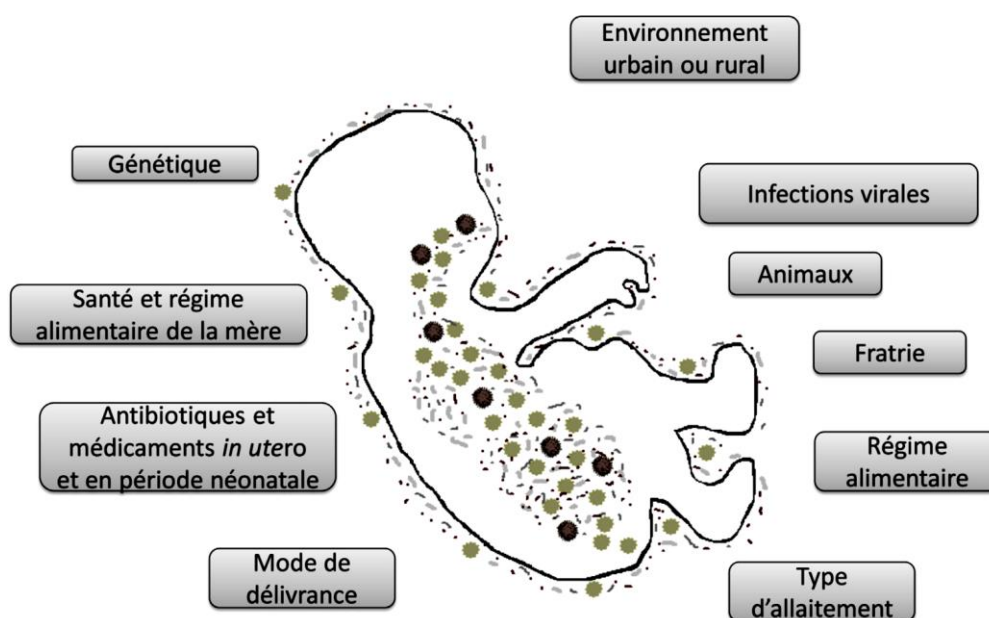


Figure 1.3.1 Facteurs de la vie précoce influençant le microbiote du nourrisson. Adapté d'après (Amat and Houdouin, 2020). *L'enfance est une période critique pour l'établissement du microbiome et le développement immunitaire. Le microbiome façonne les réponses immunitaires innées et adaptatives, et une colonisation opportune par des taxons spécifiques à une niche est cruciale pour l'évolution de la tolérance immunitaire. Si les rapports sur la colonisation in utero sont encore controversés, il ne fait aucun doute que l'état de santé de la mère, son régime alimentaire et les expositions prénatales influencent le système immunitaire du nouveau-né. Les anticorps maternels et les molécules dérivées des microbes sont transférés par le placenta et le lait maternel. La colonisation par des micro-organismes bénéfiques, influencée par la méthode d'accouchement et l'allaitement, est associée à un risque moindre d'asthme et d'allergie. D'autres expositions environnementales influencent la composition du microbiome, notamment l'alimentation, les conditions de logement et les animaux domestiques (Amat and Houdouin, 2020).*

3.2. Axe microbiote intestinale-pulmonaire et son rôle dans l'immunomodulation au cours de l'asthme allergique pédiatrique

Plusieurs études ont établi un lien entre une dysbiose précoce du microbiote intestinal et un risque accru d'asthme plus tard dans la vie. La colonisation par *Clostridium difficile* à l'âge d'un mois était associée à une respiration sifflante pendant les 6 à 7 premiers mois de la vie et à l'asthme à l'âge de 6 à 7 ans. Les enfants qui ont développé de l'asthme à l'âge scolaire présentaient une plus faible diversité du microbiome intestinal à l'âge d'une semaine ou d'un mois, mais pas à l'âge d'un an, par rapport aux enfants non asthmatiques (Sokolowska et al., 2018).

Dans une autre étude, l'abondance relative au début de la vie des genres bactériens *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* et *Rothia* était significativement réduite chez les enfants à risque d'asthme. En outre, les nouveau-nés présentant l'abondance relative la plus faible de *Bifidobacteria*, *Akkermansia* et *Faecalibacterium* et une abondance relative plus élevée de certains champignons (*Candida* et *Rhodotorula*) avaient le risque le plus élevé de développer une atopie et de l'asthme (Sokolowska et al., 2018).

La composition bactérienne du microbiote intestinal affecte le développement et le phénotype des réponses immunitaires. Des bactéries définies ou leurs produits microbiens dérivés vont déclencher et moduler distinctement une réponse immunitaire régulatrice ou effectrice (Rivas et al., 2016).


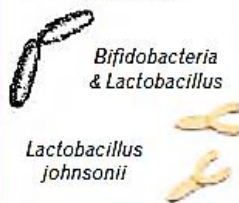

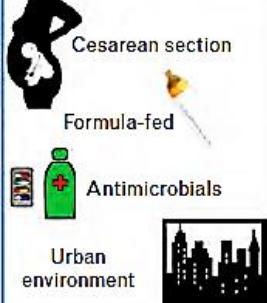



Factors	Organisms	Influence
 <p>Vaginal delivery Breast-fed Exposure to animals</p>	<p><i>Lactobacillus</i> & <i>Sneathia</i></p>  <p><i>Bifidobacteria</i> & <i>Lactobacillus</i></p> <p><i>Lactobacillus johnsonii</i></p>	<p>DECREASED risk of allergy and asthma</p> 
 <p>Cesarean section Formula-fed Antimicrobials Urban environment</p>	<p><i>Staphylococcus</i> & <i>Streptococcus</i></p>  <p><i>Bacteroides</i> & <i>Bifidobacteria</i> <i>Staphylococcus</i>, <i>E.coli</i>, <i>Clostridia</i></p>  <p>Reduced <i>Firmicutes</i> & <i>Bacteroidetes</i></p>	<p>INCREASED risk of allergy and asthma</p> 

Figure 1.3.2 Facteurs de début de vie influençant les membres de la communauté microbienne et le risque d'allergie et d'asthme (Panzer and Lynch, 2015). De nombreux facteurs jouent un rôle dans la formation des communautés microbiennes humaines. Les nourrissons qui ont été mis au monde par voie vaginale, qui sont nourris au sein, et/ou qui sont exposés à des animaux à fourrure sont caractérisés par un enrichissement

en Lactobacillus et Sneathia, Bifidobacteria et Lactobacillus, et de Lactobacillus johnsonii, respectivement. Les nourrissons qui sont exposés à ces facteurs environnementaux ont un risque réduit de d'allergie et d'asthme. Les nourrissons nés par césarienne, qui sont nourris au lait maternisé et/ou qui vivent dans des environnements urbains sont caractérisés par un enrichissement en staphylocoques et en streptocoques, en bactéroïdes et en bifidobactéries, ainsi que de Staphylococcus, Esherichia coli et Clostridia, et un appauvrissement en Firmicutes et Bacteroidetes, respectivement. Les nourrissons exposés à ces facteurs environnementaux, ainsi qu'à l'exposition aux antimicrobiens en début de vie, présentent un risque accru d'allergie et d'asthme (Panzer and Lynch, 2015).

3.3. Fibres alimentaires et asthme allergique

La teneur en fibres dans l'alimentation influence le microbiome intestinal, qui produit plusieurs métabolites qui à leur tour, influencent les réponses immunitaires et métaboliques. Alors que les maladies des voies respiratoires sont souvent associées à une inflammation intestinale, les modifications de la signalisation dans les cellules épithéliales intestinales peuvent altérer le microbiote et réguler les réponses pro-inflammatoires pulmonaires par la modulation de la production de cytokines inflammatoires. Des études suggèrent que des modifications du microbiote induites par l'alimentation peuvent médier l'inflammation pulmonaire. Les microbes intestinaux fermentent les fibres alimentaires pour produire des acides gras à chaîne courte, qui ont un effet bénéfique sur la santé (effet immunomodulateur) (Alwarith et al., 2020).

Le butyrate est un acide gras à chaîne courte produit par le microbiote intestinal, qui réduit l'expression des cytokines inflammatoires. Le butyrate active le récepteur gamma activé par le proliférateur de peroxyosome, qui inhibe ensuite l'activité du facteur nucléaire κ B, un facteur de transcription qui régule les gènes impliqués dans l'inflammation immunitaire. Les acides gras à chaîne courte activent également les récepteurs couplés à la protéine G, qui peuvent inhiber les réactions immunitaires. Ainsi, la consommation d'une alimentation riche en fibres est associée à un changement positif des bactéries intestinales qui protège contre les réponses allergiques des voies respiratoires (Alwarith et al., 2020).

4. Vitamine D

4.1. Origine

La vitamine D est une hormone stéroïdienne liposoluble (Brown et al., 2012). Qui peut être obtenue à partir de 2 sources principales, l'exposition de la peau aux rayons UVB ainsi que l'apport alimentaire (Hall and Agrawal, 2017). Il existe deux formes principales de vitamine D : la vitamine D2 et la vitamine D3. La vitamine D2 est synthétisée à partir de l'ergostérol et se trouve dans la levure, les champignons séchés au soleil et irradiés aux ultraviolets, et les plantes. La vitamine D3 est synthétisée

de manière endogène à partir du 7-déhydrocholestérol dans la peau et se trouve naturellement dans l'huile de foie de morue et les poissons gras (Charoenngam and Holick, 2020).

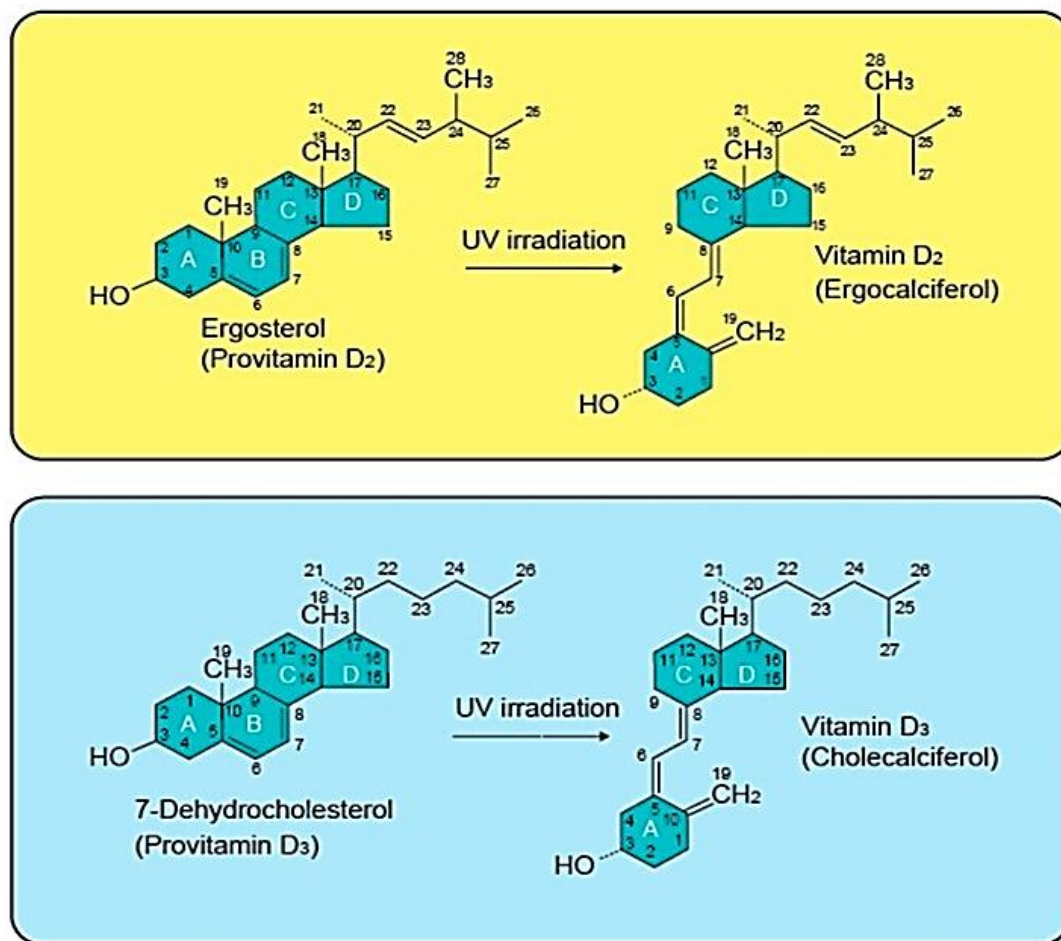


Figure 1.4.1 La structure de la vitamine D2, de la vitamine D3 et de leurs précurseurs. La différence structurelle entre les vitamines D2 et D3 est présente dans leurs chaînes latérales. La chaîne latérale de la vitamine D3 a un cycle cassé, tandis que la D2 contient une double liaison entre les carbones 22 et 23, et un groupe méthyle sur le carbone 24 du cycle cassé (Sirajudeen et al., 2019).

Tableau 1.4.1 Les principales sources alimentaires de la vitamine D (1 mg = 40 UI) (Souberbielle et al., 2013).

Vitamine D	Aliments	Quantité
Vitamine D2	Très peu nombreuses. Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le « champion du monde » est le champignon Shitake séché	20–25 mg (800–1000 UI) pour 100 g.

Vitamine D3	Huile de foie de morue	500 mg (20 000 UI) pour 100 mL
	Saumon, hareng ou thon sauvage	15–25 mg (600–1000 UI) pour 100 g
	Saumon d'élevage	7–10 mg (280–400 UI) pour 100 g
	Sardines à l'huile en boîte	7,5 mg (300 UI) pour 100 g
	Huitres	10 mg (400 UI) pour 100 g
	Truite	5 mg (200 UI) pour 100 g
	Sole	2 mg (80 UI) pour 100 g
	Brochet	2 mg (80 UI) pour 100 g
	Jaune d'œuf	2–3 mg (80–120 UI) pour 100 g
	Foie de veau	0,5 mg (20 UI) pour 100 g
	Laitages ou céréales enrichis en vitamine D	1,25 mg (50 UI) pour 100 g ou 100 mL

4.2. Métabolisme

Les deux formes de vitamine D subissent les mêmes processus métaboliques dans le corps humain (Lipińska-Opałka et al., 2021), métabolisés en leur forme active, la 1,25-dihydroxy vitamine D (1,25(OH)D) (Iqbal and Freishtat, 2011).

La vitamine D, quelle que soit sa source, est métabolisée dans le foie par l'enzyme 25-hydroxylase en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] appelée calcidiol qui est ensuite transformée dans les reins par l'enzyme 1alpha-hydroxylase [1 α (OH)ase, CYP27B1] en sa forme hormonale active, la 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D] appelée calcitriol. En outre, la synthèse du métabolite biologiquement actif 1,25(OH)₂D a lieu au niveau intracellulaire. Les effets de la 1,25(OH)₂D sont médiés par le récepteur spécifique de haute affinité de la vitamine D (VDR) par le biais de la régulation positive ou négative de gènes cibles (Feketea et al., 2020).

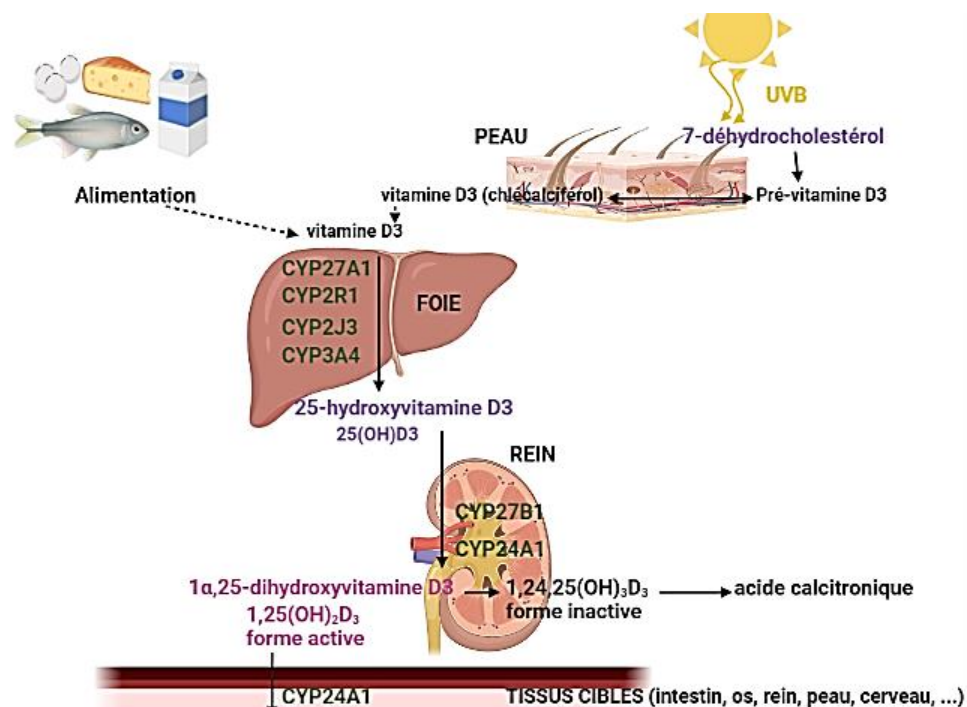


Figure 1.4.2 Représentation schématique du métabolisme de la vitamine D3. Dans la peau, le précurseur de la vitamine D3, le 7-déhydrocholestérol, est transformé en pré-vitamine D3 qui est ensuite isomérisée en vitamine D3 (ou cholécalciférol). Dans le foie, la 25-hydroxyvitamine D3 ou 25(OH)D3 est synthétisée à partir de la vitamine D3 après l'action de CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 ou CYP3A4. Dans les tissus cibles, la 1 α -hydroxylase CYP27B1 synthétise la forme biologiquement active 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou 1,25(OH)₂D₃. Dans le rein son catabolisme est initié par la 24-hydroxylase CYP24A1 (Bikle, 2014).

4.3. Récepteur et gène

Les récepteurs de la vitamine D (VDR) sont présents sur des cellules appartenant à de nombreux tissus et systèmes différents (Lipińska-Opalka et al., 2021). Les cellules qui contiennent des récepteurs de la vitamine D (VDR) sont des cibles pour l'activité de la vitamine D. Le récepteur de la vitamine D fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires (Iqbal and Freishtat, 2011), La 1,25(OH)₂D₃ régule directement et indirectement l'expression de près de 2000 gènes, dont les promoteurs contiennent souvent des éléments de réponse spécifiques à la vitamine D (VDRE) (Wacker and Holick, 2013).

En entrant dans la cellule, la vitamine D se lie au VDR, puis s'hétérodimérise avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR) et forme un complexe actif qui se transloque dans le noyau pour se lier aux éléments de réponse de la vitamine D (VDRE) sur le génome. Les VDR sont à la fois actifs et fonctionnels au niveau cellulaire dans le tissu pulmonaire. Le gène VDR est situé sur le chromosome 12, dans une zone associée à la fois au diagnostic et à la gravité de l'asthme. Les VDR ont été localisés à la fois dans les cellules épithéliales respiratoires et dans le muscle lisse bronchique. Il a été démontré que les VDR pulmonaires

étaient pleinement fonctionnels : la 25(OH)D est convertie en 1,25(OH)D dans les cellules épithéliales respiratoires et la VDR et le CYP24A sont tous deux présents. La synthèse du VDR et de la CYP24A1 (une hydroxylase qui métabolise la 1,25(OH)D) est augmentée dans les cellules du muscle lisse bronchique. VDR ont également été associés à l'asthme et à l'atopie dans une vaste étude de population, établissant ainsi une relation entre l'asthme et la génétique du métabolisme de la vitamine D (Iqbal and Freishtat, 2011).

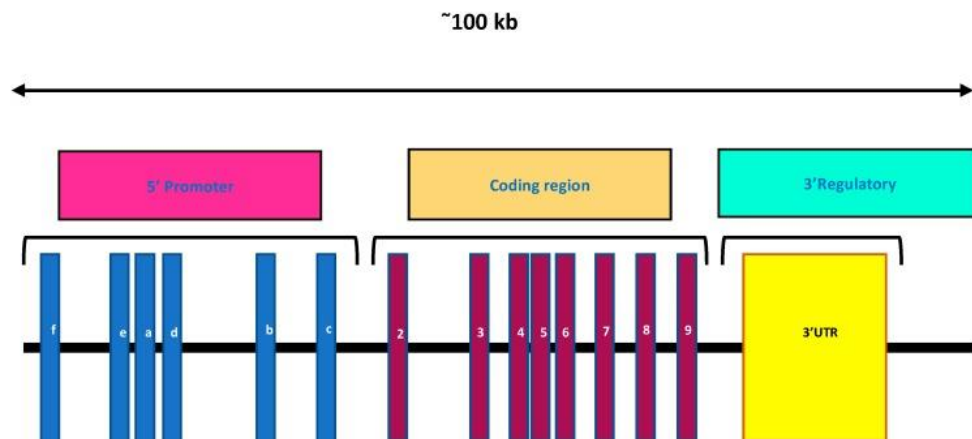


Figure 1.4.3 Une carte du gène nVDR sur le chromosome 12q12. Cases bleues : Exon 1 (a à f), Cases mauves : cases 2 à 9, Case jaune : 3' UTR (Sirajudeen et al., 2019).

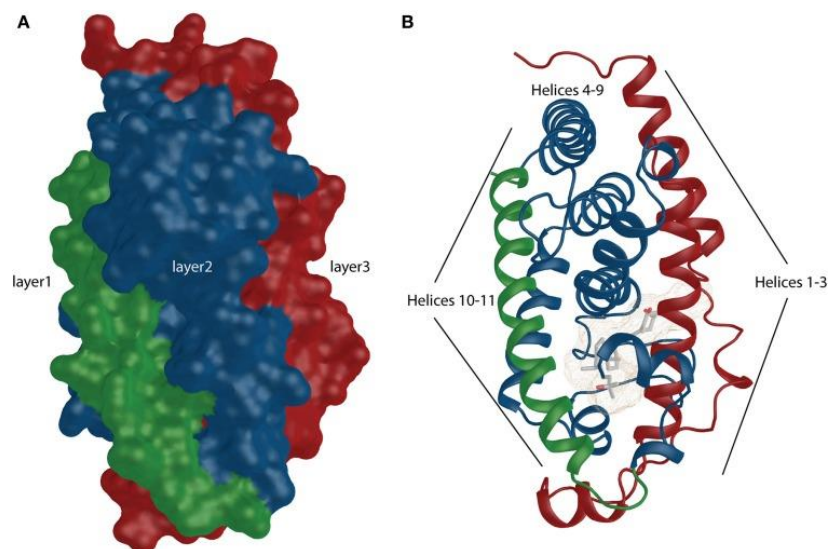


Figure 1.4.4 VDR montre une similitude avec l'organisation structurale canonique NR. **(A)** La représentation de la surface globale du VDR montrant les trois couches de molécule en forme de sandwich où les couches sont mises en évidence en vert, bleu et rouge. **(B)** Les hélices numérotées appartenant à différentes couches sont affichées et elles sont mises en évidence de la même manière que dans la représentation de surface (Molnár, 2014).

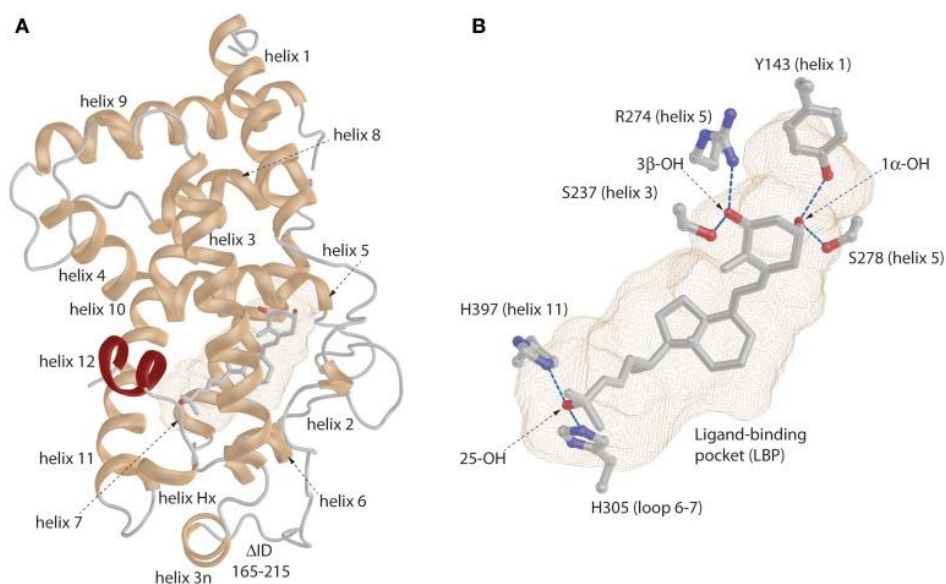


Figure 1.4.5 Vue générale du VDR. **(A)** Représentation en ruban du VDR avec des hélices annotées. La toute dernière hélice (hélice 12) est surlignée en rouge. **(B)** Le mode de liaison du 1,25D dans la poche de liaison de ligand (LBP). Les résidus d'ancrage importants et leur emplacement dans la structure du VDR sont représentés. Les liaisons hydrogène sont représentées en bleu (MolnÁjr, 2014).

4.4. Action biologique de la vitamine D

4.4.1. Homéostasie phosphocalcique

La vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme du calcium et du phosphore et contribue à assurer des niveaux adéquats de ces minéraux pour les fonctions métaboliques et la minéralisation osseuse. La 1,25(OH)₂D augmente l'efficacité de l'absorption intestinale du calcium de 10%-15% à 30%-40% en interagissant avec le VDR-RXR et en favorisant ainsi l'expression d'un canal calcique épithélial et d'une protéine de liaison au calcium. Sur la base de plusieurs expériences menées chez les rongeurs, il a été estimé que la 1,25(OH)₂D augmente également l'absorption intestinale du phosphore de 50-60% à environ 80% (Wacker and Holick, 2013).

La vitamine D exerce également des effets indirects sur le calcium et le phosphore en régulant les taux de PTH. Les glandes parathyroïdes ont une activité CYP27B1 et la production locale de 1,25(OH)₂D en utilisant la 25(OH)D comme substrat pourrait inhiber la synthèse de la PTH. Cependant, la 25(OH)D pourrait également supprimer directement la synthèse de la PTH en activant directement la VDR. La carence en vitamine D est associée à des niveaux plus faibles de calcium ionisé dans le sérum, un stimulus qui entraîne une augmentation des niveaux de PTH. Inversement, des taux de calcium plus élevés, associés à des taux de 25(OH)D plus élevés, suppriment la sécrétion de PTH. La PTH augmente le calcium tubulaire et diminue la réabsorption du phosphore rénal. La PTH stimule également la production de 1,25(OH)₂D avec les effets sur l'homéostasie du calcium et du phosphore. De plus, la PTH

et la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimulent toutes deux les ostéoblastes pour mobiliser les réserves de calcium du squelette. La carence en vitamine D entraîne une hyperparathyroïdie secondaire avec une production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ renforcée par la PTH et est souvent associée à des taux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ normaux ou élevés (Wacker and Holick, 2013).

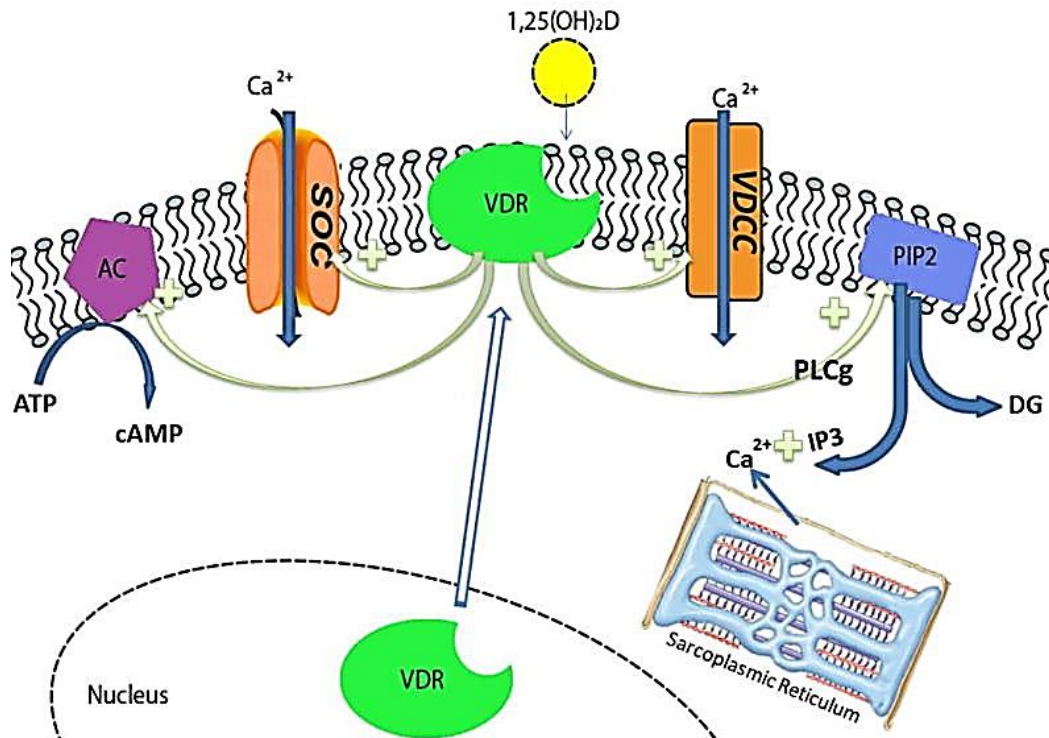


Figure 1.4.6 Les actions rapides de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR sur le flux de calcium dans la cellule musculaire. Le VDR est transloqué du noyau à la membrane où il est activé par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pour stimuler l'influx de calcium par les canaux calciques stockés (SOC) et voltage-dépendants (VDCC). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR active également la phospholipase C γ (PLC γ) qui, à son tour, hydrolyse le phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2) en inositol triphosphate (IP3) et en diacyl glycérol (DG). L'IP3 stimule la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique ; le DG active la protéine kinase C. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ /VDR active également l'adényl cyclase (AC), produisant de l'AMPc, et active la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) (non montré) (Bikle, 2016).

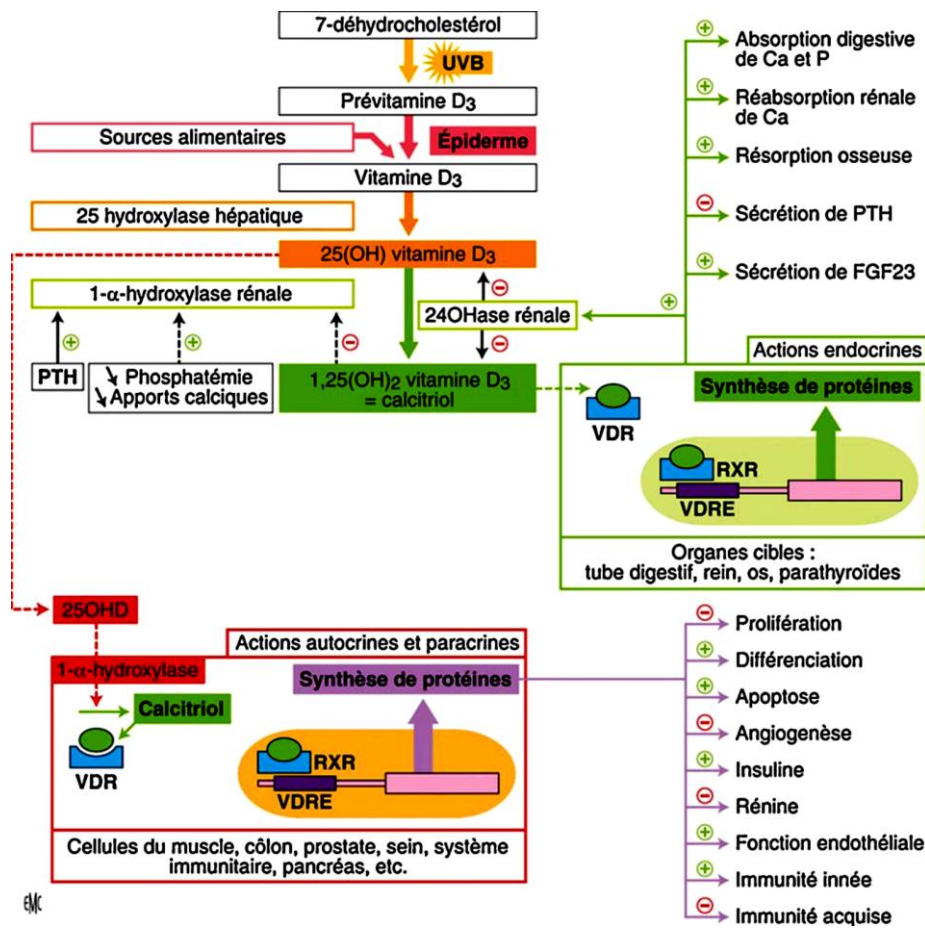


Figure 1.4.7 Différentes étapes de synthèse du calcitriol, facteurs régulant la 1- α -hydroxylase rénale et actions endocrines phosphocalciques et autocrines/paracrines non phosphocalciques du calcitriol (Courbebaisse and Souberbielle, 2011). La vitamine D3 provient essentiellement (pour 90 %) de la conversion cutanée du 7-déhydrocholestérol sous l'action des ultraviolets B (UVB). Les sources alimentaires de vitamine D3 (et D2) sont minoritaires (10 %). La vitamine D3 subit un premier hydroxylation sur le carbone 25 sous l'effet de la 25-hydroxylase hépatique (étape non régulée). La 25OHD subit ensuite un deuxième hydroxylation sur le carbone 1 sous l'effet des 1- α -hydroxylases – la 1- α -hydroxylase rénale et celles exprimées localement dans les tissus autres que le rein – et est ainsi convertie en calcitriol, forme active de la vitamine D. L'activité de la 1- α -hydroxylase rénale est stimulée principalement par la parathormone (PTH), la baisse de la calcitriolémie, de faibles apports alimentaires en calcium ou l'hypophosphatémie. La 24-hydroxylase (24OHase) rénale transforme la 25OHD et le calcitriol en métabolites inactifs, hydroxylés en position 24. Le calcitriol se lie à des récepteurs VDR intracellulaires qui s'associent eux-mêmes à des récepteurs de l'acide rétinoïque RXR. Le complexe calcitriol/VDR/RXR se lie à des VDRE et module ainsi l'expression de nombreux gènes. Il est admis que le calcitriol produit par le rein a une action endocrine phosphocalcique alors que le calcitriol issu de la conversion locale extrarénale de la 25OHD a des actions autocrines et paracrines et des effets non phosphocalciques.

VDR : récepteur de la vitamine D ; VDRE : éléments de réponse à la vitamine D ; FGF23 : fibroblast growth factor 23 ; Ca : calcium ; P : phosphate (Courbebaisse and Souberbielle, 2011).

4.4.2. Fonction non classique

La fonction classique de la vitamine D, qui concerne l'équilibre minéral et le maintien du squelette, est connue depuis de nombreuses années. Avec la découverte des récepteurs de la vitamine D (VDR) dans divers tissus et différents types de cellules (comme les kératinocytes, les lymphocytes, les cellules des glandes parathyroïdes et hypophysaires, les cellules pancréatiques, etc.), plusieurs autres fonctions biologiques de la vitamine D sont de plus en plus reconnues et son rôle dans de nombreuses maladies humaines comme le cancer, le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, auto-immunes et dermatologiques. La fonction non classique de la vitamine D implique la régulation de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose cellulaires, ainsi que de l'immunité innée et adaptative (Umar et al., 2018). De plus, la 1- α -hydroxylase a été trouvée dans de nombreuses localisations diverses outre que le rein (Wranicz and Szostak-Węgierek, 2014).

Tableau 1.4.1 Expression du récepteur de la vitamine D (VDR) et de la 1 α -hydroxylase aux niveaux des organes, des tissus et des cellules (YSMAIL-DAHLOUK, 2016).

Expression du VDR		
Tissus adipeux	Tissus osseux	Tissus cartilagineux
Glande pituitaire	Glande parathyroïde	Glande thyroïde
Glande mammaire	Thymus	Cerveau
Peau	Gros intestin	Intestin grêle
Rein	Estomac	Foie foetale
Poumon	Utérus	Placenta
Rétine	Moelle osseuse	Muscle cardiaque
Cellules β pancréatiques	Ostéoblastes	Lymphocytes T et B
Expression de la 1 α-hydroxylase		
Gros Intestin	Cerveau	Placenta
Îlots pancréatiques	Prostate	Glande mammaire
Glande parathyroïde	Kératinocytes	Cellule dendritique
Cellule endothéliale	Macrophages	

4.5. Vitamine D et système immunitaire pulmonaire

La vitamine D joue un rôle important dans l'immunité innée et adaptative. On rapporte que plus de 900 gènes sont régulés par la vitamine D. Cette action de la vitamine D a été largement reconnue après la découverte du récepteur de la vitamine D (VDR). Plusieurs études ont montré que la vitamine D empêche l'augmentation des cellules T CD41 et diminue la production de cytokines Th1 IL-17. Cependant, en raison de l'altération des cellules cibles, du moment et de la quantité d'administration de la vitamine, les études ont montré des résultats contrastés. Des données suggèrent que l'immunité innée est activée par la production de peptide antimicrobien LL-37 par les macrophages. Le système immunitaire adaptatif augmente la production de cellules T et modifie les fonctions des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), des cellules dendritiques. En outre, il a été révélé que la vitamine D améliore et inhibe la production d'IL-4 par les cellules T naïves (Ali and Nanji, 2017).

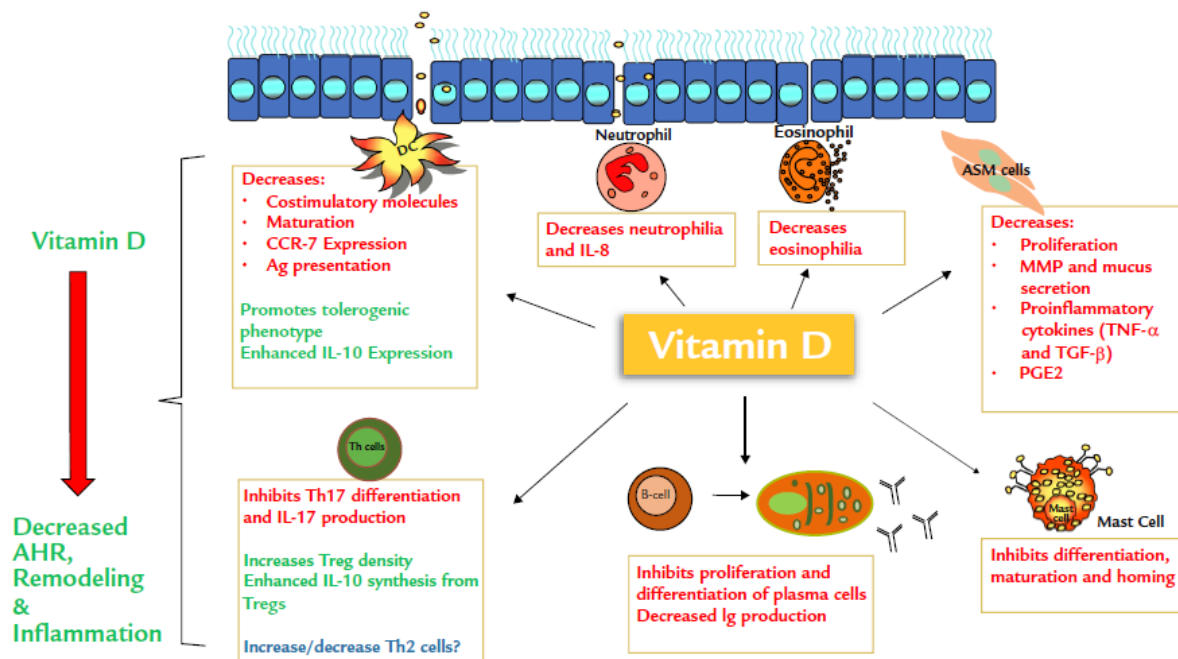


Figure 1.4.8 Effets immunomodulateurs de la vitamine D sur les cellules inflammatoires dans l'asthme allergique. Ils ont constaté que la vitamine D, en se liant au récepteur de la vitamine D (VDR) et en l'activant, atténue l'inflammation associée à l'asthme allergique. Dans les cellules des muscles lisses des voies respiratoires (ASM), la vitamine D a réduit la prolifération, la production de cytokines pro-inflammatoires, la matrice métalloprotéinase (MMP) et la sécrétion de mucus. Il a été démontré que la vitamine D diminue les molécules de costimulation, l'expression du récepteur de chimiokine C-C (CCR)-7 de la maturation et de la présentation de l'antigène dans les cellules dendritiques (DC) tout en favorisant les CD tolérogènes avec une expression accrue de l'interleukine (IL). Dans les lymphocytes T, la vitamine D a été signalée pour l'équilibre entre les cellules T helper (Th)-17 et les cellules T régulatrices (Treg), comme en témoigne la diminution de la production d'IL-17 et l'augmentation de la production d'IL-10. L'hormone inhibe la différenciation et la prolifération des cellules B en plasmocytes et ils pensent qu'elle joue un rôle dans la diminution de la production d'anticorps. Dans les cellules immunitaires innées impliquées dans l'asthme, il a été démontré que la vitamine D inhibe la différenciation, la

maturation, le homing et la sécrétion de cytokines des mastocytes, des neutrophiles et des éosinophiles. Les effets globaux de cette immunomodulation sont une diminution de l'hyperréactivité des voies respiratoires, de l'inflammation et du remodelage dans l'asthme. Ag = antigène ; PA = hyperréactivité des voies respiratoires ; PGE2 = prostaglandine E2 ; TGF = facteur de croissance transformant ; TNF = facteur de nécrose tumorale (Hall and Agrawal, 2017).

Il a été démontré que la vitamine D joue un rôle important dans l'immunité pulmonaire. Ceci est d'un intérêt particulier dans l'asthme pédiatrique, car les infections virales de l'enfance précèdent souvent le développement de l'asthme infantile et les exacerbations aiguës sont souvent déclenchées par des infections des voies respiratoires. Plusieurs études cliniques ont montré une association entre un faible taux de vitamine D et une gravité accrue des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures dans les populations pédiatriques (Iqbal and Freishtat, 2011).

La cathélicidine est un peptide qui fait partie du système immunitaire inné et qui est régulé par la 1,25(OH)D. Elle est connue pour être active contre *Mycobacterium tuberculosis*, ainsi que contre les bactéries à gram positives et négatives, les virus et les champignons. Elle est sécrétée par les cellules épithéliales respiratoires et les cellules immunitaires du sang périphérique et est principalement régulée par la 1,25(OH)D. Les personnes déficientes en cathélicidine sont plus sensibles aux infections des muqueuses. Des VDRE ont été identifiés dans les promoteurs de la cathélicidine et de la défensine- β 2, un autre peptide antimicrobien pulmonaire important, ce qui indique que la 1,25(OH)D stimule la transcription de gènes importants pour l'immunité pulmonaire. En fait, dans une autre expérience, les cellules épithéliales respiratoires exposées à la 1,25(OH)D présentaient une augmentation de l'ARNm de la cathélicidine et du CD14, une autre glycoprotéine antimicrobienne impliquée dans la défense des muqueuses. De plus, les monocytes exposés à la 1,25(OH)D avant l'infection par *M. tuberculosis* présentaient moins d'UFC 7 jours après la première infection que les témoins. Ceci suggère que la 1,25(OH)D active les substances anti-mycobactériennes par le biais d'interactions avec un VDRE à la fois dans les cellules épithéliales respiratoires et dans le sang périphérique. Lorsque des cellules d'adénocarcinome pulmonaire immortalisées ont été exposées à la 1,25(OH)D, les sécrétions cellulaires résultantes se sont avérées inhibitrices de la croissance d'*E. coli* et de *Pseudomonas*, ce qui indique également la transcription et la traduction de peptides antimicrobiens (Iqbal and Freishtat, 2011).

4.5.1. Rôle de la vitamine D pendant la grossesse et au début de la vie

Compte tenu de l'apparition précoce de l'asthme chez l'enfant, plusieurs études ont cherché à déterminer le rôle du régime alimentaire maternel sur le risque d'asthme chez la progéniture. Pour déterminer les associations entre les niveaux de 25(OH)D maternels et fœtaux et la fonction pulmonaire et l'asthme infantile, les niveaux de 25(OH)D ont été mesurés à la mi-gestation et à la naissance, et la résistance des voies respiratoires a été mesurée à l'âge de 6 ans chez les enfants. Il a

été constaté que le niveau maternel de 25(OH)D à la mi-gestation n'était pas associé à la résistance des voies respiratoires chez les enfants à l'âge de 6 ans. Un faible taux de 25(OH)D à la naissance était cependant associé à une plus grande résistance des voies respiratoires dans l'enfance. Dans une étude réalisée à Taïwan, ils ont constaté des corrélations significatives entre les taux de 25 (OH)D de la mère et du sang du cordon et des taux sériques de vitamine D plus faibles et persistants chez les enfants nés de mères déficientes en vitamine D. La carence en vitamine D chez les mères semblait être associée à une prévalence plus élevée de sensibilisation aux allergènes chez leurs enfants avant l'âge de 2 ans. Les résultats d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, en groupes parallèles, dans lequel les femmes et les nourrissons recevaient différentes doses de vitamine D (1000 UI/2000 UI chez les adultes et 400 UI/800 UI chez les nourrissons) ont mis en évidence que la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse et l'enfance était associée à un pourcentage réduit d'enfants sensibilisés aux acariens à 18 mois (Hall and Agrawal, 2017).

L'importance du statut maternel en vitamine D est sous-tendue par le fait que le placenta est un site majeur pour la conversion de la 25(OH)D3 en 1,25(OH)2D3. En plus de ses actions sur le système immunitaire, la vitamine D a un rôle important dans le développement du poumon du fœtus (Pfeffer et al., 2014).

4.5.2. Vitamine D et rôle immunomodulateur dans l'asthme allergique

Chez les patients souffrant d'asthme allergique, les métabolites de la vitamine D augmentent une réponse antivirale dans les cellules respiratoires épithéliales, en modulant la sécrétion d'interféron de type 1, de CXCL8, CXCL10, du TNF et de l'IL-6. L'expression des facteurs anti-inflammatoires IL-10 et TGF- β a été corrélée à l'expression de VDR. La vitamine D a un rôle protecteur en réduisant le remodelage des voies respiratoires provoqué par une chronique dans l'asthme par le biais de la régulation à la baisse de la protéine voie de signalisation Wnt/ β -caténine. Un rôle protecteur de la vitamine D a été trouvé contre les symptômes respiratoires associés aux particules présentes dans des régions urbaines chez un groupe d'enfants obèses souffrant d'asthme. De même, une association positive a été trouvée entre le polymorphisme de CDX2 en homozygotie, un promoteur de VDR, et l'asthme et un VEMS plus faible. Dans un modèle murin d'asthme allergique, vitamine D semble avoir des effets préventifs sur le développement des exacerbations, en diminuant les éosinophiles, les neutrophiles et de l'IL-5 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. L'IL-13 joue un rôle central dans l'inflammation des crises d'asthme, et dans les études de simulation-docking, les sites de liaison de l'IL-13 ont montré une adaptation conformationnelle entre la mométasone et la vitamine D dans la liaison complémentaire, ce qui suggère un rôle potentiel dans la substitution du stéroïde. L'IL-17 est l'un des cytokines pro-inflammatoires produites par les cellules Th17, et elle joue un rôle important dans l'inflammation des voies respiratoires chez les asthmatiques résistants aux stéroïdes. La vitamine D réprime l'IL-17 et l'auto-immunité médiée par les Th17 au niveau de la transcription. Par conséquent, la supplémentation en vitamine D pourrait réduire l'inflammation chez les patients souffrant d'asthme, (tableau suivant) (Pulvirenti et al., 2020).

Tableau 1.4.2 Principales études sur le rôle de la vitamine D chez les enfants asthmatiques (Pulvirenti et al., 2020).

Etude	Année	Sujet	Résultats
Essai randomisé contrôlé par placebo	2010	167 enfants vitamine D3 par rapport à 167 enfants du groupe placebo	Crises d'asthme chez 2 personnes recevant de la Vit D3 par rapport à 12 sous placebo
Essai randomisé contrôlé par placebo	2014	100 enfants asthmatiques (50 vitamine D, 50 placebo)	La vitamine D a réduit le nombre de exacerbations par rapport au placebo
Essai randomisé contrôlé par placebo	2016	89 (54 880 UI par jour, 35 placebo)	Le contrôle de l'asthme GINA a été amélioré dans le groupe vitamine D.

4.6. Mesure de la vitamine D

Les niveaux de 25OHD sont mesurés en ng/ml ou en nmol/l (1 ng/ml est équivalent à 2,5 nmol/l). Cependant, plusieurs problèmes techniques doivent être reconnus lors de la mesure des niveaux de vitamine D :

Il existe deux principaux types de tests utilisés pour mesurer la 25OHD : le test immunologique (couramment utilisé en pratique clinique) et le test chromatographique (généralement considéré comme l'étalon-or pour la recherche). L'utilisation de méthodes différentes selon les laboratoires entraîne évidemment une grande variabilité des résultats des tests. C'est pourquoi le National Institute of Standards and Technology des États-Unis a récemment introduit un matériau de référence standard pour la vitamine D (Sahota, 2014).

La 25OHD circulante totale est la somme de la 25OHD₂ et de la 25OHD₃, mais les tests immunologiques utilisés en pratique clinique ne sont pas tous capables de détecter la 25OHD₂, ce qui peut conduire à une sous-estimation des niveaux de 25OHD (Sahota, 2014).

Des facteurs de confusion potentiels de la mesure de la 25OHD peuvent être présents, ce qui peut faussement élever la 25OHD, comme d'autres métabolites de la vitamine D, qui sont relativement abondants et peuvent représenter de 2 à 20 % de la 25OHD mesurée (Sahota, 2014).

4.7. Le taux optimal de vitamine D

En 2011, les gouvernements des Etats-Unis et du Canada ont commandé un rapport à l'institut de médecine (IOM) et ont conclu que :

- Le besoin moyen estimé en vitamine D provenant de toutes les sources alimentaires devrait être de 10 µg (400 UI) par jour chez les personnes ayant une exposition minimale au soleil.
- Un taux de 25OHD <30 nmol/l indique un risque de carence et un taux de 25OHD >50 nmol/l indique une suffisance.
- Des niveaux de 25OHD supérieurs à 125 nmol/l pourraient être associés à des dommages (Sahota, 2014).

4.8. Supplémentation recommandée

La connaissance des facteurs de risque associés à l'apparition d'une carence en vitamine D aidera les cliniciens à évaluer la situation et à intervenir en fournissant des suppléments si nécessaire.

- Les nourrissons qui sont exclusivement nourris au sein ou qui ingèrent moins de 1000 ml de lait maternisé par jour.
- Les enfants vivant au nord ou au sud des 33° latitudes ou dans des environnements urbains/pollués.
- Ceux qui sont obèses, profondément pigmentés ou qui, pour des raisons culturelles, couvrent leur peau avec des vêtements.
- Ceux qui ont des troubles de la digestion ou qui prennent des médicaments qui empêchent l'absorption de la vitamine D
- Les enfants qui sont placés en institution, hospitalisés ou qui fréquentent des écoles qui limitent les jeux extérieurs (Weydert, 2014).

On peut choisir de mesurer le taux de 25(OH)D pour documenter la carence en vitamine D, mais étant donné les constatations généralisées d'insuffisance et de carence dans la plupart des cultures, il est relativement sûr de commencer une supplémentation en vitamine D sans cette information (Weydert, 2014).

La supplémentation en lumière naturelle du soleil, 15 à 30 minutes par jour entre 10 heures et 15 heures, est optimale pour la prévention et le traitement de la carence en vitamine D. Cependant, toutes les personnes à risque n'y ont pas accès. La vitamine D3 (cholécalférol) ou la vitamine D2 (ergocalciférol) sont toutes deux disponibles pour une supplémentation orale et sont toutes deux transformées dans le foie et les reins en 1,25(OH)2D active. Des recherches ont toutefois montré que la vitamine D3 est environ

87 % plus efficace pour augmenter et maintenir les concentrations de vitamine D et qu'elle permet de stocker 2 à 3 fois plus de vitamine D que la vitamine D2 (Weydert, 2014).

Une supplémentation quotidienne de 400 UI de vitamine D3, comme le recommandent l'American Academy of Pediatrics (AAP) et l'IOM, ou jusqu'à 800 UI comme le recommande la Société canadienne de pédiatrie, peut fournir suffisamment de vitamine D pour prévenir le rachitisme, mais des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour obtenir d'autres avantages pour la santé. Pour chaque apport de 100 UI de vitamine D3, les taux sériques augmentent de 1 ng/mL lorsqu'ils sont administrés pendant 3 à 4 mois. Pour un enfant qui présente une carence, une dose standard de 400 UI ne corrigera pas ce problème. Une étude portant sur des enfants nourris au sein a montré que seule une dose de 1600 UI/jour (et non 400, 800 ou 1200 UI) pouvait augmenter le taux de 25(OH)D à un niveau >28 ng/mL après 3 mois. Les experts dans le domaine de la recherche sur la vitamine D recommandent que les enfants en bonne santé reçoivent environ 1000 UI par 11 kg de poids corporel chaque jour pour atteindre des niveaux optimaux de 25(OH)D tout au long de l'année. Le fait d'avoir un taux de base de 25(OH)D peut aider à guider le dosage initial avec un taux de suivi après 2 à 3 mois pour contrôler l'efficacité (Weydert, 2014).

Tableau 1.4.3 Les concentrations de 25(OH)D circulante dans le sérum se retrouvent dans diverses conditions biologiques (Sirajudeen et al., 2019).

Taux de 25(OH)D	Condition
<30 ng/mL	Déficiences sévère
30–50 ng/mL	Déficiences mineure
50–70 ng/mL	Niveaux adéquats
>80 ng/mL	Excès

Conclusion et perspectives

L'asthme allergique est devenu, au bout de ces dernières années le phénotype le plus fréquent des inflammations respiratoires dans le monde particulièrement chez les enfants, caractérisé par une sensibilisation à un allergène favorisant les réponses en Th2 et la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires.

La vitamine D est une hormone stéroïdienne liposoluble qui joue un rôle important aussi bien dans le métabolisme du phosphore et du calcium que dans d'autres mécanismes comme l'immunité. Ce champ d'action très large s'explique par la localisation de son récepteur (VDR) sur de nombreux types de cellule. Les VDR sont à la fois actifs et fonctionnels au niveau cellulaire dans le tissu pulmonaire particulièrement dans les cellules épithéliales respiratoires et dans le muscle lisse bronchique.

En termes de perspectives, diverses expériences seront entreprises dans le but d'étudier d'une façon approfondie l'effet de la vitamine D sur le système inflammatoire au cours de l'asthme allergique. Pour ce cela, il faudrait bien ajouter la vitamine D comme un supplément avec le traitement de l'asthme pour le contrôler, baisser les exacerbations et pour calmer les symptômes.

Références bibliographiques

A

Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., and Phipatanakul, W. (2020a). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 8, 429–440.

Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., and Phipatanakul, W. (2020b). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 8, 429–440.

Ali, N.S., and Nanji, K. (2017). A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus* 9, e1288.

Alwarith, J., Kahleova, H., Crosby, L., Brooks, A., Brandon, L., Levin, S.M., and Barnard, N.D. (2020). The role of nutrition in asthma prevention and treatment. *Nutrition Reviews* 78, 928–938.

Amat, F., and Houdouin, V. (2020). Microbiote et développement de l'asthme. *Revue Française d'Allergologie* 60, 461–464.

Andreou, N.-P., and Gazouli, M. (2021). The Human Microbiome. In *Gut Microbiome-Related Diseases and Therapies*, M. Gazouli, and G. Theodoropoulos, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 1–28.

B

Bhat, J.A., Dar, N.J., and Bhat, W.W. (2020). Asthma: Pathophysiology, Current Status, and Therapeutics. *Chronic Lung Diseases* 25–60.

Bikle, D.D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 21, 319–329.

Bikle, D.D. (2016). Extraskelétal actions of vitamin D: Extraskelétal actions of vitamin D. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1376, 29–52.

Boinet, T., and Leroy-David, C. (2021). L'asthme chez l'adulte. *Actual Pharm* 60, 13–17.

Boonpiyathad, T., Sözüner, Z.C., Satitsuksanoa, P., and Akdis, C.A. (2019). Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in Immunology* 46, 101333.

Bourdin, A., Doble, A., and Godard, P. (2009). The Asthma Insights and Reality in the Maghreb (AIRMAG) study: perspectives and lessons. *Respir Med* 103 Suppl 2, S38-48.

Brown, S.D., Calvert, H.H., and Fitzpatrick, A.M. (2012). Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol* 4, 137–145.

Bush, A. (2019). Pathophysiological Mechanisms of Asthma. *Front Pediatr* 7, 68.

C

Carsin, A., and Pham-Thi, N. (2011). Exacerbations asthmatiques : spécificités pédiatriques (en dehors du traitement). *Revue des Maladies Respiratoires* 28, 1322–1328.

Charoengam, N., and Holick, M.F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 12.

Chekiri-Talbi, M., and Denning, D.W. (2017). Burden of fungal infections in Algeria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36, 999–1004.

Courbebaisse, M., and Souberbielle, J.-C. (2011). Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique* 7, 118–138.

D

Dharmage, S.C., Perret, J.L., and Custovic, A. (2019). Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr* 7, 246.

F

Feketea, G., Bocsan, C.I., Stanciu, L.A., Buzoianu, A.D., and Zdrengea, M.T. (2020). The Role of Vitamin D Deficiency in Children With Recurrent Wheezing—Clinical Significance. *Front Pediatr* 8.

Finotto, S. (2019). Resolution of allergic asthma. *Semin Immunopathol* 41, 665–674.

G

GINA (2021).

H

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

Holgate, S.T., Wenzel, S., Postma, D.S., Weiss, S.T., Renz, H., and Sly, P.D. (2015). Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 1.

I

Iqbal, S.F., and Freishtat, R.J. (2011). The Mechanism of Action of Vitamin D in the Asthmatic Lung. *J Investig Med* 59, 1200–1202.

K

Kilic, M., Ecin, S., Taskin, E., Sen, A., and Kara, M. (2019). The Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Asthmatic Children: A Case-Control Study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 32, 63–69.

Kudo, M., Ishigatsubo, Y., and Aoki, I. (2013). Pathology of asthma. *Front Microbiol* 4, 263.

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

L

Lipińska-Opałka, A., Tomaszewska, A., Kubiak, J.Z., and Kalicki, B. (2021). Vitamin D and Immunological Patterns of Allergic Diseases in Children. *Nutrients* 13, 177.

Lizzo, J.M., Cortes, S., and Doerr, C. (2021). Pediatric Asthma (Nursing). In *StatPearls*, (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing), p.

M

Mailhot, G., and White, J.H. (2020). Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients* 12.

Mandlik, D.S., and Mandlik, S.K. (2020). New perspectives in bronchial asthma: pathological, immunological alterations, biological targets, and pharmacotherapy. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 42, 521–544.

Miraglia Del Giudice, M., Campana, G., Galdo, F., De Vivo, D., Cuppari, C., Coronella, A., and Maiello, N. (2015). β 2-AGONISTS IN CHILDHOOD ASTHMA. *J Biol Regul Homeost Agents* 29, 137–141.

Molinář, F. (2014). Structural considerations of vitamin D signaling. *Front. Physiol.* 5.

O

OMS (2021).

P

Panzer, A.R., and Lynch, S.V. (2015). Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Current Opinion in Rheumatology* 27, 373–380.

Pfeffer, P.E., Mann, E.H., Hornsby, E., Chambers, E.S., Chen, Y.-H., Rice, L., and Hawrylowicz, C.M. (2014). Vitamin D influences asthmatic pathology through its action on diverse immunological pathways. *Annals of the American Thoracic Society* 11, S314–S321.

Pulvirenti, G., Parisi, G.F., Manti, S., Licari, A., del Giudice, M.M., Salpietro, C., Marseglia, G.L., and Leonardi, S. (2020). The Immunomodulatory Role of Vitamin D in Respiratory Diseases. *CRMR* 15, 238–245.

Q

Quirt, J., Hildebrand, K.J., Mazza, J., Noya, F., and Kim, H. (2018). Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 50.

R

Rivas, M.N., Crother, T.R., and Arditi, M. (2016). The microbiome in asthma. *Current Opinion in Pediatrics* 28, 764.

Russell, R.J., and Brightling, C. (2017). Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)* 131, 1723–1735.

S

Sahota, O. (2014). Understanding vitamin D deficiency. *Age Ageing* 43, 589–591.

Sikorska-Szaflik, H., and Sozańska, B. (2020). The Role of Vitamin D in Respiratory Allergies Prevention. Why the Effect Is so Difficult to Disentangle? *Nutrients* 12, 1801.

Sinyor, B., and Concepcion Perez, L. (2021). Pathophysiology Of Asthma. In *StatPearls*, (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing), p.

Sirajudeen, Shah, and Al Menhali (2019). A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues. *IJMS* 20, 3832.

Sokolowska, M., Frei, R., Lunjani, N., Akdis, C.A., and O'Mahony, L. (2018). Microbiome and asthma. *Asthma Research and Practice* 4, 1–9.

Souberbielle, J.-C., Maruani, G., and Courbebaisse, M. (2013). [Metabolism and main effects of vitamin D]. *Presse Med* 42, 1343–1350.

Stern, J., Pier, J., and Litonjua, A.A. (2020). Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol* 42, 5–15.

T

Trivedi, M., and Denton, E. (2019). Asthma in Children and Adults-What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma? *Front Pediatr* 7, 256.

U

Umar, M., Sastry, K.S., and Chouchane, A.I. (2018). Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci* 19.

V

van Aalderen, W.M. (2012). Childhood asthma: diagnosis and treatment. *Scientifica (Cairo)* 2012, 674204.

W

Wacker, M., and Holick, M.F. (2013). Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 5, 111–148.

Weydert, J.A. (2014). Vitamin D in Children's Health. *Children (Basel)* 1, 208–226.

Wranicz, J., and Szostak-Węgierek, D. (2014). Health outcomes of vitamin D. Part I. characteristics and classic role. *Rocz Panstw Zakl Hig* 65, 179–184.

Y

YSMAIL-DAHLOUK, L. (2016). Effet de la vitamine D3 sur la modulation des balances immunologiques au début du diabète de type 1. Doctorat. bibfac.univ-tlemcen.dz/snvstu.