

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Tiana ANDRIAMIHAMISOA

Le 26 mars 2020

TITRE

EVALUATION DES CRISTAUX DE CHARCOT-LEYDEN ET DE LA GALECTINE-10

COMME BIOMARQUEURS DANS L'ASTHME

Directeur de thèse : Pr Arnaud BOURDIN

JURY

Président : Pr Pascal DEMOLY

Assesseurs :

Pr Arnaud BOURDIN

Pr Sylvain LEHMANN

Dr Isabelle SERRE

Membre invité : Dr Anne-Sophie GAMEZ

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Tiana ANDRIAMIHAMISOA

Le 26 mars 2020

TITRE

EVALUATION DES CRISTAUX DE CHARCOT-LEYDEN ET DE LA GALECTINE-10

COMME BIOMARQUEURS DANS L'ASTHME

Directeur de thèse : Pr Arnaud BOURDIN

JURY

Président : Pr Pascal DEMOLY

Assesseurs :

Pr Arnaud BOURDIN

Pr Sylvain LEHMANN

Dr Isabelle SERRE

Membre invité : Dr Anne-Sophie GAMEZ

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÉ Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophtalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÉ Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Remerciements

Aux membres du jury

Pr Pascal Demoly, merci d'avoir accepté d'en être le président. Les occasions de travailler avec vous me sont restées rares mais votre présence dans mon jury m'est importante.

Pr Arnaud Bourdin, que je remercie sincèrement pour sa patience et sa bienveillance tout au long de mon internat et surtout pendant le travail de cette thèse. Merci pour votre confiance accordée et pour l'exemple que vous donnez à toute l'équipe de pneumologie. C'est un véritable honneur de pouvoir continuer à travailler à Montpellier et j'espère vraiment être à la hauteur de vos exigences.

Pr Sylvain Lehmann, merci d'avoir accepté instantanément de faire partie de mon jury, votre présence ne pourra qu'enrichir pleinement ce travail.

Dr Serre Isabelle, merci infiniment d'avoir accepté de participer à mon jury, malgré la tâche lourde que je vous impose. Merci encore de m'avoir accueillie dans le laboratoire pour me permettre de peaufiner encore plus mon travail.

Dr Anne-Sophie Gamez, que je ne remercierai jamais assez. Ta présence dans mon jury était une évidence et c'est un honneur de devenir docteur à tes côtés. Merci pour ta gentillesse, ta rigueur, ta disponibilité, ta pédagogie, ton humour. J'aurais aimé pouvoir travailler avec toi un peu plus tôt mais je me contenterai de ces quelques mois en HDJ qui ont été les plus importants dans ma formation.

Merci infiniment à ceux qui ont contribué à ce travail, notamment à Aurélie pour sa gentillesse et son efficacité et à Grégory pour son implication et sa disponibilité.

A toute l'équipe de pneumologie devenue très grande, et aux chefs qui ont contribué à ma formation

A Clément, sans qui la pneumologie montpelliéraine n'aurait pas le même visage. Merci pour tout ce que tu fais pour le service, pour ta gentillesse et ta compassion. Tu es la preuve curieuse mais vivante que l'on peut travailler dans l'humour et rester exigeant. Merci pour ton calme exemplaire, tes valeurs humaines, ton sourire et ta présence qui a toujours été rassurante.

A Jean-Pierre, la douceur pneumologique, merci pour ta pédagogie dans mes premiers moments d'interne. Et merci d'être le seul avec moi à soutenir la cause des malgaches.

A Romain, qui restera le vieil interne qui m'a enlevée de ma garde pour rendre visite à la réa med le soir du 31 décembre 2015. Merci d'avoir été présent quand j'en avais besoin, pour tous ces moments difficiles en pneumo B, ces moments d'hésitation en HDJ et ces instants délicats pré-prandiaux.

A Jeremy, avec qui je n'ai finalement et malheureusement pas eu beaucoup de chance de travailler, pour ton caractère à la hauteur de ta rigueur et ton aversion pour mon rire. En espérant que tu n'attraperas jamais la tuberculose.

A Paul, pour ta compassion infinie lors de mes toutes premières gardes qui restera gravée à jamais dans ma mémoire. Pour ce semestre en HDJ unique et magique, tes jeux de mots et tes appels téléphoniques de détresse. Pour l'interne populaire et ses histoires légendaires, merci !

A Stefan, pour ta gentillesse, ta douceur, tes compétences et tes situations hors du commun. Pour notre expérience « hors-chu », semi-parias que nous sommes, et cette rencontre improbable au bout de la Corse !

A Mathilde, dont j'ai l'honneur exclusive de mettre dans la catégorie des chefs. Pour ton immense sympathie et ton côté rassemblement pneumologique, pour tes pulls et tes modifications colorimétriques. J'attends toujours d'être invitée aux blind-tests des pneumos.

A Elodie, la surprise Amiénoise, la pépite catalo-polonaise, la Dr Nigga sans accent grave, qui a sa place maintenant bien méritée chez les grands, tu peux être fière de toi. Merci pour tous les moments qu'on a passés ensemble, pour nos soirées de dilution de stress, nos staffs bi-personnes, nos débats enflammés et nos conversations où on refait le monde à l'endroit. Merci infiniment pour ton soutien, ton écoute, ta compassion, ta gentillesse, ta raisonnable, ton entêtement, ton humour et ton amour pour le biathlon. Mon internat n'aurait pas eu le même goût sans ta présence et je suis ravie de me retrouver enfin dans les mêmes murs que toi pour qu'on puisse trouver ensemble la confiance dans nos nouveaux rôles.

A Marine, pour le stress de mes premières gardes et qui m'a beaucoup appris. A Jonathan, pour sa facilité à rendre les choses simples et accessibles. A Margot, la nouvelle recrue que je n'ai pas pu encore trop côtoyer ! A JP Di Mercurio, pour mon premier jour d'internat mémorable. A Xavier Quantin, pour sa fameuse ligne téléphonique qui ne passe pas trop. A Svetlana, qu'on est tous contents de retrouver, pour sa gentillesse et sa pédagogie russe. A JL Pujol et son attrait pour Chostakovitch.

A mes co-internes de pneumologie, avec qui j'ai grandi

A Anaïs, ma toute première co-interne qui m'a beaucoup appris mais qui est trop loin maintenant pour que je me rende compte qu'elle est chef et maman ! A Camille, pour ta rigueur exemplaire, notre amour commun pour les pots de fruits en dés et cette escapade à Madrid dans la cave. A Agathe, pour nos premiers moments au CHU, ton calme quasi-absolu, ta gentillesse, ta douceur certaine et nos discussions de fausses adultes. A Anouchka, la meilleure cosplayeuse de tous les temps et nos petites séances d'escalade. A Engi, la légendaire, notre premier contact montpelliérain, pour tes conseils quand on était tout petit, pour l'exemple que tu donnes et ton caractère magique. A Sandy et ce semestre à l'usip, nos transmissions spéciales et nos fous rires. A Juliette, pour ton enthousiasme éternel et si agréable. A Arthur pour tes les moments où je me suis incrustée dans la chambre de garde et ton bureau à l'USIP. A Maelle, pour ta discrétion, ta collection de CDs et le piolet dans ton coffre. A Flora et ton petit ventilateur qu'on piquait tout le temps, à Quentin et les 2 autres spécialités que tu voulais faire, à Marion et tes histoires sordides marseillaises. A Zak pour les jeudis pneumo, à Laure parce que j'adore ton nom, à Zélie que j'imaginai seule dans son grand bureau à Nîmes. Aux petits nouveaux et surtout à Quentin junior qui découvre notre petite Elodie en chef.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation

A l'équipe Nîmoise et surtout à Cécile et Nathalie. A l'équipe des EFR, Maurice et ses interrogations sur mon avenir, Farès et ses diapos, Gaspard et nos questions existentielles sur l'EFX, François qui était un peu partout. A l'équipe de radiologie d'ADV, Guillaume et nos échanges de photos et tous les manip radio d'ADV si gentils. A Rojo et notre équipe de picc-line imbattable, nos pauses goûter et surtout tes histoires d'amour, on va au rockstore ?

A ce semestre en réanimation médicale et à tous les chefs, surtout à Matthieu alias Jean Michel Hamilton, le plus pneumologue des réanimateurs qui malgré ses jeux de mots, son humour douteux et son côté grognon restera toujours excellent dans son métier. Merci à tous mes co-internes de réa avec qui j'ai partagé tant d'émotions et de sensations, de conversations vertueuses surtout, et avec qui l'esprit d'équipe n'a jamais autant disparu qu'au moment du transfert du téléphone. A Charlotte mon infectiologue préférée aussi douce que ses gâteaux, Cécile tes rêves d'escapades et tes histoires sentimentales, Chirine le petit sucre en surpantalon de pluie, Julie la patineuse qui rit aussi fort que moi, Cyril et notre duo d'enfer dans le bureau trop chaud de l'UARP, Eddine le rappeur mangeur de Nutella sans qui je n'aurais pas pu imprimer

cette thèse ou pas, Ludovic et son pas traînant dans les couloirs, Vivien le râleur professionnel nonchalant, Nicolas le grimpeur, Jonathan et ses problèmes de travaux et Maxime le guitariste qu'on va vraisemblablement accueillir à la maison.

A tous les aussi invisibles qu'indispensables et qu'on ne remercie jamais assez, à toutes les infirmières et infirmiers qui m'ont connue si jeune, qui m'ont appris mon métier et qui ont subi mes doutes et mes humeurs spécialement à Flore, Romane, Sophie, Roxane, Mallory, Amélie, Emilie, Claire, Aurore, Cyril, Magalie, Thomas, Charlotte, Isabelle. Aux secrétaires qui rendent notre travail tellement plus simple, Annie, Raphaële, Audrey, Fanny et à Nathalie qui m'a sauvée la vie un nombre incalculable de fois. A tous ces externes dont j'ai délicatement oublié les noms et grâce à qui j'ai appris de nouveau et qui ont subi ma personne.

A mes amis, dont j'ai eu la chance de rencontrer pendant ces longues études de médecine et ceux qui me restent chers

A Rita, la fille du bus, qui est l'une des personnes à qui je dois le plus pendant ces études, et celle qui m'a sauvée tant de fois de situations désespérantes, qui m'a soutenue et relevée. Merci d'avoir toujours été présente quand j'en avais besoin, merci pour ta gentillesse, merci d'être celle que tu es. Sans toi, je sais avec certitude que je n'aurais pas réussi jusqu'où je suis allée. Je sais que nos chemins ne se sépareront jamais et j'ai hâte du temps qu'on pourra passer de nouveau ensemble.

A Apolline, ta peau blanche qui m'impressionne tellement, nos stages de P2 et tous nos instants amiénois, à Estelle, ton groove et tes bottes de pluie que tu avais externe, à Audrey, Dr Pionneau la sportive qui me fait rêver et notre semaine marocaine.

A Tahiana, l'été de la P1 paraît tellement loin maintenant et même si je ne t'ai toujours pas pardonné pour avoir pris mes mangas sans ma permission, trop peu de fois nous nous sommes vus en plus de 10 ans ! Merci pour ton soutien dans nos aventures d'externes et nos doutes de l'ECN, même si tes réponses proustiennes m'ont écorché les yeux. L'avenir promet encore de longs débats sur nos (voire tes) questions existentielles, et notamment, j'en suis sûre, sur ce mini paragraphe que je viens d'écrire.

A Morgan, pour notre amitié qui dure depuis le lycée, ce fameux TPE, nos confessions secrètes et nos histoires de jeunes adultes. J'aurais tellement aimé pouvoir te revoir plus souvent !

A Virginie, pour ton soutien lors de ces études, loin des yeux près du cœur comme on dit.

A Pierrick, ce vieux co-interne qui a subi mes retards en pneumo B et qui devait être le seul à avoir fini sa thèse bien avancée, mais comment as-tu fait ? Merci pour ta gentillesse et tes encouragements face à mon stress. Je redoute le moment où tu voudras m'adresser tes patients avec tes courriers dictés qui durent 9 minutes. Promis, je ne bouderai pas le jour où nous ferons une grande randonnée ensemble.

A monsieur Léone, et l'amour du violoncelle que vous m'avez transmis. J'ai pu avancer dans la vie grâce à vos conseils et votre bienveillance, merci infiniment de m'avoir donné le courage de faire ce dont j'avais envie.

A toute ma famille

A maman, qui retrouve enfin une vivacité et une joie de vivre exceptionnelle malgré son vieil âge et les épreuves. Merci infiniment pour ton soutien infaillible, et je pèse mes mots, merci infiniment pour ta gentillesse et ta tolérance, merci de m'accepter telle que je suis et d'avoir toujours eu confiance en moi. Merci pour ta philosophie de vie, ton ouverture d'esprit est exemplaire, merci pour ton optimisme.

A mon père, merci pour ton soutien pendant ces longues années d'études que tu sais difficiles, ton sérieux sur le travail et les études a été exemplaire. Merci d'avoir fait en sorte qu'on ne manquait de rien.

A mon frère, qui a toujours su me redonner le sourire quand j'en avais besoin, merci pour ta gentillesse sans égal, merci de m'avoir donné le goût des sciences. Maintenant que tu es dans le sud, j'espère te revoir plus souvent, ta petite famille et toi ! A Heriniaina, Maminiaina, Nantenaina qui subissent leur tante un peu trop stricte. A Hanitra pour sa gentillesse, et que j'apprends à connaître petit à petit.

A ma sœur qui, malgré tout, a pu se rendre disponible quand j'en avais besoin, merci pour ta bienveillance et ta volonté de vouloir garder ton rôle de grande sœur. J'espère de tout cœur que tu as maintenant trouvé ta voie et que tu pourras t'y épanouir. Je te souhaite sincèrement tout le bonheur du monde avec David.

A Manda qui a subi la colocation de l'enfer dans la période la moins conseillée de mes études. A Franckya qui m'a toujours encouragée, maintenant tu peux vraiment m'appeler docteur. A Anaïs, de qui j'ai décliné trop d'invitations pour mes fichues révisions, à Ludo, Loris et Anouk. A Liantsoa et Dina mes cousines sœurs consœurs. A Mialy et ses cours de P1 qui m'ont été très précieux, à

Naivo qui m'avait convaincue d'aller en S. Pour toute ma famille à Madagascar qui ont cru en moi et qui m'ont encouragée de tout cœur.

Pour Christine et Jacques, ma deuxième famille, merci pour votre soutien et votre accueil, merci pour votre gentillesse et votre simplicité. Merci pour tous ces week-ends à Beauvais où je m'invitais moi-même pour profiter de l'atmosphère calme et apaisante. Personne n'a autant de chance que moi d'avoir des beaux-parents comme vous.

A mamie Jacqueline pour ses attentions, à feu Jeannot que je n'ai pas eu la chance de bien connaître. A mamie Nicole et Pilou pour leur gentillesse et bienveillance. Pour Philippe et ses exploits en montagne inégalables.

Pour tous ceux qui ne sont plus de ce monde mais à qui je penserai toujours très fort, pour Bebetiana de qui je garde précieusement la carte postale porte bonheur et pour les vacances de 2011, pour Dadatoa Mamy et notre petite famille de médecins, pour tonton zoky Naivo qui m'avait dit que je réussirai, pour tonton Rado qui m'avait toujours fermement encouragée.

Et enfin, à celui que je n'ai plus besoin de nommer, à ce garçon ennuyeux à la pré-rentree de P1, à mon co-externe un peu bizarre qui avait osé me dire « ah, on respire mieux ! », scellant déjà peut-être mon destin à J1 de stage, à celui avec qui j'avais peut-être fait des sous-colles en D4, à celui qui pensait avoir raté l'ECN, à mon co-interne pneumologue caché et nos relectures de scanner discrètes, à mon reviewer privé. A mon meilleur ami, qui a subi le plus mon stress, mes impatiences, mes regrets et mes commentaires au cinéma. A celui dont la tolérance n'a d'égal que la persévérance, les qualités probablement indispensables pour pouvoir rester en ma compagnie, et un peu la folie, que tu refuses toujours d'admettre. A mon randonneur préféré, qui me pousse toujours vers le haut, même si 5000m c'est quand même beaucoup. A mon co-équipier dans ce chemin embûché d'obstacles jamais insurmontables, grâce à ta bienveillance et surtout ton amour. Les mots ne seront jamais suffisants pour t'exprimer toute ma gratitude et te montrer à quel point j'ai de la chance de commencer à vieillir à tes côtés.

Sommaire

1. Introduction.....	8
2. Matériels et Méthodes.....	10
2.1. Groupe CHU.....	10
2.1.1. Sélection des patients du groupe CHU.....	10
2.1.2. Evaluation du groupe CHU	11
2.2. Groupe COBRA	11
2.2.1. Sélection des patients du groupe COBRA et recueil de données.....	11
2.2.2. Dosage quantitatif par ELISA de la gal-10 dans le groupe COBRA à l'inclusion	12
2.2.3. Evaluation du groupe COBRA.....	12
2.2.4. Analyse statistique des données de la gal-10 dans le groupe COBRA	12
3. Résultats	13
3.1. Groupe CHU.....	13
3.1.1. Population du groupe CHU.....	13
3.1.2. Diagnostics du groupe 2 CHU	13
3.1.3. Caractéristiques des patients asthmatiques avec cristaux de Charcot-Leyden présents dans leurs prélèvements histologiques.	13
3.2. Groupe COBRA	16
3.2.1. Population COBRA.....	16
3.2.2. Résultats du dosage ELISA de la gal-10	16
3.2.3. Analyse de la corrélation entre log(gal-10) et les variables quantitatives à la visite d'inclusion	17
3.2.4. Analyse de l'association entre log(gal-10) et les variables qualitatives.....	18
3.2.5. Capacité prédictive de log(gal-10) pour les évènements futurs	20
4. Discussion.....	21
5. Conclusion	25
6. Bibliographie.....	26

1. Introduction

L'asthme est une maladie chronique caractérisée par une hyperréactivité bronchique dont les manifestations cliniques sont hétérogènes. Le traitement médicamenteux est basé sur les corticostéroïdes inhalés pour obtenir le contrôle des symptômes de la maladie et pour réduire le risque d'exacerbation. Pourtant, chez certains patients ces objectifs ne sont pas atteints malgré un traitement médicamenteux standard maximal, définissant l'asthme sévère (1). La prévalence de l'asthme sévère varie selon les pays de 3.6% (2) à 10% (1). Le phénotypage de l'asthme devient alors un point clé de la prise en charge diagnostique et thérapeutique (3). La distinction de différents phénotypes permet de mieux comprendre la physiopathologie pour identifier des endotypes, et à terme développer des thérapeutiques innovantes. L'endotype T2 implique les cytokines interleukine (IL)-5, IL-4, IL-13 et les éosinophiles (4). Il existe en effet une corrélation entre la sévérité de l'asthme et l'éosinophilie sanguine, l'éosinophilie dans le lavage bronchiolo-alvéolaire et l'infiltration éosinophilique dans l'épithélium bronchique (5). Schleich et al ont démontré que les patients asthmatiques avec une éosinophilie systémique concomitante d'une inflammation locale bronchique avaient un asthme moins bien contrôlé, une qualité de vie médiocre et un VEMS plus bas. Ces mêmes patients avaient un taux d'exacerbation plus élevé, une plus grande hyperréactivité bronchique et un FeNO plus élevé (6). Ce phénotype éosinophilique a par ailleurs un fardeau économique important (7). Initialement, le taux d'éosinophiles dans les expectorations induites supérieur au seuil de 2% était utilisé pour distinguer ces différents phénotypes.

Des traitements se basant sur l'identification des endotypes dans l'asthme ont pu être développés. Certains ciblent les voies de l'inflammation éosinophilique et inhibent notamment la voie de l'IL-5. Ces biothérapies, mepolizumab et benralizumab notamment, sont utilisées dans l'asthme sévère éosinophilique en plus du traitement inhalé maximal. L'efficacité thérapeutique du mepolizumab et du benralizumab a été démontrée dans l'asthme éosinophilique sévère pour réduire la fréquence des exacerbations (8,9). Ces deux traitements permettent également de réduire la dose de corticoïdes au long cours par voie systémique (10,11). L'éosinophilie sanguine est utilisée dans ces études comme biomarqueur pronostique d'une réponse favorable thérapeutique. Le seuil retenu à l'éligibilité de ces traitements est une éosinophilie sanguine supérieure à 300/mm³. L'éosinophilie sanguine est plus facile d'accès et elle est reproductible quand elle est supérieure à 150/mm³ chez les asthmatiques sévères (12). En revanche, l'éosinophilie dans les expectorations induites n'a pas été démontrée comme un facteur prédictif

à la réponse au mepolizumab (12). L'éosinophilie sanguine devient alors le biomarqueur clé dans l'asthme de phénotype T2.

L'asthme peut impliquer une atteinte rhino-sinusienne. La rhino-sinusite chronique est définie par des symptômes rhino-sinusiens datant d'au moins 3 mois avec des lésions endoscopiques ou tomodensitométriques selon l'EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) (13). On distingue classiquement deux phénotypes dans la rhino-sinusite chronique : avec ou sans polypose naso-sinusienne. La polypose naso-sinusienne (PNS) est une comorbidité importante de l'asthme (14). L'estimation basse est de 24 à 26% pour l'asthme chez les sujets atteints de PNS (15,16), tandis que 7% des asthmatiques ont une PNS (17). La prévalence d'une polypose naso-sinusienne est significativement plus élevée chez les patients asthmatiques sévères (35%) que chez les asthmatiques modérés (9%) (18). Le traitement de la polypose naso-sinusienne repose sur les corticostéroïdes locaux et nécessite parfois une intervention chirurgicale (13). On retrouve différents endotypes dans la rhino-sinusite chronique. L'endotype prédominant dans la polypose naso-sinusienne est l'inflammation type T2 en comparaison avec la rhino-sinusite chronique sans polypose naso-sinusienne (19).

Certaines études se sont intéressées à plusieurs variables biologiques pour tenter d'identifier d'autres biomarqueurs dans l'inflammation T2 et notamment aux cristaux de Charcot Leyden. Les Cristaux de Charcot Leyden (CLC) sont des cristaux de forme hexagonale et bi-pyramidale découverts la première fois au 19^e siècle. Ils sont retrouvés dans les tissus avec une infiltration éosinophilique, notamment les expectorations des patients asthmatiques ou les sécrétions naso-sinusiennes (20). Plusieurs études récentes ont montré que les CLC sont principalement formés de la galectine-10 (gal-10) sous forme cristallisée (21). Cette protéine représente 10% des protéines du cytoplasme de l'éosinophile, soit l'une des plus importantes (22). La gal-10 fait partie de la famille des lectines, caractérisées par la présence d'un domaine de reconnaissance des glucides et elle se lie de manière préférentielle avec le mannose (21). Ueki et al. ont montré que la formation des CLC provient d'un processus appelé EETose (eosinophil extracellular trap cell death) (23) consistant en un relargage de filets d'ADN par les éosinophiles activés. La gal-10 est initialement répartie dans le cytoplasme périphérique et péri-nucléaire des éosinophiles. Ce processus débute par une redistribution homogène de la gal-10 dans le cytoplasme des éosinophiles. Simultanément, des CLC se forment par cristallisation de la gal-10 et la structure du noyau se modifie. Après dissolution de la membrane plasmique des éosinophiles, des vésicules

libres extracellulaires, des filaments de chromatine et des CLC apparaissent dans l'espace extracellulaire (23).

L'implication des CLC/gal-10 n'a pas encore été clairement établie dans la physiopathologie de l'asthme éosinophilique. Fricker et al. ont étudié le génome des cellules dans les expectorations induites pour le phénotypage de l'asthme. Ils ont observé que le gène de la protéine des CLC faisait partie de ceux qui permettaient de distinguer le phénotype éosinophilique versus le phénotype neutrophilique. De plus, le niveau d'expression du gène de la protéine des CLC et quand il est combiné à 5 autres gènes, permet de discriminer les patients avec exacerbations sévères fréquentes versus exacerbations peu fréquentes (24). Dans cette même étude, Fricker et al. ont aussi objectivé que la capacité prédictive de cette « signature de 6 gènes » surpassait de manière significative celle du marqueur conventionnel qu'est l'éosinophilie sanguine pour distinguer l'asthme éosinophilique de l'asthme neutrophilique. Persson et al. ont montré que les CLC avaient un rôle spécifique et actif dans l'inflammation type T2 (25). Ils ont prouvé que l'ajout intra-trachéal de CLC chez les souris sensibilisées aux acariens majorait l'affluence de cellules inflammatoires, entraînait la production d'IgE, augmentait la production de mucus et aggravait le degré de bronchoconstriction chez la souris. Dans cette étude, un anticorps anti-gal-10 a été créé à partir de lama et a permis in vitro la dissolution des CLC dans le mucus sinusien de patients atteints de polypose naso-sinusienne. Persson et al. ont donc montré que les CLC pouvaient être une cible thérapeutique innovante chez l'humain en suggérant que cibler les CLC pourraient améliorer certains paramètres bronchiques qui contribuent à la sévérité de l'asthme.

Nous avons émis l'hypothèse que les Cristaux de Charcot-Leyden et la protéine galectine-10 sont liés à l'éosinophilie sanguine. Le but de notre étude est de caractériser les patients qui présentent des CLC dans leurs prélèvements histologiques, d'évaluer si la concentration sanguine de gal-10 est corrélée à des paramètres cliniques et biologiques notamment à l'éosinophilie sanguine et d'évaluer si CLC/gal-10 est un facteur pronostique pertinent pour prédire la fréquence des exacerbations d'asthme.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Groupe CLC

2.1.1. Sélection des patients du groupe CLC

Nous avons extrait des comptes-rendus médicaux du dossier personnel informatisé de DxCare Dedalus en utilisant l'ETL (extraction transformation et chargement) SAS®. Des programmes C#

permettent d'extraire le contenu textuel des documents et de les stocker dans l'entrepôt de données de santé du CHU de Montpellier. Une recherche plein texte et une recherche floue ont été utilisées sur les termes « cristaux », « Charcot » et « Leyden ». Afin de respecter le règlement général sur la protection des données, les données ont été anonymisées. Les informations identifiantes nom, prénom, date de naissance, adresse, numéro de téléphone ont été remplacées en utilisant une variable combinée à numéro unique par patient (exemple nom_001).

Nous avons sélectionné les patients avec des CLC retrouvés dans les prélèvements bronchiques, pulmonaires ou sinusiens. Nous avons inclus les patients dont le diagnostic retenu par le clinicien était l'asthme, avec ou sans atteinte rhino-sinusienne. Nous avons exclu les patients avec des CLC retrouvés dans les prélèvements qui n'étaient pas broncho-pulmonaires ou rhino-sinusiens.

2.1.2. Evaluation du groupe CLC

Cette partie de l'étude est rétrospective, épidémiologique, descriptive, observationnelle.

Nous avons recueilli les caractéristiques des patients (âge, sexe, IMC, statut tabagique), l'histoire de la maladie (nombre d'exacerbations par an et antécédents d'hospitalisation en réanimation ou non), les thérapeutiques, les données fonctionnelles (VEMS, VEMS/CVF, CVF), les données biologiques (éosinophilie sanguine, IgE totales, tests cutanés) et tomodensitométriques.

L'objectif est de phénotyper les patients asthmatiques qui présentent des CLC dans leurs prélèvements histologiques.

L'étude a été approuvée par l'Institutional Review Board du CHU de Montpellier (numéro 2019_IRB-MTP_05-24).

2.2. Groupe COBRA

2.2.1. Sélection des patients du groupe COBRA et recueil de données

Nous avons utilisé les données des patients asthmatiques issus de la cohorte longitudinale nationale française multicentrique COBRA (Cohorte Obstruction Bronchique et Asthme, IDRCB 2008-A00284-51), regroupant des adultes majeurs inclus de mars 2008 à mars 2018.

Les données cliniques (âge, sexe, statut tabagique, les symptômes respiratoires et les symptômes rhino-sinusiens); l'histoire de la maladie asthmatique (les antécédents et nombre d'exacerbations, le nombre d'hospitalisations, les passages aux urgences et en réanimation); les données sur les traitements (la dose des corticostéroïdes inhalés, la corticothérapie orale); les données fonctionnelles (VEMS, CVF, rapport VEMS/CVF); et des prélèvements biologiques

sanguins (éosinophilie sanguine, IgE totales) ont été collectés. Ces données sont recueillies à l'inclusion et lors des 5 visites consécutives tous les 6 mois.

2.2.2. Dosage quantitatif par ELISA de la gal-10 dans le groupe COBRA à l'inclusion

Nous avons réalisé un dosage quantitatif de la gal-10 dans les prélèvements sérologiques des patients à la visite d'inclusion. Nous avons utilisé la technique d'immuno-absorption par enzyme liée (ELISA) sandwich indirect avec un kit pré-coaté par un anticorps de capture spécifique des CLC humains selon les instructions du fabricant (ELISA kit Novus Biologicals NBP2-75319).

La valeur de la densité optique est proportionnelle à la concentration sanguine en gal-10.

2.2.3. Evaluation du groupe COBRA

Le premier objectif est de déterminer s'il existe une corrélation entre la gal-10 et l'éosinophilie sanguine. Le second objectif est de déterminer si la gal-10 est un biomarqueur pour le phénotypage des patients asthmatiques et pour la prédiction des événements futurs dans l'histoire de l'asthme.

Nous avons évalué quels étaient les paramètres cliniques et biologiques associés à la gal-10 lors de la visite d'inclusion et au cours du suivi. Nous avons évalué si la gal-10 permettait de distinguer des groupes de patients selon un score de santé composite (0 à 3 points) : 1 point si le meilleur VEMS au cours du suivi est supérieur à 80%, 1 point si le patient n'a pas eu d'exacerbation depuis la dernière visite, 1 point si l'ACQ est inférieur à 1,5. Nous avons évalué si la gal-10 permet de différencier les patients au phénotype T2 élevé versus phénotype T2 bas, le phénotype T2 élevé étant défini par 2 méthodes différentes : la première méthode par la présence d'une éosinophilie sanguine $> 150/\text{mm}^3$ ou la présence d'une atopie ou l'antécédent de polypose naso-sinusienne ou un taux d'IgE totales élevé et la seconde méthode par la présence d'au moins une fois une éosinophilie $> 100/\text{mm}^3$ et des éosinophiles supérieurs à $140/\text{mm}^3$.

2.2.4. Analyse statistique des données de la gal-10 dans le groupe COBRA

Nous avons calculé le coefficient de corrélation linéaire (de -1 à 1) entre la gal-10 et les variables quantitatives à la visite d'inclusion avec un p significatif < 0.05 . Nous avons réalisé des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney pour évaluer l'association entre la galectine-10 et les variables qualitatives à la visite d'inclusion et lors du suivi. Nous avons réalisé une régression linéaire et une régression logistique afin de déterminer si la gal-10 était un marqueur prédictif des

exacerbations après annualisation du nombre d'exacerbations au cours du suivi et pour la survenue d'au moins 1 exacerbation au cours du suivi. Nous avons réalisé une régression logistique pour évaluer si la gal-10 était un marqueur prédictif d'avoir un meilleur VEMS supérieur à 80% au cours du suivi.

3. Résultats

3.1. Groupe CLC

3.1.1. Population du groupe CLC

Nous avons obtenu 224 documents de juin 1986 à janvier 2019, correspondant à 191 patients en retirant les fichiers doublon par patient. Les documents obtenus sont exclusivement des comptes-rendus d'anatomo-pathologie. Nous avons exclu 22 fichiers qui comportaient la notion « absence de cristaux de Charcot Leyden » ou « pas de cristaux de Charcot Leyden ». Nous avons exclu les 94 documents mentionnant des comptes-rendus d'examens parasitologiques des selles et des comptes-rendus d'anatomopathologie de biopsies digestives. Nous avons exclu les 5 patients sans diagnostic établi. Nous avons inclus au total 70 patients, provenant de 33 prélèvements broncho-pulmonaires et 37 prélèvements rhino-sinusiens.

3.1.2. Diagnostics des patients du groupe CLC

Au sein des 70 patients, 38 avaient un diagnostic d'asthme, 13 patients d'ABPA dont 3 patients avec mucoviscidose, 3 dilatations de bronches, 1 mycose broncho-pulmonaire allergique, 3 patients atteints d'EGPA, 10 patients avec une pathologie sinusienne sans asthme et 2 pneumonies à éosinophiles dont une idiopathique et une d'origine hématologique (Figure 1).

3.1.3. Caractéristiques des patients asthmatiques avec cristaux de Charcot-Leyden présents dans leurs prélèvements histologiques.

Sur les 38 patients asthmatiques (Tableau 1.), 14 avaient des prélèvements broncho-pulmonaires et 24 des prélèvements sinusiens. Les femmes représentaient 63% de la population, l'âge moyen des patients étaient de 53.9 ans avec un IMC à 24.5 kg/m², aucun patient n'était fumeur actif et 16 patients étaient fumeurs sevrés. Les patients avaient en moyenne un VEMS à 2.31L soit 84% de la théorique. Trente-cinq patients avaient des symptômes rhino-sinusiens et ces mêmes-patients étaient traités par corticothérapie intra-nasale. Vingt-sept patients avaient bénéficié d'une chirurgie sinusienne. L'éosinophilie sanguine moyenne était de 803/mm³, l'éosinophilie dans le LBA était de 52.6%. Les IgE totales étaient en moyenne à 225kUI/l. La moitié des patients avaient des tests cutanés positifs. Huit patients n'avaient aucune exacerbation par an, 6 et 7

patients avaient 1 et 2 exacerbations par an respectivement. Six patients avaient déjà été hospitalisés pour leur asthme dont 3 patients en réanimation. Quatre patients étaient sous corticothérapie orale pendant une durée de 5 ans en moyenne avec une dose moyenne de plus de 10 mg/J. Huit patients n'étaient pas traités par cortico-stéroïdes inhalés et 10 patients étaient traités respectivement par des doses fortes de CSI en équivalent béclométasone. Trois patients étaient traités par mepolizumab et 5 patients avaient bénéficié de l'omalizumab.

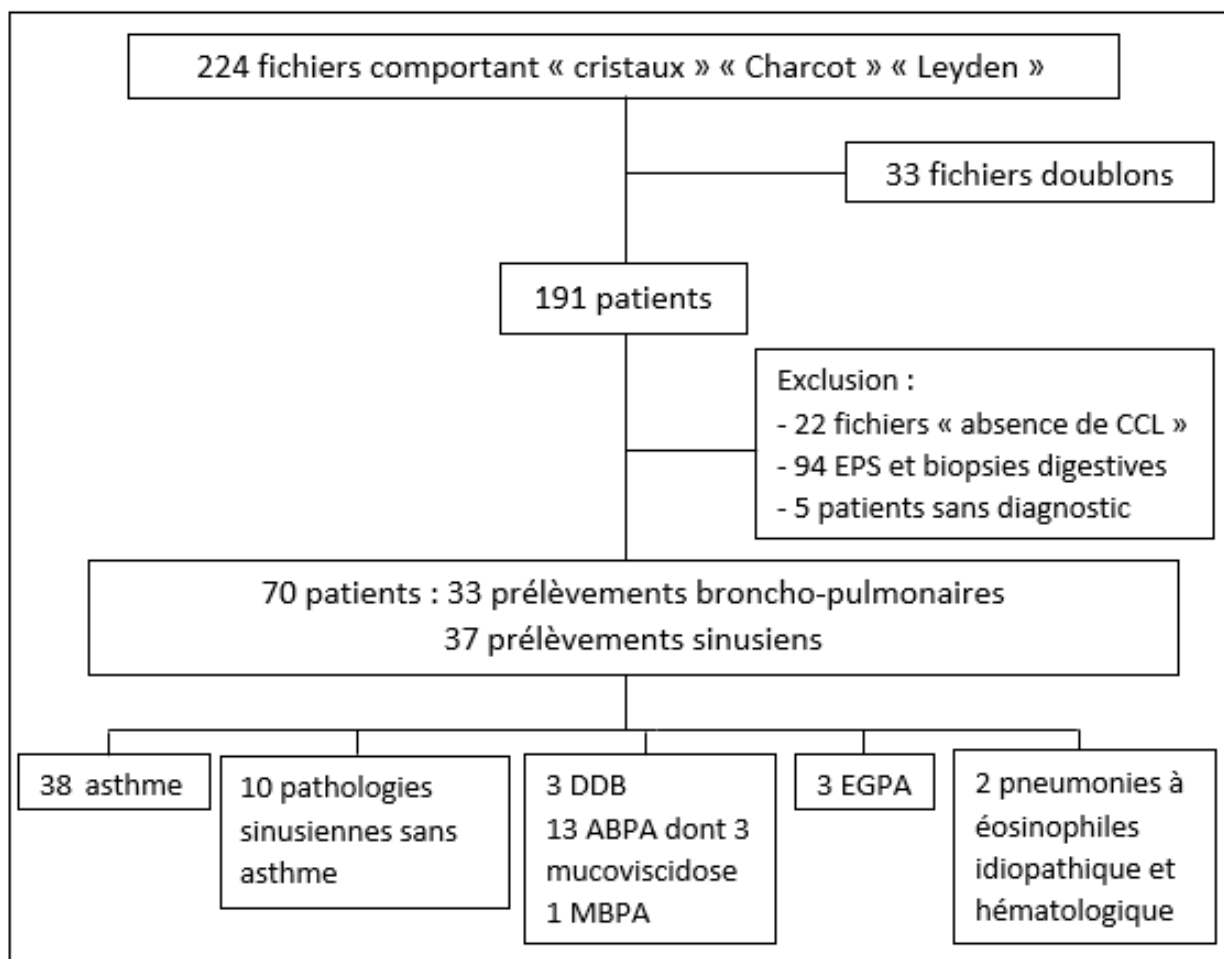


Figure 1. Flow-chart des patients du groupe CLC.

EPS : examen parasitologique des selles. DDB : dilatation des bronches. ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique. MBPA : mycose broncho-pulmonaire allergique. EGPA : granulomatose éosinophilique avec poly-angéite.

Tableau 1. Caractéristiques des patients asthmatiques	
(Nombre de données disponibles)	Groupe CLC moyenne ± écart-type
Nombre de femmes (38/38) %	63
Âge (38/38) ans	53.9 ± 12,5 [22-79]
IMC (29/38) kg/m ²	24.5 ± 3,3 [17-34,8]
Statut tabagique (25/38) n	
- actif	0
- sévère	9
- non-fumeur	16
EFR	
VEMS valeur absolue (17/38) L	2.31 ± 0,69 [0,94-4,05]
VEMS % théorique (20/38) %	84 ± 20,2 [43-135]
VEMS/CVF (13/38) %	68.5 ± 10,8 [50-77]
Test de réversibilité positif (15/38) n	15
ORL	
Symptômes rhino-sinusiens présents (36/38) n	35
Corticothérapie intra-nasale (36/38) n	35
Antécédent de chirurgie des sinus (35/38) n	27
Score PNS (22/38) n	
- stade 1	2
- stade 2	13
- stade 3	7
Présence d'une intolérance à l'Aspirine (18/38) n	11
Marqueurs biologiques	
Eosinophilie sanguine (28/38) /mm ³	806 ± 386 [70-1790]
Eosinophilie LBA (11/38) %	52.6
FeNO (3/38) ppb	32.6
IgE totales (10/38) kUI/L	225 ± 170 [5-608]
Tests cutanés (14/38) positifs n	7
Histoire de l'asthme	
Nb exacerbations/an (21/38)	
- 0	8
- 1	6
- ≥ 2	7
Nb de patients avec atcd d'hospitalisations (29/38)	3
Nb de patients avec atcd séjour en réanimation (29/38)	3
Entre parenthèses : nombre de données disponibles. Entre crochets : valeurs extrêmes. LBA : lavage bronchiolo-alvéolaire ; FeNO : fraction exhalée du NO ; atcd : antécédent. Stades de PNS : stade 1 : les polypes occupent au maximum un tiers de la cavité nasale ; stade 2 : leur extrémité inférieure dépasse le plan du bord inférieur du cornet moyen ; stade 3 : leur extrémité inférieure dépasse le plan du bord du cornet inférieur.	

Tableau 1. (Suite) Caractéristiques des patients asthmatiques	
Traitements	Groupe CLC
Corticothérapie orale au long cours (38/38) n	4
- dose mg/J	11.2 [5-20]
- durée mois	61.5 [18-96]
CSI équivalent béclométasone (38/38) n	
- faibles	11
- moyennes	9
- fortes	10
- pas de CSI	8
Biothérapie (24/38) n	
- Omalizumab	5
- Mepolizumab	3
Imagerie	
Scanner thoracique (21/38) n	
- Trappage expiratoire	3
- Syndrome bronchique	11
- Dilatation de bronches	6
- Impactions mucoïdes	7
- Atélectasie/condensations/verre dépoli	2
CSI : cortico-stéroïdes inhalés.	

3.2. Groupe COBRA

3.2.1. Population COBRA

Cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été inclus dont 135 femmes, avec un IMC moyen à 27.5kg/m² et un âge moyen de 53 ans. La moyenne du VEMS était à 72.6% de la valeur prédite, l'éosinophilie sanguine à 334/mm³ et les IgE totales à 546kUI/l.

3.2.2. Résultats du dosage ELISA de la gal-10

Nous avons trouvé des concentrations de galectine-10 hors de la gamme étalon chez 10 patients au total malgré la dilution, pour lesquels les résultats ont été maintenus à 50 000 ng/mL. La concentration moyenne de gal-10 est de 5797.04ng/mL. La distribution de la concentration de gal-10 est biaisée à droite (Figure 2A). Pour s'approcher d'une distribution normale et prendre en compte l'influence des valeurs extrêmes, nous avons réalisé une transformation logarithmique. Après la log-transformation, nous obtenons une moyenne de log(gal-10) à 7.49 (Figure 2B). Les mesures statistiques de base sont résumées dans le Tableau 2.

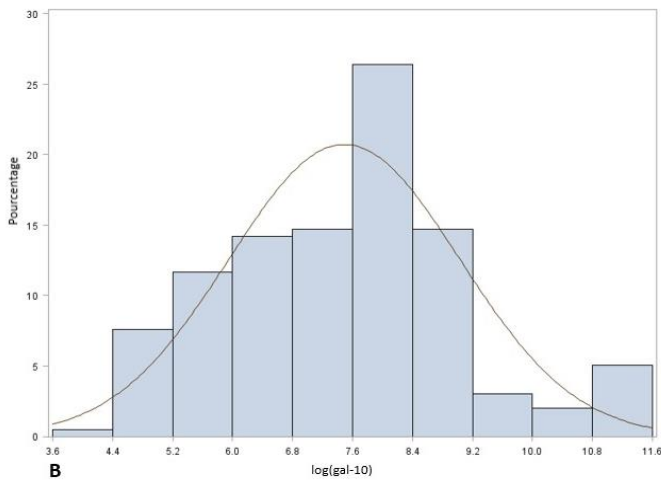
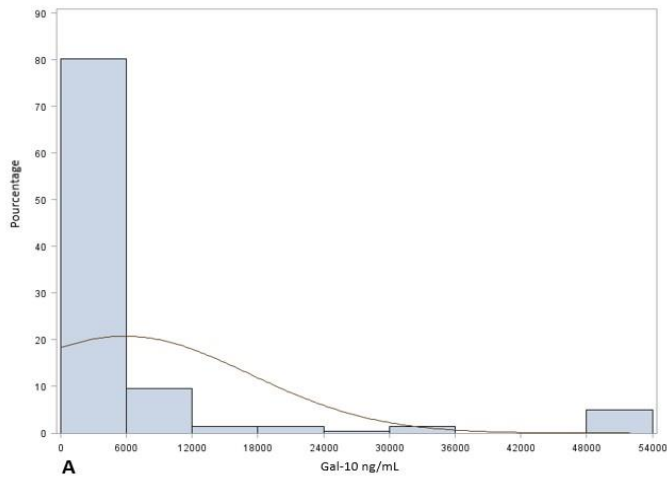


Figure 2A. Histogramme de distribution de la gal-10 en ng/mL. **Figure 2B.** Histogramme de distribution de la gal-10 après log-transformation.

Tableau 2. Mesures statistiques de base		
	Gal-10	Log(gal-10)
Moyenne	5797.04	7.49053
Médiane	2139.57	7.66836
Mode	50000	10.81978
Ecart-type	11515	1.54047
Variance	132583938	2.37304
Intervalle	49954	6.99758
Ecart interquartile	3770	1.89844

3.2.3. Analyse de la corrélation entre log(gal-10) et les variables quantitatives à la visite d'inclusion

Aucune corrélation linéaire n'a été prouvée entre l'éosinophilie sanguine et log(gal-10) (Tableau 3) et le nuage de points montre l'absence d'association entre ces deux variables (Figure 3). Il existe une corrélation linéaire positive entre l'IMC et log(gal-10) avec un coefficient de corrélation à 0.43 ($p < 0.01$). Il n'y a pas d'association entre les autres variables quantitatives évaluées et log(gal-10).

Tableau 3. Corrélation entre les variables quantitatives à l'inclusion et log(gal-10).	
Variable	Rho (p-value)
Age à l'inclusion	0,13 (0,07)
Ancienneté de l'asthme	0.16 (0.02)
Nombre d'exacerbations	-0,02 (0,76)
VEMS pré-B2 (%)	-0,08 (0,25)
VEMS post-B2 (%)	-0,03 (0,80)
CVF pré-B2 (%)	-0,09 (0,21)
VEMS/CVF	-0,07 (0,35)
IMC	0,43 (<0,01)*
ACQ	-0,19 (<0.01)
GINA	0,07 (0,34)
Eosinophilie sanguine	0.14 (0.07)
Dose de CSI	0.004 (0.95)
Dose de CSO	0.005 (0.94)
IgE totales	-0.08 (0.33)
IMC : Indice de masse corporelle. ACQ : Asthma control questionnaire. CSI : Corticostéroïdes inhalés. CSO : Corticostéroïdes oraux.	

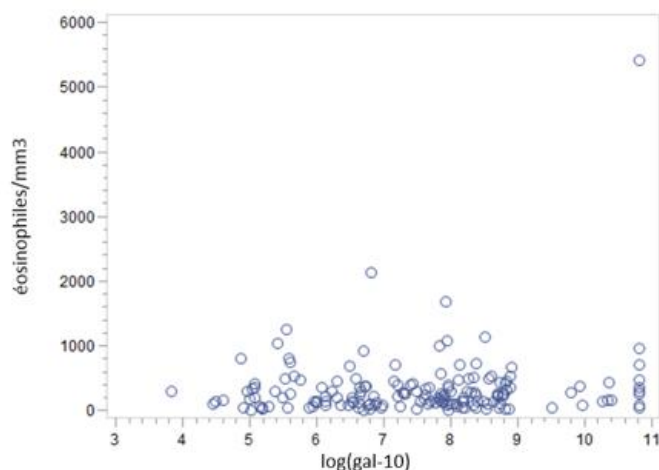


Figure 3. Eosinophilie sanguine selon log(gal-10).

3.2.4. Analyse de l'association entre log(gal-10) et les variables qualitatives

Il existe une tendance pour l'association entre log(gal-10) et le fait d'avoir un VEMS supérieur à 80% à la visite d'inclusion avec une moyenne à 7.23 versus 7.61 et un p à 0.0829 (Tableau2). Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre les autres variables qualitatives et log(gal-10), notamment pour la distinction du phénotype T2 selon nos 2 définitions ni le score de santé. Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre log(gal-10) les antécédents de passage en réanimation ou aux urgences dans les 12 derniers mois.

Tableau 4. Association entre log(gal10) et les variables qualitatives				
Variables qualitatives	Effectifs	log(gal10)		p
		Moyenne (± ET)	Médiane (Q1 ; Q3)	
Sexe				0,1072
Masculin	62	7,28 (± 1,44)	7,27 (6,30 ; 8,08)	
Féminin	135	7,59 (± 1,58)	7,86 (6,58 ; 8,53)	
Statut tabagique				0,3887
Non-fumeur	118	7,45 (±1,51)	7,62 (6,37 ; 8,39)	
Fumeur actif	70	7,64 (±1,60)	7,88 (6,65 ; 8,71)	
Fumeur sevré	9	6,91 (±1,41)	7,21 (6,58 ; 7,69)	
Sinusite				0,3033
Oui	84	7,53 (±1,46)	7,79 (6,59 ; 8,54)	
Non	98	7,30 (±1,54)	7,36 (6,14 ; 8,33)	
Polypose naso-sinusienne				0,3675
Oui	55	7,38 (±1,57)	7,31 (6,24 ; 8,13)	
Non	139	7,52 (±1,55)	7,67 (6,50 ; 8,53)	
Rhinite allergique				0,886
Oui	107	7,44 (±1,52)	7,70 (6,31 ; 8,37)	
Non	86	7,51 (±1,57)	7,52 (6,56 ; 8,42)	
Allergie				0,5022
Oui	118	7,46 (±1,49)	7,74 (6,31 ; 8,50)	
Non	64	7,31 (±1,53)	7,31 (6,43 ; 8,33)	
Séjour en réanimation dans les 12 derniers mois				0,8537
Oui	52	7,45 (±1,66)	7,46 (6,03 ; 8,54)	
Non	143	7,51 (±1,50)	7,67 (6,62 ; 8,38)	
Passage aux urgences dans les 12 derniers mois				0,5571
Oui	94	7,38 (±1,50)	7,68 (6,37 ; 8,35)	
Non	101	7,60 (±1,58)	7,63 (6,54 ; 8,51)	
GINA				0,606
Stade 1-2	12	7,37 (±1,46)	7,41 (6,58 ; 8,02)	
Stade 3-4	182	7,48 (±1,55)	7,65 (6,37 ; 8,50)	
VEMS à la visite d'inclusion				0,0829
Supérieur à 80%	65	7,23 (±1,38)	7,32 (6,50 ; 8,00)	
Inférieur à 80%	129	7,61 (±1,60)	7,86 (6,54 ; 8,56)	
T2 définition 1				0,4581
T2 élevé	176	7,53 (±1,58)	7,74 (6,42 ; 8,52)	
T2 bas	5	6,96 (±1,51)	7,55 (6,69 ; 7,94)	
T2 définition 2				0,6559
T2 élevé	67	7,55 (±1,66)	7,83 (6,30 ; 8,51)	
T2 bas	130	7,46 (±1,48)	7,63 (6,52 ; 8,40)	
Score de santé				0,9787
Mauvais	28	7,44 (±1,57)	7,68 (6,37 ; 8,46)	
Moyen	144	7,49 (±1,48)	7,65 (6,55 ; 8,38)	
Bon	19	7,72 (±2,00)	7,83(5,89 ; 8,74)	

T2 définition 1 : éosinophilie sanguine >150/mm³ ou présence IgE totales ou présence d'allergie ou présence de polypose nasale. T2 définition 2 : présence d'au moins une fois éosinophilie à 100/mm³ et éosinophilie > 140/mm³.

Score de santé : mauvais 0 point, moyen 1 ou 2 points, bon 3 points. 1 point si meilleur VEMS au cours du suivi > 80%, 1 point si absence d'exacerbation selon la dernière visite, 1 point si ACQ < 1.5.

3.2.5. Capacité prédictive de log(gal-10) pour les évènements futurs

Concernant le meilleur VEMS au cours du suivi, log(gal-10) montre une tendance prédictive pour le VEMS supérieur à 80% avec une moyenne à 7.37 versus 7.66 pour le VEMS inférieur à 80% avec un p à 0.0742 (Tableau 6). L'odds-ratio pour avoir un meilleur VEMS supérieur à 80% au cours du suivi est à 0.885 avec un p à 0.1978 (Tableau 5).

Concernant le nombre d'exacerbations annualisé, log(gal-10) a un coefficient faible à -0,10 avec une erreur type à 0.41, statistiquement non significatif avec une valeur du t à -0,26 ($Pr > |t| = 0.7982$). Il n'existe pas de différence de log(gal-10) entre les 2 groupes quand le nombre annualisé d'exacerbations est séparé en groupe moins de 3 exacerbations par an versus le groupe plus de 3 exacerbations par an avec un p à 0.8616 (Tableau 6). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le groupe ayant présenté au moins une exacerbation au cours du suivi versus l'absence d'exacerbation au cours du suivi, avec des moyennes de log(gal-10) respectivement à 7.47 et 7.62 et un p à 0.8535. L'OR pour la probabilité d'avoir au moins une exacerbation au cours du suivi est à 0.938 avec un p à 0.6517 (Tableau 5).

Tableau 5. Prédiction de log(gal-10) pour les évènements futurs dans l'asthme				
	Odds-ratio	Intervalle de confiance à 95%		P-value
Meilleur VEMS au cours du suivi > 80%	0.885	0.733	1.065	0.1978
Au moins 1 exacerbation au cours du suivi	0.938	0.711	1.240	0.6517

Tableau 6. Comparaison de log(gal-10) selon une dichotomisation des évènements futurs dans l'asthme				
		Log(gal-10)		p
	N	Moyenne (±ET)	Médiane (Q1 ; Q3)	
Meilleur VEMS au cours du suivi				
Supérieur à 80%	115	7.37 (±1.63)	7.40 (6.24 ; 8.37)	0.0742
Inférieur à 80%	82	7.66 (±1.40)	7.87 (6.71 ; 8.64)	
Nombre annualisé d'exacerbations				
<3	99	7.54 (± 1.53)	7.63 (6.63 ; 8.37)	0.8616
≥3	98	7.44 (±1.56)	7.69 (6.00 ; 8.56)	
Au moins une exacerbation au cours du suivi				
Oui	173	7.47 (±1.52)	7.67 (6.50 ; 8.42)	0.8535
Non	24	7.62 (±1.73)	7.52 (6.50 ; 8.15)	
ET : écart-type				

4. Discussion

Les asthmatiques ayant des CLC dans leurs prélèvements histologiques sont principalement représentés par des femmes non fumeuses avec un VEMS élevé, supérieur à 80%, et une inflammation éosinophilique systémique et locale bronchique. De plus, la plupart des patients dans le groupe CLC ont une atteinte rhino-sinusienne ayant bénéficié d'une chirurgie, ainsi la majorité de nos prélèvements proviennent de pièces opératoires de sinus. Enfin, nous n'avons pas trouvé de différence en termes de sévérité entre les patients tant sur la dose de corticostéroïdes inhalés que sur le nombre d'exacerbations par an.

Dans le groupe COBRA, la concentration sanguine de gal-10 en ELISA n'est pas corrélée avec l'éosinophilie sanguine et nous n'avons pas déterminé de seuil pouvant distinguer le phénotype T2 élevé ou bas. De même, la gal-10 ne permet pas de prédire le taux d'exacerbations d'asthme. En revanche, un taux élevé de gal-10 est corrélé à un IMC élevé et un taux bas de gal-10 suggère une probabilité élevée d'avoir un meilleur VEMS supérieur à 80% au cours du suivi.

Nous n'avons pas mis en évidence la pertinence de la gal-10 dans le sang comme biomarqueur de l'inflammation T2, ce qui est discordant avec la littérature. En effet, dans une étude australienne (26), l'étude de l'expression des gènes par PCR quantitative dans les expectorations induites chez les asthmatiques a montré que le gène de la protéine de CLC faisait partie de l'un de ceux qui étaient les plus exprimés dans le phénotype éosinophilique. Les CLC sont connus pour être présents dans les pathologies avec infiltration éosinophilique, notion confirmée par deux études montrant dans les expectorations induites une forte corrélation entre la galectine-10 et l'éosinophilie chez les asthmatiques (27,28).

Nos résultats sont également discordants concernant la capacité de la gal-10 à prédire les exacerbations dans l'asthme. Fricker et al. (24) ont montré que le gène de la protéine de CLC et que la « signature de 6 gènes » (gène de la protéine de CLC couplé à 5 autres gènes) étaient des biomarqueurs pertinents pour : (i) prédire le risque d'exacerbations sévères fréquentes (plus de 2 par an) par rapport aux exacerbations non fréquentes (moins de 2 par an) ; (ii) prédire le risque d'exacerbation par rapport à l'absence d'exacerbation. De plus, la « signature de 6 gènes » était plus performante que l'éosinophilie sanguine pour prédire le risque d'exacerbations sévères ou fréquentes.

A ce jour, aucune autre étude n'a évalué la concentration sanguine de gal-10 en ELISA chez les asthmatiques. Une étude française de 2008 (29) a montré que le niveau d'expression de l'ARNm

de la galectine-10 dans le sang par PCR quantitative est plus important chez les patients avec asthme induit à l'aspirine par rapport à celui des asthmatiques tolérants à l'aspirine. Cette étude a également montré que la concentration sanguine de gal-10, bien que déterminée par une technique différente, semble être un moyen d'évaluation du phénotype de l'asthme. En revanche, les résultats de cette étude ont distingué la gal-10 comme biomarqueur dans un mécanisme impliquant les éicosanoïdes (30). La gal-10 pourrait donc être impliquée dans un endotype n'incluant pas exclusivement l'inflammation éosinophilique. Pour rappel, 11 asthmatiques ont une intolérance à l'aspirine dans notre groupe CLC.

La majorité des patients dans notre groupe CLC ont des symptômes rhino-sinusiens avec polypose naso-sinusienne ayant nécessité une chirurgie. Ces résultats sont concordants avec la littérature, montrant un rôle important des CLC dans la polypose naso-sinusienne. En 2019, Stevens et al. (31) ont montré que l'endotype T2 était prédominant dans la polypose naso-sinusienne, défini par un niveau élevé d'ARNm des CLC dans les tissus sinusiens. Cet endotype T2 était associé à une perte d'odorat. Une étude chinoise (32) a montré que la concentration d'ARNm de CLC déterminée par PCR sur brossage nasal ainsi que l'éosinophilie dans le brossage nasal étaient des facteurs de risque de récurrence de polypose nasale. Une autre étude chinoise (33) a évalué la réponse aux corticostéroïdes nasaux dans la PNS, démontrant que la concentration des CLC par ELISA dans les sécrétions nasales était plus importante dans le groupe répondeur aux corticoïdes nasaux par rapport aux non-répondeurs (105.3ng/mL contre 0.6460ng/mL). Le deuxième facteur prédictif de la réponse aux corticoïdes nasaux dans cette étude était l'éosinophilie dans les sécrétions nasales. De plus, les corticoïdes nasaux diminuaient la concentration nasale de CLC. Nos résultats dans le groupe COBRA sont discordants avec seulement 55 asthmatiques présentant une polypose naso-sinusienne et l'absence de différence significative de concentration de gal-10 entre les asthmatiques avec PNS par rapport aux asthmatiques sans PNS. Cette discordance peut s'expliquer par l'absence de distinction entre forme cristallisée et forme soluble de la gal-10 dans le sang par la technique ELISA. En effet, Persson et al. ont objectivé que la gal-10 induisait l'immunité de type 2 uniquement dans sa forme cristallisée (25).

Nos résultats n'objectivent pas de différence significative de gal-10 entre les asthmatiques avec ou sans rhinite allergique et entre les asthmatiques avec ou sans allergie. De plus, dans notre

groupe CLC, seuls 7 patients ont des tests cutanés positifs. Nos résultats sont discordants avec l'étude de Persson et al. (25) qui suggère que la gal-10 a également un rôle dans l'allergie. En effet, chez des souris ayant reçu des cellules nucléées de donneurs allergiques aux acariens, l'injection intra-trachéale de CLC concomitante à une exposition aux acariens a entraîné une majoration de la production d'IgE.

Malgré l'absence de significativité, nos résultats suggèrent qu'avoir un taux faible de gal-10 impliquerait une probabilité élevée d'avoir un meilleur VEMS au cours du suivi supérieur à 80%. Ce résultat dans le groupe COBRA peut s'expliquer par la majoration de l'hyperréactivité bronchique et de la viscosité du mucus bronchique par les CLC (25). Pourtant, dans notre groupe CLC, les asthmatiques présentent en moyenne un VEMS supérieur à 83%. Cette discordance peut être expliquée par un biais de sélection des asthmatiques. En effet, la majorité des prélèvements du groupe CLC provenaient de pièces opératoires de polypose naso-sinusienne. Les asthmatiques avec prélèvements histologiques bronchiques pourraient avoir un VEMS moins bon par rapport aux asthmatiques avec prélèvements rhino-sinusiens.

Notre étude montre que la gal-10 est corrélée à l'IMC : plus le taux de gal-10 est élevé, plus l'IMC est élevé. Dans le groupe COBRA, l'IMC était en moyenne à 27.5kg/m² tandis que dans le groupe CLC, l'IMC moyen était à la limite supérieure de la normale à 24.5kg/m². Dans l'asthme, l'obésité est associée à une mauvaise cortico-sensibilité (34) et le traitement bariatrique diminue l'hyperréactivité bronchique (35). L'obésité est ainsi une comorbidité importante de l'asthme et implique des mécanismes inflammatoires provoqués par le tissu adipeux, notamment par la leptine principalement chez la femme (36). Holguin et al. (37) ont décrit deux phénotypes d'asthmatiques avec obésité en fonction de l'âge du début de l'asthme. Ils suggèrent que les asthmatiques de début précoce (moins de 12 ans) deviennent obèses au cours de la maladie, tandis que les asthmatiques obèses de début tardif auraient pour cause possible de leur asthme, entre autres, leur obésité. Notre étude ne retrouve pas de corrélation linéaire entre la gal-10 et l'ancienneté de l'asthme. Le lien entre la gal-10, l'ancienneté de l'asthme et l'IMC n'est donc pas clairement établi et pourrait impliquer d'autres mécanismes que l'inflammation T2. En effet, Desai et al. (38) ont montré que l'IL-5 dans les expectorations et l'infiltration éosinophilique dans les bronches étaient plus élevées chez les asthmatiques sévères obèses que chez les asthmatiques non-obèses. Le lien de causalité entre la gal-10 et l'IMC reste à prouver et le mécanisme peu clair.

Le groupe CLC pourrait s'approcher du cluster 3 d'asthme tel qu'il est décrit dans l'étude de Moore et al. (39) : asthme d'apparition tardive lié à une inflammation non T2 chez des femmes âgées avec des allergies peu présentes ayant peu de recours aux hospitalisations. Pourtant, nos résultats dans le groupe CLC ne sont pas concordants, le VEMS moyen étant supérieur à 80%, contrairement à ce qui est décrit dans cette étude. Par ailleurs, dans cette même étude (39), il n'y avait pas de distinction entre les différents clusters concernant l'inflammation éosinophilique.

Notre étude présente plusieurs limites. Dans le groupe CLC, le caractère rétrospectif et la taille de notre échantillon implique de nombreuses données manquantes, notamment sur le contrôle de l'asthme ou l'exploitation de l'imagerie sinusienne. Le nombre de données manquantes n'a pas permis une analyse et comparaison statistique entre les patients avec prélèvements bronchiques ou sinusiens. Par ailleurs, nous n'avons pas d'évaluation quantitative des CLC dans les prélèvements histologiques. Dans le groupe COBRA, le dosage de la gal-10 n'a été effectué qu'à la visite d'inclusion, empêchant le suivi longitudinal de cette variable quantitative. De plus, les concentrations des 10 patients qui présentent des dosages hors de la gamme ont été retenues à 50 000ng/ml, restreignant l'étendue véritable des concentrations, malgré l'utilisation de la log-transformation. Enfin, comme nous l'avons déjà évoqué, la technique ELISA ne permet pas de distinguer la forme soluble de la forme cristallisée de la galectine-10 dans le sang.

Nous étudions que la galectine-10 dans le sang ne permet pas de distinguer le phénotype T2 mais qu'elle est un biomarqueur potentiel pour le VEMS au cours du suivi dans l'asthme. La présence des CLC reste néanmoins un marqueur de l'inflammation éosinophilique et une cible thérapeutique à évaluer chez les asthmatiques et les patients atteints de rhino-sinusite chronique (25).

5. Conclusion

Les asthmatiques avec cristaux de Charcot-Leyden sont représentés par des femmes âgées avec un faible déficit ventilatoire obstructif, qui ont une inflammation éosinophilique bronchique locale et systémique ainsi qu'une atteinte rhino-sinusienne quasi-constante. La concentration sanguine de gal-10 n'est pas un marqueur fiable d'une inflammation éosinophilique et elle ne permet pas de prédire les exacerbations d'asthme. En revanche, la gal-10 est corrélée à l'IMC et une concentration sanguine basse de gal-10 suggère d'avoir un meilleur VEMS au cours du suivi supérieur à 80% chez les asthmatiques. La galectine-10 reste une cible thérapeutique intéressante chez les asthmatiques ayant des cristaux de Charcot-Leyden.

6. Bibliographie

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 1 févr 2014;43(2):343-73.
2. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2015;135(4):896-902.
3. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2008;178(3):218-24.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* mai 2012;18(5):716-25.
5. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 11 oct 1990;323(15):1033-9.
6. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J.* juill 2014;44(1):97-108.
7. Martin C, White J, Bengtson L, Sun X. Disease Burden of Uncontrolled Severe Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *J Allergy Clin Immunol.* 1 févr 2017;139(2):AB58.
8. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 25 sept 2014;371(13):1198-207.
9. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 29 2016;388(10056):2115-27.
10. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 22 2017;376(25):2448-58.
11. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 25 sept 2014;371(13):1189-97.
12. Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood Eosinophil Count Is a Useful Biomarker to Identify Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 7 mars 2014;11(4):531-6.
13. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
14. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* janv 2012;67(1):91-8.

15. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* févr 2004;18(1):15-21.
16. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy.* févr 2005;60(2):233-7.
17. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* janv 1977;59(1):17-21.
18. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 1 nov 2015;46(5):1308-21.
19. Stevens WW, Ocampo CJ, Berdnikovs S, Sakashita M, Mahdavinia M, Suh L, et al. Cytokines in Chronic Rhinosinusitis. Role in Eosinophilia and Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2015;192(6):682-94.
20. Leyden E. Zur Kenntniss des Bronchial-Asthma. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.* 1 avr 1872;54(4):324-44.
21. Su J, Gao J, Si Y, Cui L, Song C, Wang Y, et al. Galectin-10: a new structural type of prototype galectin dimer and effects on saccharide ligand binding. *Glycobiology.* 1 mars 2018;28(3):159-68.
22. Weller PF, Bach DS, Austen KF. Biochemical characterization of human eosinophil Charcot-Leyden crystal protein (lysophospholipase). *J Biol Chem.* 25 déc 1984;259(24):15100-5.
23. Ueki S, Tokunaga T, Melo RCN, Saito H, Honda K, Fukuchi M, et al. Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood.* 15 2018;132(20):2183-7.
24. Fricker M, Gibson PG, Powell H, Simpson JL, Yang IA, Upham JW, et al. A sputum 6-gene signature predicts future exacerbations of poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2019;144(1):51-60.e11.
25. Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, Gevaert E, Aegerter H, Percier J-M, et al. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science.* 24 2019;364(6442).
26. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Fibbens NL, Powell H, et al. Sputum gene expression signature of 6 biomarkers discriminates asthma inflammatory phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2014;133(4):997-1007.
27. Chua JC, Douglass JA, Gillman A, O'Hehir RE, Meeusen EN. Galectin-10, a potential biomarker of eosinophilic airway inflammation. *PLoS One.* 2012;7(8):e42549.
28. Nyenhuis SM, Alumkal P, Du J, Maybruck BT, Vinicky M, Ackerman SJ. Charcot-Leyden crystal protein/galectin-10 is a surrogate biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthma. *Biomark Med.* 2019;13(9):715-24.

29. Devouassoux G, Pachot A, Laforest L, Diasparra J, Freymond N, Van Ganse E, et al. Galectin-10 mRNA is overexpressed in peripheral blood of aspirin-induced asthma. *Allergy*. janv 2008;63(1):125-31.
30. Picado C. Aspirin-intolerant asthma: role of cyclo-oxygenase enzymes. *Allergy*. 2002;57 Suppl 72:58-60.
31. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 22 mai 2019;
32. Qi S, Yan B, Liu C, Wang C, Zhang L. Predictive significance of Charcot-Leyden Crystal mRNA levels in nasal brushing for nasal polyp recurrence. *Rhinology*. 29 déc 2019;
33. Wu D, Yan B, Wang Y, Zhang L, Wang C. Charcot-Leyden crystal concentration in nasal secretions predicts clinical response to glucocorticoids in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2019;144(1):345-348.e8.
34. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DYM. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2008;178(7):682-7.
35. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2011;128(3):508-515.e1-2.
36. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. avr 2006;61(4):300-5.
37. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2011;127(6):1486-1493.e2.
38. Desai D, Newby C, Symon FA, Haldar P, Shah S, Gupta S, et al. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2013;188(6):657-63.
39. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2010;181(4):315-23.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

Introduction : Les Cristaux de Charcot-Leyden (CLC) sont retrouvés dans les pathologies éosinophiliques et dans les prélèvements bronchiques et rhino-sinusiens des asthmatiques lorsqu'il existe une inflammation éosinophilique. Ils sont constitués de la galectine-10 (gal-10) sous forme cristallisée. Il a été démontré que les CLC contribuaient à entretenir l'inflammation type 2 in vitro. Notre objectif est de déterminer si les CLC/gal-10 sont des biomarqueurs pertinents dans l'asthme et déterminer si la gal-10 est liée à l'éosinophilie sanguine.

Matériels : Nous avons caractérisé tous les asthmatiques qui présentaient des CLC dans leurs prélèvements histologiques du CHU de Montpellier. Nous avons utilisé la cohorte française multicentrique COBRA (Cohorte Obstruction Bronchique et Asthme) pour doser en ELISA la gal-10 dans les prélèvements sanguins à la visite d'inclusion. Nous avons réalisé des tests de corrélation linéaire avec les paramètres cliniques et biologiques recueillis.

Résultats : Dans le groupe CLC, les 38 asthmatiques étaient principalement des femmes avec une tendance au surpoids, un VEMS élevé > 80%, une éosinophilie sanguine élevée à 800/mm³, sans différence sur le nombre d'exacerbations par an avec une atteinte rhino-sinusienne nécessitant une chirurgie. Dans la cohorte COBRA, la gal-10 ne prédit pas le taux d'exacerbations. Elle est corrélée à l'IMC mais pas à l'éosinophilie sanguine. Il existe une tendance prédictive pour le meilleur VEMS au cours du suivi.

Conclusion : La gal-10 n'est pas corrélée à l'éosinophilie mais à l'IMC. Nos résultats suggèrent qu'un taux bas de gal-10 prédit d'avoir un VEMS élevé au cours du suivi.

Mots-Clés : Asthme ; Cristaux de Charcot-Leyden ; galectine-10 ; éosinophiles ; inflammation T2 ; biomarqueurs ; COBRA ; polypose naso-sinusienne.