

Facteurs associés à l'asthme du nourrisson : rôle du microbiote

Asthma in infants associated factors: microbiota involvement

Mezghani.F ⁽¹⁾, Haddad.S ⁽¹⁾, Ben Ahmed. S ⁽¹⁾, Jbebli. E ⁽¹⁾,
Fedhila. F ⁽¹⁾, Amdoun. R ⁽¹⁾, Rhayem. S ⁽¹⁾, Khemiri. M ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Pediatric Department A. Bechir Hamza Children's Hospital of Tunis.
Faculty of medicine of Tunis. University Tunis El Manar

ABSTRACT :

Introduction : Asthma in infants has drastically increased over the past five decades.

Aim : The purposes of our study were to identify the factors associated with asthma occurrence in infants and especially the involvement of dysbiosis.

Methods : A case control study carried out in the pediatric Department A of the Children's Hospital of Tunis over two years comparing the factors associated with the occurrence of asthma in infants between two groups of asthmatic and non-asthmatic infants.

Results : Ninety three cases of asthma in infants and 93 matched controls have been compared. The sex ratio was 2.2 and atopy was reported in 51.6% of cases in asthmatic group. In univariate analysis, the occurrence of asthma was significantly associated with many factors. The endogenous factors included family atopy (OR=2.24, CI95% [1.23-4.09]) and male gender (OR=2.8, CI95% [1,93-5,1]). Involved exogenous factors were maternal exposure to tobacco (OR=2.62, CI95% [1.43-2.81]), neonatal respiratory distress (OR=2.52, CI95%[1.02-6.2]), poor conditions (OR=2.42, CI95% [1.32-4,4]), surrounding humidity (OR=1.94, CI95% [1.06-3.53]) and promiscuity (OR=3.51, CI95% [1.84-6.69]). The microbiota dysregulation included maternal exposure to antibiotics (OR= 3.76, CI95% [1.13-12.72]), neonatal exposure to antibiotics (OR=7.04, CI95% [2.55-7.9]), early introduction of cow's milk (OR=1.9, CI95% [1.05-3.5]) and early bronchiolitis (OR=6.12, CI95% [3.12-11.98]). The protecting factors were the maternal vitamin D supplementation (OR=0.3, CI95% [0.12-0.74]) and the extended duration of breastfeeding (OR=0.53,CI95% [0.28-0.98]).

Conclusion : Apart from endogenous factors associated with the onset of asthma in infants, the dysbiosis and the exposure to environmental pollutants are undoubtedly involved in the occurrence of bronchial hyperreactivity.

Keywords : Asthma , infant , microbiota , atopy , pediatrics , dysbiosis

RESUME :

Introduction : L'incidence de l'asthme du nourrisson a augmenté de façon drastique durant les cinq dernières décennies.

Objectif : Les objectifs de notre travail étaient d'identifier les facteurs associés à la survenue de l'asthme du nourrisson et particulièrement le rôle de la dysbiose.

Méthodes : Étude étiologique de type cas témoin menée au service de Médecine Infantile A de l'Hôpital d'Enfants de Tunis sur deux ans comparant les facteurs associés à la survenue de l'asthme entre deux groupes de nourrissons asthmatiques et non asthmatiques.

Corresponding Author

Mezghani Fatma Service de Pédiatrie, Hôpital Farhat Hached Sousse

Email: mezghanifatama@gmail.com

N° Téléphone : 00 216 22 32 12 29

Résultats : Nous avons comparé 93 cas d'asthme du nourrisson et 93 témoins. Dans le groupe asthmatique, le sex ratio était de 2,2 et l'atopie familiale était rapportée dans 52% des cas. En analyse univariée, la survenue de l'asthme du nourrisson était significativement associée à plusieurs facteurs endogènes : l'atopie familiale (OR=2,24, IC95%[1,23-4,09]) et le sexe masculin (OR=2,8, IC95%[1,93-5,1]) et exogènes: l'exposition maternelle au tabac (OR=2,62, IC95%[1,43-2,81]), la détresse respiratoire néonatale (OR=2,52, IC95%[1,02-6,2]), les mauvaises conditions socio-économiques (OR=2,42, IC95%[1,32-4,4]), l'humidité (OR=1,94, IC95%[1,06-3,53]) et la promiscuité (OR=3,51, IC95%[1,84-6,69]). Les facteurs de dérèglement du microbiote étaient l'antibiothérapie maternelle (OR=3,76, IC95%[1,13-12,72]), l'antibiothérapie néonatale (OR=7,04, IC95%[2,55-7,9]), l'introduction précoce du lait de vache (OR=1,9, IC95%[1,05-3,5]) et la bronchiolite précoce (OR=6,12, IC95%[3,12-11,98]). Les facteurs protecteurs étaient la vitaminothérapie D maternelle (OR=0,3, IC95%[0,12-0,74]) et la durée prolongée de l'allaitement maternel (OR=0,53, IC95%[0,28-0,98]).

Conclusion : Conjointement aux facteurs endogènes, le dérèglement du microbiote et l'exposition aux toxiques de l'environnement jouent un rôle important dans la pérennisation de l'hyperréactivité bronchique chez le nourrisson.

Mots-clés : Asthme, nourrisson, microbiote, atopie, pédiatrie, dysbiose

Liste des abréviations:

GM : groupe malade

GT : groupe témoin

DRNN : Détresse respiratoire néonatale

Ig E : Immunoglobulines de type E

INBP : Infection néonatale bactérienne précoce

OR : Odds ratio

TH1 : Lymphocytes T helper 1

TH2 : Lymphocytes T helper 2

VRS : Virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION :

L'incidence de l'asthme du nourrisson a augmenté de façon drastique durant les cinq dernières décennies. Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer cette hausse inquiétante (1). Le rôle de l'hérédité est bien établi par les études antérieures, mais l'expressivité de la maladie semble liée aux facteurs exogènes multiples et complexes (2).

Toute intervention visant à réduire l'impact de ces facteurs est importante d'autant plus que la prise en charge de l'asthme est axée essentiellement sur le traitement des symptômes et que les avancées scientifiques portant sur les mesures préventives primaires sont limitées.

Une meilleure compréhension des facteurs associés à la genèse et à la pérennisation de l'asthme

chez le nourrisson tunisien, en particulier ceux qui concernent la dysbiose, aiderait à réduire la morbidité et à préserver la fonction respiratoire. Nous nous sommes proposés dans ce travail, mené sur une série pédiatrique tunisienne, de rechercher les facteurs associés à la survenue de l'asthme du nourrisson et d'identifier le rôle du dérèglement du microbiote.

METHODES :

Nous avons mené une étude étiologique de type cas témoin dans le service de Médecine Infantile A de l'Hôpital d'Enfants de Tunis sur deux ans colligeant tous les cas d'asthme du nourrisson pour le groupe malade (GM). Les enfants ayant une présentation clinique évoquant un faux asthme (atypie clinique: hypotrophie, signes extra pulmonaires en dehors de la dermatite atopique, cardiopathie congénitale, atteinte neuromusculaire ou atypie radiologique) ont été exclus de notre étude. Dans le groupe témoin (GT), les enfants ont été tirés au sort parmi les patients hospitalisés dans le service durant la même période. Ils n'ont pas présenté de crise de dyspnée sifflante jusqu'à l'âge de deux ans. Ils ont été appariés en âge avec les cas. Une fiche pré-informatisée a été préparée afin de recueillir les renseignements anamnestiques et cliniques des dossiers. Elle comportait les paramètres épidémiologiques, le déroulement de la grossesse, les antécédents personnels de l'enfant et la sévérité des crises présentées. Les données ont été saisies et interprétées par le logiciel d'analyse statistique SPSS version 20.0. Entre les deux groupes GM et GT, nous avons comparé les facteurs associés à la survenue de l'asthme du nourrisson et particulièrement le rôle du dérèglement du microbiote à travers une étude uni et multivariée concernant les différentes variables étudiées. Pour tous les tests le degré de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS :

Nous avons colligé 93 cas d'asthme du nourrisson et 93 témoins sains appariés en âge. Le sex ratio était 2,2 dans le GM et 0,79 dans le GT. Dans le GM, la notion d'atopie familiale était retrouvée dans 48,4% des cas (n=45). Neuf parents et 13 frères ou sœurs étaient asthmatiques. Trois mères avaient une conjonctivite allergique et deux frères avaient une dermatite atopique. Dans sept cas, au moins deux membres de la famille présentaient des manifestations atopiques. Dans le GT, la notion d'atopie familiale était retrouvée dans 32,2% des cas (n=29). Au moins deux membres de la famille présentaient des manifestations atopiques dans quatre cas. Le cas index était fils unique ou le premier de sa fratrie dans 25,8% des cas dans le GM et dans 40,8% des cas dans le GT.

La grossesse était menée en milieu rural dans 33% des cas dans le GM et dans 20,4% des cas

dans le GT. Une supplémentation maternelle en Vitamine D et un régime alimentaire méditerranéen étaient rapportées respectivement dans 13,3% et 58,3% des cas dans le GM et dans 33,3% et 70,8% des cas dans le GT. Une exposition maternelle au tabac durant la grossesse était notée dans 69,2% des cas dans le GM et dans 45,6% dans le GT.

L'accouchement était effectué par césarienne dans 43 % des cas dans le GM et dans 33,3% des cas dans le GT. La prématurité et l'hypotrophie étaient rapportées dans respectivement 11,8 % et 19,1% des cas dans le GM et dans 6,4% et 9,7 % des cas dans le GT. Une détresse respiratoire néonatale était survenue dans 18,9% des cas dans le GM et dans 8,9% des cas dans le GT. La ventilation mécanique était nécessaire dans trois cas dans le GM et en aucun cas dans le GT.

Nos malades ont été précocement exposés aux antibiotiques dans 29% des cas dans le GM et dans 5,5% des cas dans le GT. Les conditions socio-économiques étaient défavorables, le foyer était mal aéré et le cas index vivait dans la même pièce avec plus de deux personnes dans respectivement 68,5%, 58,8% et 50,6% des cas dans le GM et dans 47,3%, 42,4% et 22,6% des cas dans le GT. La présence d'animaux domestiques avant la survenue de l'asthme était rapportée dans 26,5% des cas dans le GM et dans 26,8% des cas dans le GT.

Dans le GM, trois nourrissons avaient des antécédents personnels d'allergie aux protéines de lait de vache et un autre avait une dermatite atopique, une bronchiolite est survenue avant l'âge de six mois dans 57,8%, elle était sévère dans 19,2% des cas (n'=10, N'=52). Dans le GT, aucun enfant n'avait d'atopie personnelle et une bronchiolite précoce était rapportée dans 18,3% des cas.

Dans le GM, le lait artificiel était introduit dès la naissance dans 52,3% et la prise de vitamine D était régulière dans 76,1% des cas. Dans le GT, le lait de vache était introduit d'emblée dans 36,3% des cas et la prise de vitamine D était régulière dans 84,1% des cas. Dans le GM, la durée moyenne de l'allaitement maternel était de 8 mois (+/- 7,8 mois). La durée médiane était de 6 mois [0, 25 mois]. Dans le GT, la durée moyenne de l'allaitement maternel était de 9 mois (+/- 9,9 mois). La durée médiane était de 9 mois [0, 36 mois].

En analyse univariée (tableau 1), la survenue de l'asthme du nourrisson était significativement associée aux facteurs endogènes notamment l'atopie familiale (OR=2,24, IC 95% [1,23-4,09]) et le sexe masculin (OR=2,8, IC 95% [1,93-5,1]) et aux facteurs exogènes comme l'exposition maternelle au tabac pendant la grossesse (OR=2,62, IC 95% [1,43-2,81]), le diabète gestationnel (OR=3,11, IC 95% [1,57-6,19]), la détresse

respiratoire néonatale (OR= 2,52, IC 95% [1,02-6,2]), les mauvaises conditions socio-économiques (OR=2,42, IC 95% [1,32-4,4]), l'humidité (OR=1,94, IC 95% [1,06-3,53]), la promiscuité (OR=3,51, IC 95% [1,84-6,69]) et le dérèglement du microbiote.

Tableau 1: Etude des facteurs associés à l'asthme du nourrisson

Variante	Groupe Malade	Groupe Témoin	P
Sexe	41/93	64/93	0,001
Atopie Familiale ou personnelle	48/93	29/90	0,008
Rang dans la fratrie	Fils unique : 24 2,24±1,17	Fils unique : 38 1,8±0,8	0,003
Milieu de vie rural	30/91	19/93	0,054
Exposition à la fumée du tabac	63/91	42/92	0,001
Vitaminothérapie D chez la mère	8/60	28/84	0,006
Régime maternel méditerranéen	35/60	63/89	0,116
Antibiothérapie durant la grossesse	10/54	4/82	0,02
Diabète gestationnel	35/89	16/93	0,001
Prématurité	11/93	6/93	0,2
Hypotrophie	17/89	9/93	0,07
Accouchement par césarienne	40/93	31/93	0,174
INBP	25/86	5/91	0,001
DRNN	17/90	8/90	0,039
Introduction précoce : lait de vache	46/88	33/91	0,03
Promiscuité	43/85	21/93	0,001
Conditions socio-économiques	29/92	49/93	0,004
Présence d'animaux domestiques	22/83	22/82	0,96
Bronchiolite avant l'âge de 6 mois	52/90	17/93	0,001
Durée de l'allaitement maternel	8±7,8	9±9,9	0,005
Obésité	9/93	3/91	0,08

INBP : infection néonatale bactérienne précoce
DRNN : détresse respiratoire néonatale

Les facteurs induisant un dérèglement du microbiote significativement associés à la survenue d'un asthme du nourrisson étaient comme suit : l'exposition maternelle aux antibiotiques durant la grossesse (OR= 3,76, IC 95% [1,13-12,72]), l'exposition néonatale aux antibiotiques (OR=7,04, IC 95% [2,55-7,9]), l'introduction du lait de vache immédiatement après la naissance (OR=1,9, IC 95% [1,05-3,5]) et la survenue d'une bronchiolite avant l'âge de six mois (OR=6,12, IC 95% [3,12-11,98]).

Les facteurs protecteurs étaient la supplémentation maternelle en vitamine D durant la grossesse (OR=0,3, IC 95% [0,12-0,74]), la diminution de la taille de la fratrie (OR=0,5, IC 95% [0,26-0,99]), et la durée prolongée de l'allaitement maternel plus que six mois (OR=0,53, IC 95% [0,28-0,98]).

L'analyse multivariée a retenu l'exposition maternelle au tabac pendant la grossesse (OR=3,22, IC 95% [1,97-10,74]) et la survenue d'une bronchiolite avant l'âge de six mois (OR=6,43, IC 95% [2,14-

19,31]) comme variables indépendantes associées à la survenue de l'asthme du nourrisson.

DISCUSSION :

L'asthme est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes durant l'enfance. Sa prévalence chez le nourrisson varie de 10 à 20% selon les études (1-3). La maladie devient de plus en plus une cause importante de morbidité pédiatrique et de dépense de soins surtout dans les pays en voie de développement (1). Les traitements disponibles ont un effet essentiellement suspensif sur les symptômes. Le seul traitement étiopathogénique est l'immunothérapie spécifique qui reste d'indication limitée et l'observance thérapeutique au long cours est médiocre (2).

Alors que la majorité des publications tunisiennes antérieures se sont axées soit sur l'asthme aigu grave soit sur l'aspect thérapeutique de la maladie (4), très peu d'études se sont intéressées aux facteurs associés à l'asthme du nourrisson en Tunisie (5). La théorie des deux coups stipule que la survenue de l'asthme nécessite deux coups : le premier étant la prédisposition génétique et le deuxième étant un facteur exogène (1). Notre étude a rappelé le rôle des facteurs endogènes et a mis l'accent sur le rôle du dérèglement du microbiote dans la pathogénie de la maladie. Il s'agit à notre connaissance de la première étude tunisienne à ce sujet.

Nos résultats corroborent la littérature par la prépondérance masculine suggérant l'implication des hormones (6) et par le rôle incontestable de l'atopie (7). Si un parent est atopique, le risque de récurrence dans la descendance est de 25%, si les deux parents sont atopiques, ce risque atteint 50%.

Tandis que ces facteurs endogènes sont immuables, la régulation épigénétique peut être modifiée par les expositions environnementales surtout durant la phase de sensibilisation de la petite enfance (3) ou encore l'hypothèse des « mille jours » qui considère que l'environnement de l'enfant de sa conception jusqu'à l'âge de 2 ans impacte grandement le risque de survenue d'une maladie chronique (8). Un régime maternel méditerranéen, riche en fibres alimentaires et en oméga 3, est associé à une modification bénéfique du microbiome et à une réduction du risque d'allergie. La transmission à la génération suivante se fait par des mécanismes de modification épigénétique des gènes des lymphocytes T régulateurs (9). La consommation excessive de friture et l'absence de consommation régulière des légumes étaient répandus dans les deux groupes dans notre travail. La vitamine D, quant à elle, agit sur l'immunité innée et adaptative avec une polarisation Th1 des réponses immunes à travers ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulantes. Par ailleurs, cette vitamine a un rôle dans le freinage du remodelage

bronchique (9).

La théorie de dysbiose stipule que la perte de la biodiversité du microbiote, entraîne une rupture de l'équilibre entre microbiote et hôte et des perturbations au niveau du système immunitaire aboutissant à la rupture de la tolérance et à l'apparition des maladies atopiques (10). Les études anciennes considéraient le système respiratoire du nouveau-né comme un milieu stérile, mais les méga études récentes ont réfuté cette hypothèse en démontrant la présence de microbiome respiratoire tolérogène chez tous les nouveaux nés (1-3). Tout événement périnatal notamment le mode d'accouchement par césarienne, la prématurité, le faible poids de naissance, la détresse respiratoire néonatale (10,11) et le diabète gestationnel selon des études très récentes (12,13) entraînerait un remodelage du microbiome et une polarisation Th2 des réponses immunes.

De façon comparable à la création d'une dysbiose expérimentale par administration d'antibiotiques chez des souriceaux nouveau-nés (14) et conformément à nos résultats, l'exposition précoce et in utero aux antibiotiques augmenterait le risque de survenue ultérieure de l'asthme à travers une réduction de la diversité du microbiote notamment respiratoire. Le risque de sifflamment récurrent chez nos malades était corrélé au nombre de frères et sœurs contrairement à ce que le voudrait « la théorie hygiéniste » (10) puisque l'effet du contagion viral intrafamilial sur un poumon hyperréactif durant la petite enfance serait plus délétère que le bénéfice d'un microbiome diversifié. La théorie hygiéniste a d'ailleurs été critiquée par les nouvelles études (15).

A l'issue de notre étude et contrairement aux données de la littérature (11), nous n'avons identifié de rôle protecteur pour le milieu rural. En effet, les environnements fermiers ne sont pas tous protecteurs comme en témoigne la prépondérance des maladies allergiques chez la communauté Hutterite utilisant le style industriel moderne par rapport à la communauté Amish pratiquant un style agricole artisanal (10,16). En notre contexte, le tabagisme passif ainsi que la pollution atmosphérique sont notés même en zone rurale.

Le rôle néfaste de la fumée du tabac est attesté par notre étude et par toutes les études pédiatriques (tableau 2).

Tableau 2 : Impact du tabagisme maternel sur la survenue de l'asthme du nourrisson

Etude	Pays	Nombre de cas	OR
Takuya et al (17)	Japon	90210 naissances	OR =1,7
Simons et al (18)	Toronto	5619 naissances	OR=1,34
Notre étude	Tunisie	186 naissances	OR=3,22

L'exposition in utéro et post natale à la nicotine modifie la méthylation de l'ADN et induit des altérations géniques avec un effet pro-inflammatoire, une susceptibilité aux infections et une polarisation Th2 des réponses immunes (17).

Le rôle protecteur de l'allaitement maternel de l'asthme du nourrisson est incontestable (Tableau 3).

Tableau 3 : Rôle protecteur du lait maternel de l'asthme du nourrisson selon les études

Etude	Pays	Groupes comparés	Résultat
Larsson et al. (19)	Suède	Nourrissons non allaités VS nourrissons allaités au sein pendant au moins six mois	OR: 0,37; IC 95 % [0,183-0,78]
Maas et al. (20)	USA	Nourrissons non allaités VS nourrissons allaités au sein pendant au moins 25 semaines	OR: 0,247; IC 95 % [0,093-0,655]
Midodzi et al. (21)	Canada	Nourrissons non allaités VS nourrissons allaités au sein pendant au moins trois mois	OR: 0,82; IC 95 % [0,69-0,97]
Notre étude	Tunisie	Nourrissons non allaités VS nourrissons allaités au sein pendant au moins six mois	OR=0,53 ; IC 95% [0,28-0,98]

Contrairement au lait de vache qui favoriserait la sensibilisation orale, le lait maternel est riche en immunoglobulines notamment les IgA, en enzymes microbiennes, en cytokines, chémokines et en acides gras polyinsaturés. Son action est directe via un effet immun tolérogène et indirect à travers la prévention des infections respiratoires basses. La durée recommandée de l'allaitement maternel varie selon les sociétés savantes, l'organisation mondiale de la santé recommande une durée minimale de 6 mois (10,11). En contre partie, tel que nous avons constaté, plus l'introduction du lait de vache est précoce dans la vie, plus le risque de survenue d'un wheezing récurrent est important.

A l'instar de nos résultats, plusieurs études ont mis l'accent sur l'impact négatif de la survenue d'une bronchiolite avant l'âge de six mois dans l'histoire naturelle de l'asthme (Tableau 4), les virus les plus incriminés étant le virus respiratoire syncytial (VRS) et le rhinovirus (3).

Tableau 4 : Association bronchiolite précoce et asthme du nourrisson

Etude	Pays	Effectif	Constatation
Guizuo (22)	Méta analyse de la littérature mondiale	292844 participants	OR:2.46; IC 95% [2.14- 2.82]
Brandao (23)	Brésil	672 malades	OR: 2.66 ; IC 95% [1.10- 6.40]
Calvo (24)	Espagne	302 malades	OR: 2.18; IC 95% [1.05- 4.5]
Notre étude	Tunisie	93 malades	OR :6.12 ; IC 95% [3,12-11,98]

*OR : Odds Ratio

A ce jour, il n'est pas clair si la bronchiolite induit des lésions pulmonaires responsables du wheezing récurrent ou si l'asthme du nourrisson et la bronchiolite ont le même support génétique (11). Les études suggèrent que le VRS induirait d'authentiques lé-

sions et que le rhinovirus démasquerait ces deux phénomènes génétiquement interliés (22).

Tel que nous avons constaté, les enfants issus de milieux défavorisés sont plus à risque de wheezing récurrent (9). En effet, ces enfants vivent en familles nombreuses, dans des maisons peu aérées, des quartiers peu entretenus et à proximité des voies principales et sont donc plus exposés aux risques de contagion, de sensibilisation, de pollution atmosphérique et d'intoxication nicotinique (25).

Le rôle de l'exposition aux pneumallergènes à l'intérieur des habitations (acariens de la poussière domestique, squames des animaux domestiques et moisissures) dans l'apparition des symptômes chez l'asthmatique a été démontré depuis longtemps. La présence des moisissures est favorisée par l'humidité dans les foyers mal aérés. L'exposition à ce type d'allergènes est associée à un risque augmenté d'exacerbations d'asthme, même chez la personne asthmatique non sensibilisée aux moisissures (9).

CONCLUSION :

Le bien être du poumon humain est corrélé au bien être du poumon foetal. Nous recommandons l'éviction nicotinique et la supplémentation en vitamine D dès la période conceptionnelle, la rationalisation de la prescription des antibiotiques, la prolongation de l'allaitement maternel et la généralisation des mesures de prévention de la survenue de la bronchiolite particulièrement durant les premiers six mois de vie. Des zones d'ombre restent à clarifier et de nouvelles stratégies thérapeutiques à travers le transfert de bactéries bénéfiques peuvent être envisagées.

REFERENCES :

- [1] Jatzlauk G, Bartel S, Heine H, Schloter M, Krauss-Etschmann S. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. *Allergy*. 2017 Jun 28;72(12):1859-67.
- [2] Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K, et al. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by Lactobacillus supplementation. *Nat Commun*. 2018 Feb 16;9(1):707.
- [3] Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F, et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut-Lung Axis. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 30;20(1):123.
- [4] Bouali Meziene. Efficacité et tolérance de la corticothérapie inhalée chez le nourrisson et le jeune enfant étude retrospective à propos de 60 cas. [thèse : pédiatrie] Tunis: Faculté de Médecine de Tunis;2005.
- [5] Ben Ameer S, Belhadj R, Yaich S, Maaloul I, Damak J, Kammoun T. Childhood asthma: fac-

- tors predicting severity and persistence of symptoms. *Tunis Med.* 2021 Dec 8;99(12):1174-9.
- [6] Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019 Jun 18;7:246.
- [7] Lee HS, Park HW, Song WJ, et al. TNF- α enhance Th2 and Th17 immune responses regulating by IL23 during sensitization in asthma model. *Cytokine.* 2016;79:23-30.
- [8] Prescott SL, Logan AC. Transforming Life: A Broad View of the Developmental Origins of Health and Disease Concept from an Ecological Justice Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Nov 3;13(11):1075.
- [9] Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020 Feb;42(1):5-15.
- [10] F Amat, V Houdouin. Microbiote intestinale et développement de l'allergie alimentaire Microbiote et développement de l'asthme. Elsevier, 2020.
- [11] Krusche J, Basse S, Schaub B. Role of early life immune regulation in asthma development. *Semin Immunopathol.* 2020 Feb;42(1):29-42.
- [12] Martinez MP, Lin J, Chow T, Chung J, Wang X, Xiang AH. Maternal Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes During Pregnancy and Risk of Childhood Asthma in Offspring. *J Pediatr.* 2020 Apr;219:173-179.e1.
- [13] Adgent MA, Gebretsadik T, Reedus J, Graves C, Garrison E, Bush N, et al. Gestational diabetes and childhood asthma in a racially diverse US pregnancy cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Aug;32(6):1190-1196.
- [14] Wypych TP, Marsland BJ. Antibiotics as Instigators of Microbial Dysbiosis: Implications for Asthma and Allergy. *Trends Immunol.* 2018 Sep;39(9):697-711.
- [15] Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ.* 2004 May 22;328(7450):1223.
- [16] Holbreich M, Genuneit J, Weber J, Braun-Fahrlander C, Waser M, von Mutius E. Amish children living in northern Indiana have a very low prevalence of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun 18;129(6):1671-3.
- [17] Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2016 Jul 15;184(2):87-97.
- [18] Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, Dell SD. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Mar-Apr;2(2):201-7.
- [19] Larsson M, Hägerhed-Engman L, Sigsgaard T, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Incidence rates of asthma, rhinitis and eczema symptoms and influential factors in young children in Sweden. *Acta Paediatr.* 2008 Sep 13;97(9):1210-5.
- [20] Maas T, Dompeling E, Muris JW, Wesseling G, Knottnerus JA, van Schayck OC. Prevention of asthma in genetically susceptible children: a multifaceted intervention trial focussed on feasibility in general practice. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Jul 13;22(8):794-802.
- [21] Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. *J Asthma.* 2010 Feb 14;47(1):7-13.
- [22] Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy.* 2018 Nov 25;74(1):40-52.
- [23] Brandão HV, Vieira GO, Vieira TO, Cruz AA, Guimarães AC, Teles C, et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in schoolchildren: analysis of a Brazilian newborn cohort. *J Pediatr (Rio J).* 2016 Sep 22;93(3):223-9.
- [24] Calvo C, Aguado I, García-García ML, Ruiz-Chercoles E, Díaz-Martinez E, Albañil RM; Working Group on Recurrent Wheezing. Respiratory viral infections in a cohort of children during the first year of life and their role in the development of wheezing. *An Pediatr (Engl Ed).* 2017 Aug;87(2):104-110.
- [25] Burbank AJ, Peden DB. Assessing the impact of air pollution on childhood asthma morbidity: how, when, and what to do. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018 Apr 1;18(2):124-31.