



HAL
open science

Profil du lavage bronchoalvéolaire chez l'enfant asthmatique sévère, corrélations phénotypiques et impact thérapeutique : une étude chez 56 enfants au CHU de Clermont-Ferrand

Brahim Allali

► **To cite this version:**

Brahim Allali. Profil du lavage bronchoalvéolaire chez l'enfant asthmatique sévère, corrélations phénotypiques et impact thérapeutique : une étude chez 56 enfants au CHU de Clermont-Ferrand. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04128281

HAL Id: dumas-04128281

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04128281v1>

Submitted on 14 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

ALLALI Brahim

Présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2023

PROFIL DU LAVAGE BRONCHOALVEOLAIRE CHEZ L'ENFANT ASTHMATIQUE SEVERE, CORRELATIONS PHENOTYPIQUES ET IMPACT THERAPEUTIQUE : UNE ETUDE CHEZ 56 ENFANTS AU CHU DE CLERMONT FERRAND

Directeur de thèse : Madame EGRON Carole, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (service de Pédiatrie Générale Multidisciplinaire)

Président du jury : Monsieur MERLIN Etienne, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury

- Madame JULIAN Valérie, Maître de Conférences des Universités, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand
- Madame HERAUD Marie Christine, Docteur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

ALLALI Brahim

Présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2023

PROFIL DU LAVAGE BRONCHOALVEOLAIRE CHEZ L'ENFANT ASTHMATIQUE SEVERE, CORRELATIONS PHENOTYPIQUES ET IMPACT THERAPEUTIQUE : UNE ETUDE CHEZ 56 ENFANTS AU CHU DE CLERMONT FERRAND

Directeur de thèse : Madame EGRON Carole, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (service de Pédiatrie Générale Multidisciplinaire)

Président du jury : Monsieur MERLIN Etienne, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

- Madame JULIAN Valérie, Maître de Conférence des Universités, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand
- Madame HERAUD Marie Christine, Docteur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | |
|-------------------------------|--|
| M. VAGO Philippe | Histologie-Embryologie Cytogénétique |
| M. AUMAITRE Olivier | Médecine Interne |
| M. LABBE André | Pédiatrie |
| M. AVAN Paul | Biophysique et Traitement de l'Image |
| M. DURIF Franck | Neurologie |
| M. BOIRE Jean-Yves | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |
| M. BOYER Louis | Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique |
| M. POULY Jean-Luc | Gynécologie et Obstétrique |
| M. CANIS Michel | Gynécologie-Obstétrique |
| Mme PENAULT-LLORCA Frédérique | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. BAZIN Jean-Etienne | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |

| | | |
|-----|------------------------|---|
| M. | BIGNON Yves Jean | Cancérologie option Biologique |
| M. | BOIRIE Yves | Nutrition Humaine |
| M. | CLAVELOU Pierre | Neurologie |
| M. | DUBRAY Claude | Pharmacologie Clinique |
| M. | GILAIN Laurent | O.R.L. |
| M. | LEMAIRE Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| M. | CAMILLERI Lionel | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. | DAPOIGNY Michel | Gastro-Entérologie |
| M. | LLORCA Pierre-Michel | Psychiatrie d'Adultes |
| M. | PEZET Denis | Chirurgie Digestive |
| M. | SOUWEINE Bertrand | Réanimation Médicale |
| M. | BOISGARD Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. | CONSTANTIN Jean-Michel | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| Mme | DUCLOS Martine | Physiologie |
| M. | SCHMIDT Jeannot | Thérapeutique |

PROFESSEURS DE

1ère CLASSE

| | | |
|-----|-----------------------|---|
| M. | DECHELOTTE Pierre | Anatomie et Cytologie Pathologique |
| M. | CAILLAUD Denis | Pneumo-phtisiologie |
| M. | VERRELLE Pierre | Radiothérapie option Clinique |
| M. | CITRON Bernard | Cardiologie et Maladies Vasculaires |
| M. | D'INCAN Michel | Dermatologie -Vénérologie |
| Mme | JALENQUES Isabelle | Psychiatrie d'Adultes |
| Mle | BARTHELEMY Isabelle | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. | GARCIER Jean-Marc | Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. | GERBAUD Laurent | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention |
| M. | SOUBRIER Martin | Rhumatologie |
| M. | TAUVERON Igor | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| M. | MOM Thierry | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. | RICHARD Ruddy | Physiologie |
| M. | RUIVARD Marc | Médecine Interne |
| M. | SAPIN Vincent | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. | BAY Jacques-Olivier | Cancérologie |
| M. | BERGER Marc | Hématologie |
| M. | COUDEYRE Emmanuel | Médecine Physique et de Réadaptation |
| Mme | GODFRAIND Catherine | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. | ROSSET Eugénio | Chirurgie Vasculaire |
| M. | ABERGEL Armando | Hépatologie |
| M. | LAURICHESSE Henri | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. | TOURNILHAC Olivier | Hématologie |
| M. | CHIAMBARETTA Frédéric | Ophthalmologie |
| M. | FILAIRE Marc | Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. | GALLOT Denis | Gynécologie-Obstétrique |
| M. | GUY Laurent | Urologie |
| M. | TRAORE Ousmane | Hygiène Hospitalière |
| M. | ANDRE Marc | Médecine Interne |
| M. | BONNET Richard | Bactériologie, Virologie |
| M. | CACHIN Florent | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. | COSTES Frédéric | Physiologie |

| | |
|-------------------------|-----------------------------|
| M. FUTIER Emmanuel | Anesthésiologie-Réanimation |
| Mme HENG Anne-Elisabeth | Néphrologie |
| M. MOTREFF Pascal | Cardiologie |
| Mme PICKERING Gisèle | Pharmacologie Clinique |

PROFESSEURS DE

2ème CLASSE

| | |
|--------------------------------|---|
| Mme CREVEAUX Isabelle | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. FAICT Thierry | Médecine Légale et Droit de la Santé |
| Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna | Pédiatrie |
| M. TCHIRKOV Andréi | Cytologie et Histologie |
| M. CORNELIS François | Génétique |
| M. DESCAMPS Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| M. POMEL Christophe | Cancérologie – Chirurgie Générale |
| M. CANAVESE Federico | Chirurgie Infantile |
| M. LESENS Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. RABISCHONG Benoît | Gynécologie Obstétrique |
| M. AUTHIER Nicolas | Pharmacologie Médicale |
| M. BROUSSE Georges | Psychiatrie Adultes/Addictologie |
| M. BUC Emmanuel | Chirurgie Digestive |
| M. CHABROT Pascal | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. LAUTRETTE Alexandre | Néphrologie Réanimation Médicale |
| M. AZARNOUSH Kasra | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| Mme BRUGNON Florence | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| Mme HENQUELL Cécile | Bactériologie Virologie |
| M. ESCHALIER Romain | Cardiologie |
| M. MERLIN Etienne | Pédiatrie |
| Mme TOURNADRE Anne | Rhumatologie |
| M. DURANDO Xavier | Cancérologie |
| M. DUTHEIL Frédéric | Médecine et Santé au Travail |
| Mme FANTINI Maria Livia | Neurologie |
| M. SAKKA Laurent | Anatomie – Neurochirurgie |
| M. BOURDEL Nicolas | Gynécologie-Obstétrique |
| M. GUIEZE Romain | Hématologie |
| M. POINCLOUX Laurent | Gastroentérologie |
| M. SOUTEYRAND Géraud | Cardiologie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|------------------------------|-------------------|
| M. CLEMENT Gilles | Médecine Générale |
| Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne | Nutrition Humaine |
| M. VORILHON Philippe | Médecine Générale |

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE

1ère CLASSE

| | |
|--------------------------|--|
| M. MORVAN Daniel | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mlle GOUMY Carole | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| Mme FOGLI Anne | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mlle GOUAS Laetitia | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. MARCEAU Geoffroy | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mme MINET-QUINARD Régine | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. ROBIN Frédéric | Bactériologie |
| Mlle VERONESE Lauren | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. DELMAS Julien | Bactériologie |
| Mlle MIRAND Andrey | Bactériologie Virologie |
| M. OUCHCHANE Lemlih | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |
| M. LIBERT Frédéric | Pharmacologie Médicale |
| Mlle COSTE Karen | Pédiatrie |
| M. EVRARD Bertrand | Immunologie |
| Mlle AUMERAN Claire | Hygiène Hospitalière |
| M. POIRIER Philippe | Parasitologie et Mycologie |
| Mme CASSAGNES Lucie | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. LEBRETON Aurélien | Hématologie |

MAITRES DE CONFERENCES DE

2ème CLASSE

| | |
|-----------------------------|--|
| Mme PONS Hanaë | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| M. JABAUDON-GANDET Matthieu | Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale |
| M. BOUVIER Damien | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. BUISSON Anthony | Gastroentérologie |
| M. COLL Guillaume | Neurochirurgie |
| Mme SARRET Catherine | Pédiatrie |
| M. MASDASY Salwan | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques |
| Mme NOURRISSON Céline | Parasitologie - Mycologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Mme BONHOMME Brigitte | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme VAURS-BARRIERE Catherine | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. BAILLY Jean-Luc | Bactériologie Virologie |
| Mlle AUBEL Corinne | Oncologie Moléculaire |
| M. BLANCHON Loïc | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mlle GUILLET Christelle | Nutrition Humaine |
| M. BIDEY Yannick | Oncogénétique |
| M. MARCHAND Fabien | Pharmacologie Médicale |
| M. DALMASSO Guillaume | Bactériologie |
| M. SOLER Cédric | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. GIRAUDET Fabrice | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène | Médecine Générale |
| Mme LAPORTE Catherine | Médecine Générale |
| M. LOLIGNIER Stéphane | Neurosciences – Neuropharmacologie |
| Mme MARTEIL Gaëlle | Biologie de la Reproduction |
| M. PINEL Alexandre | Nutrition Humaine |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------|-------------------|
| M. TANGUY Gilles | Médecine Générale |
| M. BERNARD Pierre | Médecine Générale |
| Mme ESCHALIER Bénédicte | Médecine Générale |
| Mme RICHARD Amélie | Médecine Générale |

Remerciements

A notre Président du Jury : Monsieur le Professeur Etienne MERLIN

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre enseignement et votre confiance.

A notre Directeur de Thèse : Madame le Docteur Carole EGRON

Merci pour ta confiance et ton soutien tout au long de ce travail, ainsi que pour ta présence depuis le début de mon internat.

A notre Jury de Thèse

Madame le Docteur Valérie JULIAN : merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour ton enseignement, ta disponibilité et ta gentillesse.

Madame le Docteur Marie Christine HERAUD : merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour ton soutien dans la réalisation de ce travail, pour ta bienveillance et ta confiance pour l'avenir.

À l'équipe de pneumopédiatrie : merci au Dr MAGNIER, au Dr LABBE et au Dr RIFARD pour votre aide lors de la réalisation de ce travail.

À mes co-internes : Hélène qui m'a soutenu lors de mes premiers pas, à la team Montluçon Manon, Pierre, Sarah et Elodie B. pour tous ces moments passés ensemble. A tous ceux que j'ai rencontré tout au long de cette aventure Leïla, Anne-Sophie, Martin, Jennifer, Louisa, Laura, Simon, Laurie, Elodie M., Alexandre, Baptiste, Maxime et à tous les autres.

À mes co-internes Lyonnais : Mathilde, Julie, Marine, Amélie, Lucie, Quentin, et Annie pour votre accueil et votre soutien. A Tom, Thomas et Catherine pour leur bienveillance.

À mes amis : Charlotte, Islane, Emile et Richard.

À ma mère, ma sœur et au reste de ma famille qui m'ont soutenu tout au long de cette aventure et sans qui je n'en serais pas là.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Liste des tableaux et figures..... | 10 |
| Liste des abréviations..... | 11 |
| 1. Introduction | 12 |
| 2. Matériel et méthode..... | 16 |
| A. Participants..... | 16 |
| B. Recueils de données..... | 17 |
| C. Endoscopie bronchique..... | 17 |
| D. Lavage bronchoalvéolaire | 18 |
| E. Bilan sanguin | 19 |
| F. Analyses statistiques | 19 |
| 3. Résultats..... | 21 |
| A. Données de l'interrogatoire | 21 |
| B. Bilan sanguin : | 23 |
| C. Fonction respiratoire..... | 24 |
| D. Résultats de l'endoscopie bronchique | 24 |
| 1. Evaluation macroscopique | 24 |
| 2. Analyses cytologiques..... | 24 |
| 3. Analyses microbiologiques | 25 |
| 4. Facteurs pouvant influencer sur les résultats du LBA..... | 26 |
| E. Impact sur la prise en charge | 32 |
| 4. Discussion..... | 33 |
| 5. Conclusion..... | 41 |
| Références bibliographiques..... | 42 |
| ANNEXES..... | 44 |
| Serment d'hippocrate..... | 46 |

Liste des tableaux et figures

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Caractéristiques des enfants à l'inclusion..... | 22 |
| Tableau 2 : Taux moyen de polynucléaires éosinophiles répartie en 3 tranches d'âge (moins de 3 ans, 3 à 6 ans et plus de 6 ans)..... | 23 |
| Tableau 3 : Pourcentage moyen des éléments cytologiques du lavage bronchoalvéolaire en fonction de l'âge..... | 25 |
| Tableau 4 : Pourcentage moyen des éléments cytologiques du lavage bronchoalvéolaire en fonction de l'âge, parmi les enfants ayant une virologie et une bactériologie négative | 27 |
| Tableau 5 : Répartition des enfants traités par azithromycine en fonction de leur statut microbiologique | 32 |
| | |
| Figure 1 : Diagramme de flux d'inclusion des sujets de l'étude..... | 21 |
| Figure 2 : Répartition des résultats de l'analyse microbiologique en fonction des différents profils cytologiques du LBA (neutrophiliques, éosinophiliques, normaux)..... | 26 |
| Figure 3 : Heatmap représentant les corrélations entre les éléments cytologiques du lavage bronchoalvéolaire et les caractéristiques des patients..... | 31 |
| | |
| Annexe I : Répartition des éléments cytologiques du LBA en fonction de l'inflammation bronchique macroscopique..... | 44 |
| Annexe II : Caractéristiques des 4 patients présentant une sensibilisation allergénique prouvée par le dosage des IgE spécifiques..... | 44 |
| Annexe III : Répartition des éléments cytologiques du LBA en fonction de la bactériologie, la virologie, la présence de symptômes atopiques, d'un terrain atopique, de la sévérité de l'asthme, du contrôle de l'asthme et de l'exposition tabagique..... | 45 |

Liste des abréviations

ACT : Test de contrôle de l'asthme (Asthma Control Test)

BS score : score de broncho-sécrétion (Bronchosecretion score)

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : Protéine C réactive (C-Reactive Protein)

CVF : Capacité Vitale Forcée

DEM50 : Débit Expiratoire Moyen au point 50 de la CVF

DEMM : Débit Expiratoire Maximal Médian

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

FeNO : Fraction expirée du monoxyde d'Azote

GINA : Global Initiative for Asthma

IgE : Immunoglobuline E

IMC : Indice de Masse Corporelle

LBA : Lavage bronchoalvéolaire

NFS : Numération Formule Sanguine

pACT : test de contrôle de l'asthme pédiatrique (Pediatric Asthma Control Test)

PCR : Réaction en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction)

PNE : Polynucléaires Eosinophiles

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

TH2 : Lymphocytes T Helper 2

TRACK : Test de contrôle de l'asthme chez l'enfant (Test for Respiratory and Asthma control in Kids)

TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif

UFC : Unité Formant Colonie

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

VVP : Voie Veineuse Périphérique

SA : Semaines d'Aménorrhée

sRAGE : Récepteur soluble des produits de glycation avancée (soluble Receptor For Advance Glycation End Product)

1. Introduction

L'asthme est la pathologie chronique la plus fréquente chez l'enfant, avec une prévalence estimée en France entre 10 et 16 %. Au niveau national, l'asthme est directement responsable d'environ 60 000 hospitalisations et de plus de 800 décès par an. Le coût annuel de sa prise en charge a été estimé à environ 1,1 milliard d'euros par an, l'asthme sévère représentant environ 60% des dépenses.

L'asthme est considéré comme la répercussion de l'environnement sur un terrain prédisposé. Il résulte d'une inflammation chronique des voies aériennes inférieures, entraînant une hyper-réactivité bronchique, des épisodes de bronchospasmes répétés, ainsi qu'un trouble ventilatoire obstructif, le plus souvent réversible.

Le diagnostic d'asthme se fait sur l'existence de symptômes répétés (toux, sifflements respiratoires, dyspnée, oppression thoracique) variables dans le temps et en intensité, pouvant être associés à l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) réversible(1).

Le TVO chez l'enfant et l'adolescent est définie par un rapport VEMS/CVF < 0,8 et un VEMS < 90% de la théorique (obstruction proximale) ou un DEM50 et un DEMM < 80% de la théorique (obstruction distale). Cette obstruction est considérée comme réversible lorsqu'il existe une augmentation de >12% du VEMS après l'utilisation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action comme le salbutamol.

Les symptômes liés à l'asthme peuvent être déclenchés par différents facteurs comme la présence d'un allergène, d'une infection virale, l'effort physique, le rire, les changements de climat.

Le contrôle de l'asthme peut être évalué selon des scores cliniques adaptés à l'âge : score TRACK(2), basé sur l'interrogatoire des parents avant 4 ans, score pACT(3), intégrant l'interrogatoire de l'enfant et des parents entre 4 et 11 ans et score ACT(4) à partir de 12 ans, basé uniquement sur l'interrogatoire de l'adolescent. L'asthme est considéré comme contrôlé lorsque le score TRACK est supérieur à 80, le score pACT supérieur à 27 ou le score ACT supérieur à 25.

L'asthme, en particulier à l'âge pédiatrique, reste à ce jour une entité complexe et hétérogène. Bien qu'il soit communément admis que la présentation clinique de l'asthme puisse être variable, celui-ci a longtemps été considéré comme une pathologie inflammatoire avec une physiopathologie unique et traité selon un protocole thérapeutique uniforme, centré sur la corticothérapie inhalée quel que soit le profil du patient (5).

Les premières tentatives de classification des patients asthmatiques ont permis d'introduire la notion de phénotypes d'asthmes. Le phénotype est défini selon les caractéristiques observables d'un individu, résultant de l'interaction entre son patrimoine génétique et l'environnement qu'il rencontre. Plusieurs phénotypes ont été proposés : asthme allergique, asthme non allergique, asthme à début tardif, asthme associé à une obésité, asthme associé à un trouble ventilatoire obstructif non réversible.

Avec l'évolution de la compréhension des mécanismes physiopathologiques, une nouvelle classification des patients asthmatiques voit progressivement le jour, sous la forme d'endotypes d'asthmes (6). Les endotypes sont définis directement via les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Ces mécanismes pouvant conduire à des différences

directes de réponses aux traitements courants tels que les corticoïdes inhalés. On distingue actuellement les endotypes TH2-High ou ultra-high et les endotypes TH2-low.

L'endotype le plus fréquent et le mieux compris, est celui associé à une inflammation médiée par l'activation de la voie des lymphocytes T helper 2 (Th2). L'inflammation Th2, le plus souvent sensible à la corticothérapie inhalée, est la voie prépondérante dans l'asthme intermittent et l'asthme persistant léger à modéré chez l'enfant.

L'asthme sévère concerne 10 % des enfants asthmatiques. La sévérité de l'asthme est définie à posteriori, selon la charge thérapeutique nécessaire à l'obtention d'un contrôle. Les différents stades de sévérité sont classés selon les paliers GINA (Global Initiative for Asthma). L'asthme est considéré comme sévère lorsqu'il nécessite une thérapeutique de palier 4 ou 5 pour être contrôlé ou lorsque l'asthme n'est pas contrôlé malgré un traitement de palier 5, après l'élimination des facteurs confondants (contrôle de l'environnement, bonne observance thérapeutique et prise en charge des comorbidités).

L'une des caractéristiques de l'asthme sévère est sa résistance à de forte dose de corticoïdes inhalés. De nombreuses études évoquent la présence d'une signature Th2 faible (Th2-low) pour ces patients, et une cytologie alvéolaire majoritairement neutrophilique, à la différence de l'inflammation Th2 High, constituée principalement d'une cytologie éosinophilique.

Le bilan de première intention chez l'enfant asthmatique sévère s'attache à éliminer les principaux diagnostics différentiels et à rechercher des facteurs aggravants. Les recommandations actuelles préconisent la réalisation d'une imagerie thoracique (angioscanner thoracique), d'un bilan immunitaire, d'un test de la sueur et d'une évaluation

de l'éosinophilie sanguine. Ces examens viennent compléter les bilans allergologiques et les EFR généralement réalisés durant le suivi pour l'ensemble des patients asthmatiques.

Dans le cadre de ce bilan, certaines équipes ont recours à l'endoscopie bronchique. Cet examen permet d'éliminer certains diagnostics différentiels (malformations, présence d'un corps étranger), d'évaluer macroscopiquement le degré d'inflammation des voies aériennes inférieures et de typer l'inflammation bronchique via la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire avec une analyse cytologique. Ainsi l'asthme peut être qualifié selon sa cytologie : éosinophilique, neutrophilique, paucicellulaire et orienter la prise en charge vers des thérapeutiques personnalisées selon le profil Th2 high ou Th2 low (7).

Dans ce contexte, nous avons mis en place cette étude afin de décrire les profils cytologiques du lavage bronchoalvéolaire des enfants asthmatiques sévères pris en charge au sein du CHU de Clermont Ferrand et secondairement d'étudier leur phénotype et l'apport de l'ensemble des résultats du lavage bronchoalvéolaire dans la prise en charge thérapeutique.

2. Matériel et méthode

Cette étude a eu lieu au sein du service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire Estaing à Clermont Ferrand, et a été réalisée en ancillaire de « [l']étude pilote transversale du marqueur biologique sRAGE alvéolaire et sanguin dans l'asthme sévère de l'enfant » approuvée par le Comité de Protection des Personnes n°2022-A00218-35 et enregistré dans Clinical Trials : NCT05364996.

A. Participants

Ont été inclus, les enfants âgés de 0 à 16 ans, ayant bénéficié d'une endoscopie bronchique dans le cadre de la prise en charge d'un asthme sévère entre septembre 2021 et février 2023, au sein de l'unité pédiatrique du CHU Estaing de Clermont Ferrand. Le diagnostic d'asthme était établi par un pneumopédiatre devant la présence d'antécédents de symptômes respiratoires à type de sifflements, d'essoufflements, d'oppressions thoraciques et de toux, variables dans le temps et en intensité, pouvant être associés à une limitation variable des débits expiratoires. La sévérité de l'asthme était établie suivant les propositions du Global initiative for Asthma (GINA) (1). L'asthme était considéré comme sévère lorsqu'il nécessitait une thérapeutique de palier 4 ou 5 du GINA pour obtenir un contrôle ou lorsqu'il était insuffisamment contrôlé par un palier 5.

Les parents et les enfants ont reçu une information écrite et orale concernant l'étude et ont affirmé leur non-opposition à leur participation.

Les critères d'exclusion étaient : un poids inférieur à 5 kg, la présence d'une pathologie associée (Dysplasie bronchopulmonaire ou prématurité < 34SA, pneumopathie infiltrative diffuse, Bronchopneumopathie chronique : Mucoviscidose, Dyskinésie ciliaire primitive ;

Déficit immunitaire connu ; Cardiopathie congénitale ; Cardiomyopathie ; Péricardite, myo-péricardite, Endocardite en cours ; Pathologie valvulaire chronique ; Pathologie auto-immune connue ; Pathologie neuro-musculaire), l'absence d'affiliation à un régime de sécurité sociale, ainsi que le refus des parents ou des enfants de participer à l'étude.

B. Recueils de données

Les données suivantes étaient collectées par questionnaire : les données anthropométriques (âge, taille, poids, IMC, sexe), la présence de symptômes atopiques, d'un terrain atopique familial, d'un traitement de fond actuel de l'asthme, l'évaluation du contrôle sur les 4 dernières semaines par le score TRACK et un second score adapté à l'âge (pACT ou ACT), le nombre d'exacerbations sévères sur la dernière année, le nombre d'hospitalisations pour asthme sur la dernière année, la présence d'un tabagisme actif ou passif.

Les données recueillies sur dossier : dernière EFR datant de moins de 3 mois et modifications thérapeutiques réalisées au décours de l'endoscopie.

C. Endoscopie bronchique

Les endoscopies bronchiques étaient réalisées sous anesthésie générale. Un endoscope souple était introduit via un masque laryngé. Une anesthésie locale des cordes vocales était réalisée par 1ml de Lidocaïne. Une évaluation macroscopique de l'inflammation bronchique était réalisée et gradée de 0 à 3, selon le score d'inflammation bronchique :

- Grade 0 = absence d'inflammation
- Grade 1 = épaissement discret avec conservation des arcs cartilagineux
- Grade 2 = effacement des arcs cartilagineux avec légère réduction de calibre
- Grade 3 = réduction importante de calibre gênant la progression de l'endoscope

D. Lavage bronchoalvéolaire

La réalisation du lavage bronchoalvéolaire suivait les recommandations de l'European Respiratory Task Force sur le lavage bronchoalvéolaire de l'enfant (8). Il consistait en l'instillation d'une solution de sérum physiologique, à température ambiante, d'une quantité de 3ml/kg de poids corporel et limité à 3 instillations de 20ml. En l'absence d'atteinte systématisée, le lavage bronchoalvéolaire était préférentiellement réalisé dans le lobe moyen ou dans la lingula, où la récupération du liquide est théoriquement la plus simple (8).

Le liquide du lavage bronchoalvéolaire était ensuite divisé pour les analyses cytologiques (pourcentage de macrophages, de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles, de polynucléaires éosinophiles et de lipophages), analyses bactériennes et virales.

La cytologie du liquide bronchoalvéolaire était considérée comme normale lorsqu'il présentait les caractéristiques suivantes : > 90% de macrophages, < 10% de lymphocytes, < 2% de polynucléaires neutrophiles (PNN) et < 1% de polynucléaires éosinophiles (PNE).

Le liquide bronchoalvéolaire était considéré comme neutrophilique lorsqu'il comportait plus de 2% de polynucléaires neutrophiles et comme éosinophilique lorsqu'il comportait plus de 1% de polynucléaires éosinophiles.

Le LBA était analysé en bactériologie avec mise en culture. La présence d'une bactérie était considérée comme pathogène lorsque sa concentration était supérieure à 10^4 UFC/mL. Pour les espèces fréquemment retrouvées au sein de l'arbre respiratoire (Staphylocoque Aureus, Haemophilus Influenzae et Streptococcus Pneumoniae), une infection était considérée comme probable si la concentration en pathogène était supérieure à 10^4 , en association à une augmentation de plus de 25% des polynucléaires neutrophiles au sein du LBA (9).

Pour l'analyse virologique, une recherche étendue des virus les plus courants était réalisée par PCR de manière systématique : Virus Parainfluenzae type 1 à 4, Adénovirus, Rhinovirus, Métapneumovirus, Grippe A et B, Virus Respiratoire Syncytial, ainsi que la recherche de SARS-COV-2.

E. Bilan sanguin

Un prélèvement de 5 ml de sang était réalisé, après la pose d'une voie veineuse périphérique (VVP) en salle d'endoscopie, pour l'étude de la numération formule sanguine (NFS), du taux de CRP, le dosage des IgE spécifiques comprenant les IgE anti-acariens (*Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *farinae*), les IgE anti-*alternaria alternata*, les IgE anti-bouleau et les IgE anti-phléole des près.

F. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel STATA version 15. Étant donné le caractère exploratoire de l'analyse, aucun ajustement du risque d'erreur de 1^{ère} espèce n'a été apporté. Un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5% a été considéré dans toutes les analyses.

Les variables catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages associés alors que les variables quantitatives sont présentées par la moyenne et l'écart-type ou la médiane et l'intervalle interquartile, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été évaluée par analyse graphique.

L'association entre les variables qualitatives est réalisée à l'aide d'un test du Chi² ou de Fisher selon les cas. L'association entre les variables quantitatives et les variables qualitatives de groupe est réalisée par le test de Wilcoxon Mann Whitney ou Kruskal Wallis, selon la situation.

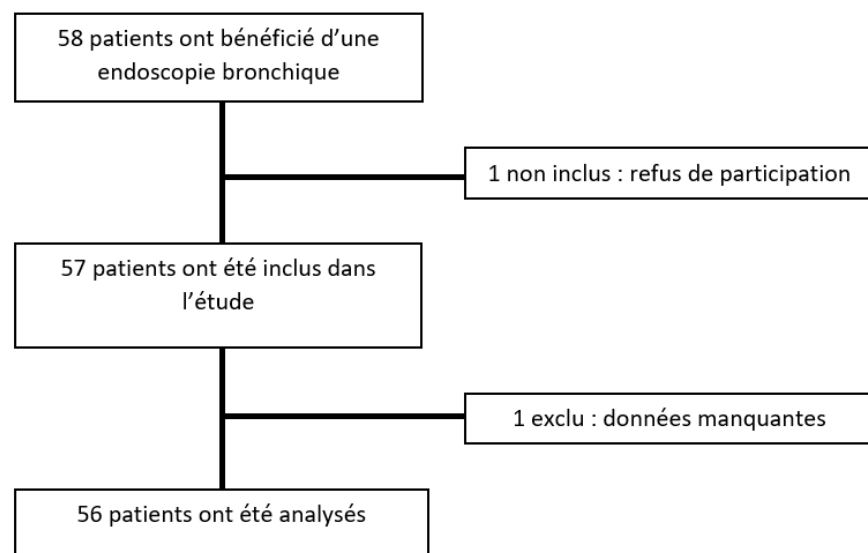
Les relations entre variables sont évaluées par la corrélation de Spearman (niveau et p valeur du test de nullité).

Une analyse en composantes principales a été réalisée sur différentes variables quantitatives pour mieux visualiser les relations entre les variables.

3. Résultats

De septembre 2021 à février 2023, 58 enfants ont bénéficié d'une endoscopie bronchique pour la prise en charge d'un asthme sévère. 57 enfants ont été inclus dans l'étude (35,1 % de filles). 1 enfant n'a pas été inclus en raison du refus de l'enfant de participer à l'étude. 1 enfant a été exclu pour manque de données. L'ensemble des enfants inclus dans l'étude a bénéficié d'une endoscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire. Au total, les données de 56 enfants ont été analysées (**Figure 1**).

Figure 1 – Diagramme de flux d'inclusion des sujets de l'étude



A. Données de l'interrogatoire

L'âge moyen des enfants était de 4 ans et 8 mois. L'IMC moyen des enfants était de 16,56 kg/m² (+/- 2,47), avec un percentile d'IMC moyen à 44,33 (+/- 30,48).

La quasi-totalité des enfants inclus présentait un terrain atopique familial et près de la moitié d'entre eux présentait des symptômes d'atopie, avec au premier plan l'eczéma. Par ailleurs,

la majorité des enfants présentait un asthme non contrôlé. A noter que près de la moitié des enfants était exposée à un tabagisme passif, avec en moyenne plus de 10 cigarettes par jour.

Les caractéristiques principales des enfants à l'inclusion sont résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques des enfants à l'inclusion

| | Moyenne (\pm Ecart Type) |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Age (années) | 4,67 (\pm 3,55) |
| - < 3 ans (n, %) | 21 (38%) |
| - 3 à 6 ans (n, %) | 22 (39%) |
| - > 6 ans (n, %) | 13 (23%) |
| Filles (n, %) | 20 (35,7%) |
| Taille (cm) | 104,3 (\pm 24,1) |
| Poids (kg) | 19,7 (\pm 13,1) |
| IMC (kg/m ²) | 16,56 (\pm 2,46) |
| IMC (percentile) | 44,33 (\pm 30,48) |
| Atopie | |
| Symptômes d'atopie (n, %) | 25 (44,6%) |
| - Allergie alimentaire | 6 (10,7%) |
| - Allergie respiratoire | 10 (17,9%) |
| - Eczéma | 18 (32,1%) |
| Terrain atopique familial (n, %) | 51 (91,1%) |
| Exposition tabagique | |
| Tabagisme actif (n, %) | 0 (0%) |
| Tabagisme passif (n, %) | 26 (46,4%) |
| Tabagisme passif (cigarettes/jour) | 14,5 (\pm 9,6) |
| Contrôle de l'asthme | |
| Score TRACK | 48,9 |
| Score pACT | 17,3 |
| Score ACT | 15,3 |

B. Bilan sanguin :

La moyenne de l'éosinophilie sanguine était de 0,3 G/L. Un taux d'éosinophiles supérieur à 0,3 G/L était retrouvé pour 15 enfants (26,8%), parmi lesquels, 3 enfants (5,3%) avaient un taux d'éosinophiles supérieur à 0,5 G/L.

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins et l'âge. Par ailleurs, il n'a pas non plus été mis en évidence de différence significative en termes de taux d'éosinophiles sanguins entre les différentes tranches d'âge ($p=0,5783$). Les résultats sont repris dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Taux moyen de polynucléaires éosinophiles répartie en 3 tranches d'âge (moins de 3 ans, 3 à 6 ans et plus de 6 ans).

| | N = 56 | Groupe 1 (<3 ans) N = 20 | Groupe 2 (3 – 6 ans) N = 22 | Groupe 3 (>6 ans) N = 13 | Groupe 1 Vs 2 (p) | Groupe 1 vs 3 (p) | Groupe 2 vs 3 (p) |
|------------------------------------|--------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Taux d'éosinophiles sanguins | 0,3 | 0,206 | 0,248 | 0,54 | 0,4 | 0,31 | 0,45 |

Groupe 1 : enfants < 3 ans ; Groupe 2 : 3-6 ans ; Groupe 3 : > 6 ans

Le taux de CRP était supérieur à 5 mg/L pour seulement 4 enfants (soit 7,14% des cas). Celui-ci était strictement inférieur à 2,9 mg/L chez 50 enfants (89,3% des cas).

Les IgE étaient positives pour seulement 4 enfants (7,14%). Les caractéristiques de ces 4 enfants sont reprises dans **l'annexe 2**.

C. Fonction respiratoire

22 enfants (39,3%) ont bénéficié d'une épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) dans les 3 mois ayant précédé leur endoscopie bronchique. Parmi eux, 18 enfants (81,8%) avaient une EFR considérée comme normale et seulement 4 enfants (18,2%) avaient un trouble ventilatoire obstructif (rapport VEMS/CV < 80).

D. Résultats de l'endoscopie bronchique

1. Evaluation macroscopique

L'évaluation de l'inflammation macroscopique retrouvait une inflammation de grade 0 chez 8 enfants (14%), de grade 1 chez 27 enfants (48%), de grade 2 chez 18 enfants (32%) et de grade 3 chez 3 enfants (5%). Le score médian d'inflammation macroscopique était de 1, correspondant à une inflammation légère.

2. Analyses cytologiques

L'analyse du lavage bronchoalvéolaire mettait en évidence une cytologie neutrophilique (PNN >2%) chez 48 enfants (85,71% des cas), une cytologie éosinophilique (PNE >1%) chez 4 enfants (7,14% des cas). Le LBA était de composition normale chez 4 enfants (7,14% des cas).

Les données de la cytologie du lavage bronchoalvéolaire selon la tranche d'âge sont présentées dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Pourcentage moyen des éléments cytologiques du lavage bronchoalvéolaire en fonction de l'âge

| | Total N = 56 | <3 ans n = 21 | 3 – 6 ans n = 22 | > 6 ans n = 13 | Groupe 1 Vs 2 (p) | Groupe 1 vs 3 (p) | Groupe 2 vs 3 (p) |
|-----------------------------|-----------------|------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pourcentage de Macrophages | 62,9 | 41,5 | 79,5 | 69,5 | 0,0 | 0,006 | 0,32 |
| Pourcentage d'éosinophiles | 0,18 | 0 | 0,09 | 0,65 | 0,162 | 0,02 | 0,26 |
| Pourcentage de neutrophiles | 31,1 | 51,7 | 15,6 | 24 | 0,00 | 0,006 | 0,94 |
| Pourcentage de lymphocytes | 5,16 | 7 | 4,5 | 3,3 | 0,1 | 0,22 | 0,97 |
| Pourcentage de lipophages | 0,64 | 0 | 0,09 | 2,61 | 0,33 | 0,07 | 0,27 |

Groupe 1 : enfants < 3 ans ; Groupe 2 : 3-6 ans ; Groupe 3 : > 6 ans

3. Analyses microbiologiques

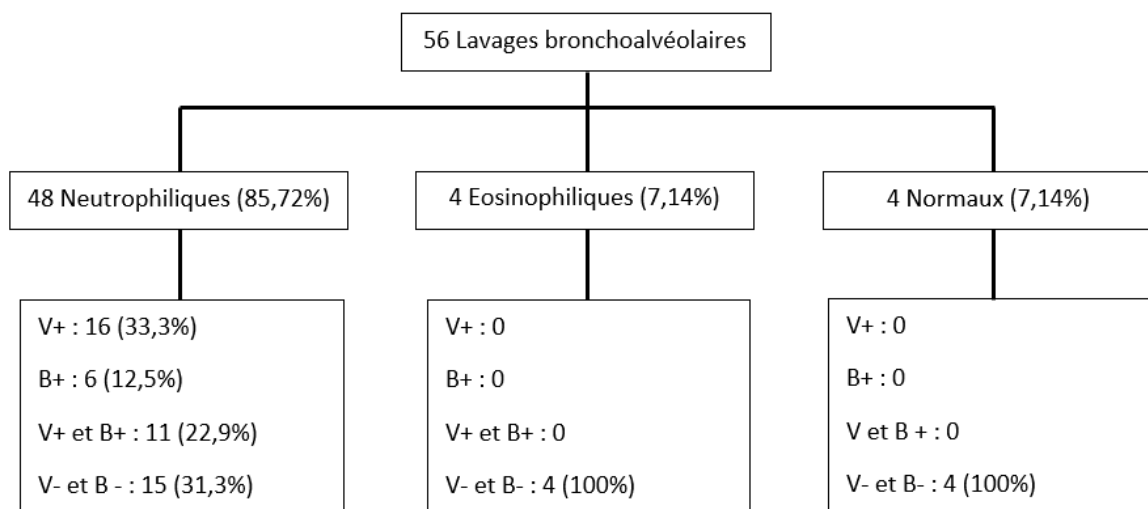
Les analyses microbiologiques (virologiques et bactériologiques) étaient strictement négatives pour 23 enfants (41%).

L'analyse bactériologique était positive pour 17 enfants (30,4%). Lorsque la bactériologie était positive, il était retrouvé : Haemophilus Influenzae dans 40% des cas, Streptococcus Pneumoniae (15%), Moraxella Catharalis (15%), Staphylococcus Aureus (10%), Streptococcus Pseudopneumoniae (5%), Cinebacter Baumannii (5%), Streptococcus Pyogenes (5%) et Bordetela Parapertussis (5%). Parmi ces enfants, 15 (88%) avaient un taux de neutrophiles alvéolaires supérieur à 25%.

L'analyse virologique était positive pour 27 enfants (48,21%). Lorsque la virologie était positive, l'Adénovirus était retrouvé dans 27,8% des cas, puis le Rhinovirus (25%), le Coronavirus hors SARS-COV2 (19,4%), le Virus Respiratoire Syncytial (11,1%), le Virus Parainfluenzae (8,3%), le Métapneumovirus (5,6%) et le Cocksackie Virus (2,8%).

Les enfants présentant un prélèvement bactériologique et/ou virologique positif présentaient tous un profil qualifié de neutrophilique. La répartition des analyses microbiologiques selon la cytologie du LBA est présentée dans la **figure 2**.

Figure 2 : Répartition des résultats de l'analyse microbiologique en fonction des différents profils cytologiques du LBA (Neutrophiliques, Eosinophiliques, Normaux).



V+ : Virologie positive, B+ : Bactériologie positive

4. Facteurs pouvant influencer sur les résultats du LBA

Age

Le pourcentage de neutrophiles était plus important chez le groupe moins de 3 ans comparativement au groupe 3 à 6 ans ($p = 0,000$) et au groupe plus de 6 ans ($p = 0,006$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le pourcentage de neutrophiles entre le groupe 3 à 6 ans et le groupe plus de 6 ans ($p = 0,94$).

Le pourcentage d'éosinophiles était significativement plus important dans le groupe plus de 6 ans comparativement au groupe moins de 3 ans ($p = 0,02$). Cette différence n'était pas significative lorsque l'on comparait ces deux classes d'âge au groupe 3 à 6 ans ($p=0,26$ et $p=0,162$ respectivement).

Le pourcentage de lipophages était plus important chez les enfants de plus de 6 ans, par rapport aux autres groupes, mais sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Dans notre échantillon, aucun enfant de moins de 3 ans n'avait de lipophages dans son lavage bronchoalvéolaire.

Les données de la cytologie du lavage bronchoalvéolaire sont reprises dans le **tableau 3**.

Concernant le pourcentage de neutrophiles, une analyse en sous-groupe chez les enfants présentant une virologie et une bactériologie négatives ($n=23$) retrouvait des résultats similaires avec une cytologie principalement neutrophilique chez les moins de 3 ans comparativement aux enfants de 3-6ans ($p=0,01$) et aux plus de 6 ans ($p=0,007$). Les résultats de cette analyse sont repris dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Pourcentage moyen des éléments cytologiques du lavage bronchoalvéolaire en fonction de l'âge, parmi les enfants ayant une virologie et une bactériologie négative.

| | Total n = 23 | <3 ans n = 4 | 3 – 6 ans n = 11 | > 6 ans n = 8 | Groupe 1 Vs 2 (p) | Groupe 1 vs 3 (p) | Groupe 2 vs 3 (p) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Pourcentage de Macrophages | 83,7 | 45 | 94,4 | 88,4 | 0,0024 | 0,0171 | 0,17 |
| Pourcentage d'éosinophiles | 0,46 | 0 | 0,13 | 0,4 | 0,23 | 0,22 | 0,24 |
| Pourcentage de neutrophiles | 10,2 | 41,5 | 3,5 | 3,8 | 0,0112 | 0,0072 | 0,479 |
| Pourcentage de lymphocytes | 3,98 | 13,5 | 1,64 | 2,4 | 0,02 | 0,03 | 0,36 |
| Pourcentage de lipophages | 1,57 | 0 | 0,18 | 4,25 | 0,32 | 0,36 | 0,24 |

Groupe 1 : < 3 ans ; Groupe 2 : 3 à 6 ans ; Groupe 3 : > 6 ans

Une analyse de corrélation univariée confirme ces résultats. On retrouve une forte corrélation négative entre l'âge et le pourcentage de neutrophiles ($r = - 0,44$; $p=0,0007$), mais également une corrélation positive modérée entre l'âge et le pourcentage d'éosinophiles ($r=0,35$; $p=0,009$) ainsi que le taux de lipophages ($r= 0,26$; $p=0,049$).

Concernant les analyses bactériologiques et virologiques, les analyses en sous-groupes d'âge retrouvent un impact de l'âge sur ces résultats, avec des prélèvements stériles plus fréquents chez les enfants les plus âgés (enfants de plus de 6 ans versus moins de 3 ans, $p=0,025$). Une tendance similaire est retrouvée entre les 3-6 ans et les moins de 3 ans ($p = 0,055$).

Atopie

Il n'y avait pas de différence significative sur la cytologie du LBA chez les enfants présentant un terrain atopique familial par rapport aux non atopiques, tout comme chez les enfants présentant des symptômes d'atopie autres que l'asthme.

Le statut atopique familial et la présence de symptômes d'atopie n'étaient pas corrélés au profil éosinophilique du LBA ($p = 0,47$ et $p = 0,43$ respectivement).

Il n'y avait pas de corrélation significative entre les taux d'éosinophiles alvéolaires et sanguins ($p = 0,52$), ni de corrélation significative avec les taux d'IgE sériques ($p = 0,56$).

Sévérité, contrôle de l'asthme et remodelage

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre les données cytologiques du LBA et la sévérité de l'asthme selon la classification GINA (GINA 4 et 5) d'une part, et le contrôle de l'asthme d'autre part, quel que soit le score utilisé (score TRACK, pACT, ACT).

Concernant la fonction respiratoire, il n'a pas été retrouvé de corrélation significative entre la présence d'un trouble ventilatoire obstructif ou d'une diminution du DEMM et le taux de neutrophiles ($p=0,26$) ou d'éosinophiles ($p=0,39$) au sein du lavage bronchoalvéolaire.

Tabagisme passif

L'exposition au tabagisme passif n'impactait pas la cytologie du LBA, avec des taux d'éosinophiles, de neutrophiles et de lipophages comparables entre les exposés et les non exposés. Il n'a pas non plus été retrouvé de corrélation entre la cytologie du LBA et l'importance de l'exposition tabagique en termes de cigarettes consommées par jour.

Infection des voies aériennes inférieures

Une cytologie neutrophilique était retrouvée de manière significativement plus fréquente en cas de bactériologie positive ($p = 0,000$), en cas de virologie positive ($p = 0,0007$) ou d'une inflammation macroscopique élevée ($p = 0,03$).

Le taux de PNN alvéolaire n'était pas corrélé aux taux de PNN sanguins ($p=0,22$), ni au taux de CRP ($p=0,65$), mais était corrélé positivement au taux de leucocytes sanguin ($r = 0,32$; $p=$

0,018). Dans notre échantillon, les 4 enfants ayant une CRP > 5mg/L avaient une cytologie neutrophilique.

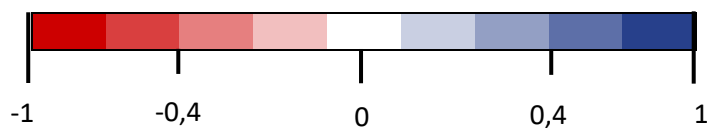
Dans le sous-groupe des enfants présentant une cytologie neutrophilique et dont les analyses microbiologiques étaient négatives (n=15), le taux de polynucléaires neutrophiles n'était pas corrélé avec l'âge, la présence de symptômes d'atopie, le contrôle de l'asthme ou l'exposition au tabagisme passif et son importance ($p = 0,485$). De la même façon, il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre le pourcentage de neutrophiles au sein du LBA et le taux de neutrophiles sanguins ($p=0,22$).

Les données de l'analyse univariée sont reprises dans la **figure 3**.

Figure 3 Heatmap représentant les corrélations entre les éléments cytologiques du lavage bronchoalvéolaire et les caractéristiques des patients.

| | Age | Exacerbations sur 12 mois | Score TRACK | Score pACT | VEMS (%) | VEMS/CVF | CVF (%) | Résistances pulmonaires (%) | Tabagisme passif (cig/jour) |
|-----------------------------|-----|---------------------------|-------------|------------|----------|----------|---------|-----------------------------|-----------------------------|
| Pourcentage de Macrophages | ** | | | | | | | | |
| Pourcentage d'éosinophiles | ** | | | | | | | | |
| Pourcentage de neutrophiles | *** | | | | | | | | |
| Pourcentage de lymphocytes | | | | | | | | | |
| Pourcentage de lipophages | * | | | | | | | | |

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$



E. Impact sur la prise en charge

Une antibiothérapie par azithromycine à visée anti-inflammatoire, 3 prises par semaines, a été introduite pour 28 enfants (60% de l'ensemble des patients et 58% des patients ayant un profil neutrophilique). Dans les autres cas de cytologie neutrophilique, l'azithromycine n'était pas introduite en raison du contrôle correcte de l'asthme et était réservé en cas d'aggravation ultérieure.

Le statut microbiologique du lavage bronchoalvéolaire chez les patients neutrophiliques, n'a pas eu d'impact significatif sur la prescription d'azithromycine ($p = 0,774$), ces données sont reprises dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Répartition des enfants traités par azithromycine en fonction de leur statut microbiologique

| | B+ et V+ N = 11 | B+ / V- N = 6 | V+ / B- N =13 | B- et V- N = 11 | p |
|---|--------------------|------------------|------------------|--------------------|------|
| Pourcentage d'enfants traités par Azithromycine | 8 (28,5%) | 5 (18%) | 8 (28,5%) | 7 (25%) | 0,77 |

*(par rapport au total d'enfant traité par azithromycine (n=28))

V = Virologie ; B = Bactériologie

Une antibiothérapie à visée anti-infectieuse a été prescrite pour 5 enfants (29 %) ayant une bactériologie positive (n=17), 4 d'entre eux pour Haemophilus Influenzae et 1 pour une double colonisation à Streptococcus Pneumoniae et Moraxella Catharalis. L'ensemble de ces patients avait un taux de PNN > 25% au sein de leur lavage bronchoalvéolaire.

Sept enfants répondaient aux critères d'introduction du Mepolizumab (âgés de plus de 6 ans, éosinophilie sanguine > 0,15 G/L et au moins 2 exacerbations sur les 12 derniers mois). Parmi eux, un seul patient a été traité par cette biothérapie en raison d'une hyperéosinophilie sanguine importante (PNE = 4,41 G/L) et d'une cytologie neutrophilique mais associée à un Staphylocoque Aureus dans le LBA.

4. Discussion

L'objectif de cette étude était de caractériser la cytologie du lavage bronchoalvéolaire des enfants asthmatiques sévères pris en charge au sein du CHU de Clermont Ferrand, d'évaluer sa corrélation avec les caractéristiques phénotypiques et d'évaluer l'impact du lavage bronchoalvéolaire dans la prise en charge.

Cette étude retrouve, chez l'enfant asthmatique sévère, une cytologie majoritairement de type neutrophilique, en particulier chez l'enfant de moins de 3 ans. Ces résultats sont similaires à l'étude de R. Ben Tkhatat et al (10). Bien que les enfants de moins de 3 ans étaient plus fréquemment infectés que les autres groupes d'âge, notre étude démontre néanmoins que cette prédominance persiste en l'absence d'infection ou de colonisation des voies aériennes inférieures. Ces résultats pourraient être expliqués par des mécanismes inflammatoires spécifiques, probablement liés à un endotype TH2-low (voies TH1 et TH17), à cytologie neutrophilique prédominante, chez l'enfant asthmatique sévère et en particulier chez l'enfant de moins de 3 ans (11–13). Ce profil neutrophilique est considéré de bon pronostic sur le plan fonctionnel, avec une fonction respiratoire préservée. En effet, CK Andersson et al (14) ont observé une meilleure fonction respiratoire chez les enfants asthmatiques neutrophiliques comparativement aux autres enfants asthmatiques, avec un VEMS significativement plus élevé dans le groupe « neutrophiles high » versus « neutrophiles low ». Notre étude n'a pas mis en évidence de tels résultats, compte tenu de l'âge moyen relativement jeune de notre population.

Tout comme Ferreira et al (15), nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le terrain atopique personnel ou familial de l'enfant et le profil cytologique éosinophilique. En 2002,

J. Just et al (16), avaient mis en évidence une corrélation positive entre le taux d'éosinophiles alvéolaires et la sensibilisation allergique, dans un échantillon de 79 enfants asthmatiques. Cette discordance de résultats pourrait être expliquée par des tailles d'échantillons plus faibles dans notre étude, mais aussi et surtout une population jeune et peu sensibilisée aux pneumallergènes.

L'environnement, et notamment le tabagisme passif pourraient jouer un rôle sur le type d'inflammation bronchique en cause dans la pathologie asthmatique. On note d'ailleurs dans notre cohorte que près de la moitié de ces enfants asthmatiques sévères sont exposés au tabagisme passif. Cette donnée, assez préoccupante, nous rappelle la nécessité de poursuivre nos messages de prévention et d'intégrer les parents et les enfants dans les programmes d'éducation thérapeutique. En pratique, notre étude n'a pas montré de modification significative de la cytologie du LBA en lien avec le tabagisme passif. Seule la présence d'une infection bactérienne ou virale en cours influait sur la cytologie avec une inflammation de type neutrophilique.

Dans notre cohorte, la proportion d'enfants ayant une bactériologie positive se situe dans le prolongement des études antérieures chez l'enfant asthmatique.

| Etude | Age moyen (mois) | Bactériologie positive |
|------------------------------|------------------|------------------------|
| De Schutter et al, 2012 (17) | 10M | 48,5% |
| Gut et al, 2019 (18) | 20,4M | 41% |
| Notre étude | 56M | 31% |
| Ben Tkhatat et al, 2021 | 66,4M | 24% |

Notre étude confirme un taux d'infection ou de colonisation plus fréquent chez le jeune enfant, notamment avant 3 ans, influençant directement le profil cytologique du LBA et son interprétation.

Ainsi, les analyses bactériologiques et virologiques devraient être systématiquement réalisées lorsque qu'un lavage bronchoalvéolaire est indiqué dans le bilan d'asthme sévère.

En cas de positivité de la bactériologie, il est difficile de différencier une infection des voies aériennes inférieures, d'une colonisation simple ou d'une contamination des prélèvements par des pathogènes des voies aériennes supérieures. La plupart des études considère comme significatif le seuil de 10^4 UFC/ml pour une infection bactérienne des voies aériennes inférieures. Dans sa revue, T. Soyer(9) décrit comme faible la probabilité d'une infection active en cas de PNN < 25%. Cependant, ce critère est pris en défaut dans l'asthme, le taux de PNN pouvant être augmenté par la pathologie sous-jacente. De nouvelles études de plus grande ampleur sont nécessaires pour définir un éventuel seuil au-delà duquel la neutrophilie alvéolaire devrait être attribuée à la présence du microorganisme et non à l'asthme sous-jacent.

Dans notre étude le traitement par antibiotique était laissé à l'appréciation du clinicien et seulement un tiers des patients présentant des critères d'infection ont reçu une antibiothérapie à visée curative. En pratique, l'endoscopie bronchique a été réalisée chez des enfants en état stable, non fébriles, ne présentant aucun signe d'exacerbation respiratoire en cours, critères validés par le médecin anesthésiste. Les marqueurs inflammatoires sanguins, tels que la CRP, étaient bas chez ces patients. Ceci peut expliquer le grand taux d'abstention dans cette population.

Le mauvais contrôle de l'asthme à l'inclusion, et la présence d'une bactérie pathogène à des taux significatifs pouvaient également être des arguments en faveur du traitement, afin d'optimiser le contrôle de l'asthme.

Pour aider à la décision thérapeutique, certaines équipes ont développé des outils. Ainsi, A.B Chang et al (19) ont démontré la capacité de leur « bronchosecretion score » (BS score) à prédire la présence d'une microbiologie positive au sein du LBA. Afin d'harmoniser les pratiques, l'association de ce BS score au score d'inflammation bronchique macroscopique et aux résultats de la cytologie pourrait aider à l'interprétation des résultats de la microbiologie et à la décision thérapeutique. En pratique, l'absence de recommandations claires sur ce sujet reste le point clé de cette disparité.

L'évaluation de l'endotype par l'analyse cytologique du LBA pourrait guider la prise en charge de l'enfant asthmatique sévère, avec des thérapeutiques ciblant spécifiquement les voies inflammatoires en cause. Dans notre étude, seul l'ajout de l'azithromycine à visée anti-inflammatoire était significatif en termes de modifications thérapeutiques. Ces résultats sont comparables à l'étude de Ben Tkhatat et al, 2021 (10). Nos résultats sont en partie expliqués par l'âge de notre cohorte. En effet, les alternatives thérapeutiques chez l'enfant asthmatique sévère de moins de 6 ans et a fortiori chez l'enfant de moins de 3 ans ne sont aujourd'hui que très peu nombreuses. L'azithromycine a montré des effets significatifs quant à la réduction des exacerbations chez l'adulte asthmatique présentant une inflammation Th2 low (20), des résultats comparables émergent chez l'enfant de plus de 6 ans (21,22). Etant donnée la prépondérance d'asthme à cytologie neutrophilique chez le jeune enfant, notre étude place l'azithromycine comme une alternative thérapeutique à considérer dans l'arsenal

thérapeutique dans cette population dans l'attente de nouvelles biothérapies agissant sur les voies non TH2.

Actuellement, nous disposons de cinq biothérapies indiquées dans l'asthme persistant sévère à partir de 12 ans, dont quatre sont accessibles à partir de 6 ans : l'Omalizumab est réservé à l'asthmatique sévère présentant une sensibilisation à un allergène per annuel prouvée biologiquement ou par prick test; le Mepolizumab et le Benralizumab peuvent être prescrits en cas d'éosinophilie sanguine $> 0,15$ G/L et d'au moins 2 exacerbations sévères dans les 12 derniers mois malgré un traitement optimal ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois ; le Dupilumab est indiqué en cas d'inflammation de type TH2 marquée par une éosinophilie sanguine élevée ou une FeNO bronchique élevée ; et enfin le Tézépélumab (disponible à partir de 12 ans), est indiqué en cas d'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement de pallier 5 GINA, notamment en cas de profil non TH2. Ces biothérapies n'intègrent pas l'évaluation directe de la cytologie du LBA dans leurs indications, plaçant l'endoscopie bronchique et le LBA en seconde intention dans le bilan d'asthme sévère chez l'enfant de plus de 6 ans. A l'image de l'étude de N.Ullmann et al(24) notre étude a montré l'absence de corrélation entre les taux de PNN et PNE alvéolaires et leur taux sanguin. A l'avenir, si les indications de nouvelles biothérapies s'appuyaient sur une évaluation endotypique précise basée sur une évaluation cytologique, seule l'endoscopie bronchique permettrait cette évaluation.

Devant le faible impact des résultats du LBA dans la prise en charge thérapeutique dans notre cohorte, l'indication du geste systématique peut être remise en question.

Il n'existe actuellement pas de recommandations claires sur la place de l'endoscopie bronchique et du lavage bronchoalvéolaire chez l'enfant asthmatique sévère. La réalisation

d'une endoscopie bronchique, et a fortiori d'un lavage bronchoalvéolaire n'est pas consensuelle. Les pratiques varient d'un centre à l'autre, certains réalisant une endoscopie bronchique et un lavage bronchoalvéolaire de façon systématique, d'autres ne réalisant qu'une endoscopie bronchique sans lavage bronchoalvéolaire et d'autres ne réalisant aucun de ces 2 examens. Par ailleurs, même lorsque le lavage bronchoalvéolaire est réalisé, l'analyse qui en découle peut varier d'un praticien à l'autre, certains ne réalisant qu'une étude cytologique du liquide, d'autres y associant systématiquement les analyses bactériologiques et virologiques.

Ainsi, au regard de la littérature et de nos résultats, certaines modifications de notre protocole pourraient être apportées notamment chez le jeune enfant. Pour l'enfant de moins de 3 ans, l'endoscopie bronchique pourrait être discutée uniquement en cas de doute persistant avec un diagnostic différentiel après avoir réalisé un test de la sueur et un angioscanner thoracique. Dans le cas contraire, un essai thérapeutique par azithromycine pour une durée de 3 à 6 mois pourrait être envisagé. Pour l'enfant de plus de 6 ans la mesure de la fraction exhalée de monoxyde d'azote (FeNO) bronchique permettant d'estimer la part d'éosinophilie alvéolaire(23) associée à l'imagerie par angioscanner thoracique, au bilan allergologique (prick test et IgE spécifiques) et à la mesure de l'éosinophilie sanguine constituent le bilan de première intention. La réalisation d'une endoscopie bronchique pourrait être réservée en cas de doute persistant avec un diagnostic différentiel ou la présence d'une éosinophilie sanguine majeure pouvant faire suspecter une pneumopathie à éosinophiles. Cette démarche diagnostique est globalement celle suivie par les praticiens de notre centre, pouvant expliquer la part plus faible d'enfant de plus de 6 ans dans notre échantillon, notamment d'adolescents, et donc le jeune âge de notre population d'étude.

Pour l'enfant entre 3 et 6 ans, la prise en charge pourra s'appuyer sur la mesure du FeNO à partir de 5 ans. Hélas, cette population semble actuellement dans une « zone grise ». Il n'existe actuellement aucune biothérapie validée pour cette tranche d'âge, encourageant pour le moment à la même conduite à tenir que celle des moins de 3 ans tout en intégrant le facteur atopique parfois présent à cet âge par la recherche de sensibilisations allergéniques.

Enfin, pour compléter ce bilan et au regard de nos résultats, la recherche d'un reflux gastro-œsophagien aggravant doit être systématique. Dans notre étude, l'ensemble des enfants ayant des lipophages au sein du LBA avait plus de 3 ans. Il est nécessaire de dépister ce facteur aggravant chez l'asthmatique sévère, par l'interrogatoire à minima. En l'absence de pyrosis, la pH-métrie pourrait être pertinente, y compris chez le grand enfant.

Bien que notre étude soit prospective, avec un échantillon relativement important par rapport aux études similaires, celle-ci présente quelques limites. En premier lieu, l'âge moyen de nos patients, puisque les adolescents asthmatiques sévères sont sous représentés dans notre population, rendant difficile l'extrapolation de nos résultats sur l'ensemble de la population asthmatique sévère pédiatrique. De même, l'âge d'entrée dans la maladie n'a pas été rapporté dans l'analyse et n'a pas pu être analysée. Par ailleurs, au vu de la majorité d'enfants asthmatiques non contrôlés, un possible biais de recrutement pourrait rentrer en jeu. Notre cohorte présente toutefois une nette prédominance masculine, avec un sexe ratio de 1,8 ce qui correspond à la répartition retrouvée dans l'asthme sévère du jeune enfant. Comme attendu, la présence d'un remodelage bronchique était rare dans notre cohorte avec une majorité d'EFR normales. Chez l'enfant y compris asthmatique sévère, les EFR sont

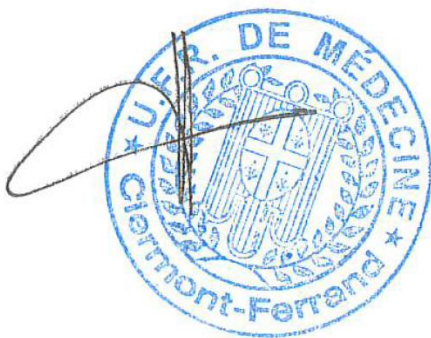
majoritairement normales, la présence d'un TVO constituant un facteur de gravité supplémentaire.

En perspective, cette étude permettra d'améliorer notre protocole interne de prise en charge des enfants asthmatiques sévère, en particulier du très jeune enfant. La poursuite de l'étude pourrait être intéressante, afin d'obtenir une meilleure puissance pour certains résultats. Il pourrait être également intéressant d'étudier l'efficacité de l'introduction de l'azithromycine à 3 et 6 mois au décours de l'endoscopie bronchique. Les mécanismes inflammatoires de l'asthme sévère du jeune enfant sont encore peu compris. L'étude des voies d'inflammation apparait primordiale afin de favoriser l'émergence de nouvelles thérapeutiques ciblées. Une étude sur la voie RAGE (soluble Receptor for Advance Glycation End product) et sa fraction soluble sRAGE est en cours dans notre service.

5. Conclusion

Cette étude confirme la présence d'une cytologie majoritairement neutrophilique chez l'enfant asthmatique sévère, en particulier chez l'enfant de moins de 3 ans. Elle encourage la réalisation des analyses microbiologiques : virologiques et bactériologiques en cas de réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire. En l'absence d'alternative thérapeutique en dehors de l'azithromycine à visée anti-inflammatoire chez le jeune enfant et malgré le développement de plusieurs biothérapies ciblées chez le plus grand, le LBA garde à ce jour une place limitée dans la décision thérapeutique chez l'enfant asthmatique sévère.

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le
Le Président du Jury



Références bibliographiques

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
2. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, Mellon M, Schatz M, Kosinski M, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics*. mars 2011;127(3):e737-747.
3. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2007;119(4):817-25.
4. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2004;113(1):59-65.
5. Wenzel SE. Emergence of Biomolecular Pathways to Define Novel Asthma Phenotypes. Type-2 Immunity and Beyond. *Am J Respir Cell Mol Biol*. juill 2016;55(1):1-4.
6. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2011;127(2):355-60.
7. Lommatzsch SE, Martin RJ, Good JT. Importance of fiberoptic bronchoscopy in identifying asthma phenotypes to direct personalized therapy. *Curr Opin Pulm Med*. janv 2013;19(1):42-8.
8. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1 janv 2000;15(1):217.
9. Soyer T. The role bronchoscopy in the diagnosis of airway disease in children. *J Thorac Dis*. nov 2016;8(11):3420-6.
10. Ben Tkhatat R, Taytard J, Corvol H, Berdah L, Prévost B, Just J, et al. Benefits and risks of bronchoalveolar lavage in severe asthma in children. *ERJ Open Res* [Internet]. 1 oct 2021 [cité 5 oct 2022];7(4). Disponible sur: <https://openres.ersjournals.com/content/7/4/00332-2021>
11. Wisniewski JA, Muehling LM, Eccles JD, Capaldo BJ, Agrawal R, Shirley DA, et al. Th1 Signatures Are Present in the Lower Airways of Children with Severe Asthma, Regardless of Allergic Status. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2018;141(6):2048-2060.e13.
12. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 18 mars 2021;184(6):1469-85.

13. Steinke JW, Lawrence MG, Teague WG, Braciale TJ, Patrie JT, Borish L. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2021;147(2):686-693.e3.
14. Andersson CK, Adams A, Nagakumar P, Bossley C, Gupta A, De Vries D, et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2017;139(6):1819-1829.e11.
15. Ferreira F de A, Filho LVFS, Rodrigues JC, Bush A, Haslam PL. Comparison of atopic and nonatopic children with chronic cough: Bronchoalveolar lavage cell profile. *Pediatr Pulmonol.* oct 2007;42(10):857-63.
16. Just J, Fournier L, Momas I, Zambetti C, Sahraoui F, Grimfeld A. Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2002;110(1):42-4.
17. De Schutter I, Dreesman A, Soetens O, De Waele M, Crokaert F, Verhaegen J, et al. In young children, persistent wheezing is associated with bronchial bacterial infection: a retrospective analysis. *BMC Pediatr.* 22 juin 2012;12:83.
18. Gut G, Armoni Domany K, Sadot E, Soferman R, Fireman E, Sivan Y. Eosinophil cell count in bronchoalveolar lavage fluid in early childhood wheezing: is it predictive of future asthma? *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* avr 2020;57(4):366-72.
19. Chang AB, Faoagali J, Cox NC, Marchant JM, Dean B, Petsky HL, et al. A bronchoscopic scoring system for airway secretions--airway cellularity and microbiological validation. *Pediatr Pulmonol.* sept 2006;41(9):887-92.
20. Carr TF. Treatment approaches for the patient with T2 low asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 nov 2021;127(5):530-5.
21. Pan X, Liu Y, Luo J, Li S, Diao S, Li H, et al. The efficacy and safety of azithromycin in treatment for childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* mars 2022;57(3):631-9.
22. Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J, Lodha R, Iyer VK, Gautam H, et al. Azithromycin for Poorly Controlled Asthma in Children: A Randomized Controlled Trial. *Chest.* juin 2022;161(6):1456-64.
23. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2006;174(12):1286-91.
24. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy.* mars 2013;68(3):402-6.

ANNEXES

ANNEXE I : Répartition des éléments cytologiques du LBA en fonction de l'inflammation bronchique macroscopique

| | grade 0 | grade 1 | grade 2 | grade 3 | p |
|----------------|---------|---------|---------|---------|------|
| Macrophage % | 82,5 | 68,7 | 51,1 | 30,3 | 0,03 |
| Eosinophiles % | 0,25 | 0,28 | 0,06 | 0 | 0,38 |
| Neutrophiles % | 13,4 | 26,1 | 40,8 | 65,3 | 0,03 |
| Lymphocytes % | 3,5 | 3,8 | 8,1 | 4,3 | 0,24 |
| Lipophages % | 0,37 | 1,2 | 0 | 0 | 0,78 |

ANNEXE II : Caractéristiques des 4 patients présentant une sensibilisation allergénique prouvée par le dosage des IgE spécifiques.

| | Age | Cytologie du LBA | Microbiologie du LBA | Eosinophilie sanguine (en G/L) | Contrôle de l'asthme | Tabac passif (cigarettes/j) | Terrain atopique | Symptômes d'atopie (hors asthme) |
|-------|-------|------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------|----------------------------------|
| Cas 1 | 11A7M | Neutrophilique | V-/B- | 0,44 | non | oui (10) | non | Oui |
| Cas 2 | 7A3M | Neutrophilique | V-/B- | 0,15 | non | non | oui | Oui |
| Cas 3 | 5A2M | Neutrophilique | V-/B- | 0,08 | non | non | non | Non |
| Cas 4 | 15A3M | Eosinophilique | V-/B- | 0,1 | non | oui (10) | oui | oui |

V- : virologie négative ; B- : Bactériologie positive ; LBA : Lavage bronchoalvéolaire

ANNEXE III : Répartition des éléments cytologiques du LBA en fonction de la bactériologie, la virologie, la présence de symptômes atopiques, d'un terrain atopique, de la sévérité de l'asthme, du contrôle de l'asthme et de l'exposition tabagique.

| Virologie | Négative | Positive | p |
|----------------------------|-----------|--------------|----------|
| Macrophages % | 74,5 | 50,5 | 0,0017 |
| Eosinophiles % | 0,36 | 0 | 0,0252 |
| Neutrophiles % | 19,5 | 43,5 | 0,0007 |
| Lymphocytes % | 4,3 | 6,1 | 0,0841 |
| Lipophages % | 1,25 | 0 | 0,088 |
| Bactériologie | Négative | Positive | p |
| Macrophages % | 74,2 | 37,1 | 0,0001 |
| Eosinophiles % | 0,27 | 0 | 0,1257 |
| Neutrophiles % | 18,96 | 58,9 | 0,0000 |
| Lymphocytes % | 5,7 | 3,9 | 0,7464 |
| Lipophages % | 0,92 | 0 | 0,24 |
| Symptômes atopiques | Absents | Présents | p |
| Macrophages % | 63,5 | 62,3 | 0,8755 |
| Eosinophiles % | 0,05 | 0,36 | 0,4335 |
| Neutrophiles % | 31,7 | 30,3 | 0,5862 |
| Lymphocytes % | 4,89 | 5,5 | 0,624 |
| Lipophages % | 0 | 1,4 | 0,049 |
| Terrain atopique | Absent | Présent | p |
| Macrophages % | 69,4 | 62,3 | 0,8293 |
| Eosinophiles % | 0 | 0,21 | 0,4677 |
| Neutrophiles % | 27 | 31,5 | 0,897 |
| Lymphocytes % | 3,6 | 5,3 | 0,828 |
| Lipophages % | 0 | 0,71 | 0,58 |
| Grade GINA | Grade 4 | Grade 5 | p |
| Macrophages % | 67,7 | 56,6 | 0,26 |
| Eosinophiles % | 0,25 | 0,10 | 0,4614 |
| Neutrophiles % | 26,6 | 37,1 | 0,2889 |
| Lymphocytes % | 4,4 | 6,2 | 0,3629 |
| Lipophages % | 1,06 | 0,83 | 0,73 |
| Contrôle (TRACK) | Contrôlés | Non contrôlé | p |
| Macrophages % | 60,3 | 63,1 | 0,7 |
| Eosinophiles % | 0 | 0,19 | 0,58 |
| Neutrophiles % | 27,7 | 31,3 | 0,77 |
| Lymphocytes % | 12 | 4,8 | 0,12 |
| Lipophages % | 0 | 0,68 | 0,67 |
| Exposition au tabac | Exposés | Non exposés | p |
| Macrophages % | 62 | 63,7 | 0,8759 |
| Eosinophiles % | 0,35 | 0,05 | 0,4854 |
| Neutrophiles % | 32,2 | 30,2 | 0,941 |
| Lymphocytes % | 4 | 6,2 | 0,3755 |
| Lipophages % | 1,3 | 0,07 | 0,47 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure 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 je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis 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.

Respectueux et reconnaissant 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 couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

PROFIL DU LAVAGE BRONCHOALVEOLAIRE CHEZ L'ENFANT ASTHMATIQUE SEVERE, CORRELATIONS PHENOTYPIQUES ET IMPACT THERAPEUTIQUE : UNE ETUDE CHEZ 56 ENFANTS AU CHU DE CLERMONT FERRAND

Résumé :

CONTEXTE : Chez l'enfant asthmatique sévère, le lavage bronchoalvéolaire (LBA) permet de typer l'inflammation et classer l'asthme selon la cellularité prédominante : éosinophilique, neutrophilique et potentiellement orienter la prise en charge vers des thérapeutiques personnalisées.

OBJECTIF : Décrire les profils cytologiques du LBA des enfants asthmatiques sévères, étudier leur phénotype clinique et l'apport des résultats du LBA dans leur prise en charge thérapeutique.

METHODE : Etude observationnelle, prospective, incluant les enfants asthmatiques sévères ayant bénéficié d'une endoscopie bronchique entre septembre 2021 et février 2023, au sein du CHU de Clermont Ferrand.

RESULTATS : 56 enfants âgés en moyenne de 4 ans et 8 mois ont bénéficié d'un LBA. 85,7% présentaient une cytologie neutrophilique. Le pourcentage de neutrophiles était plus élevé chez les moins de 3 ans, comparativement aux 3 à 6 ans ($p=0,00$) et aux plus de 6 ans ($p=0,006$), même en l'absence d'infection. Le pourcentage d'éosinophiles était plus important chez les plus de 6 ans comparativement aux moins de 3 ans ($p=0,02$). 30,4% des enfants avaient une bactériologie positive et 48,2% une virologie positive. L'âge était corrélé négativement avec le pourcentage de neutrophiles et positivement avec le pourcentage d'éosinophiles. Le contrôle de l'asthme, l'atopie et l'exposition tabagique n'avaient pas d'impact sur les résultats. L'azithromycine à visée anti-inflammatoire a été introduite chez 60% des enfants. Une antibiothérapie curative était prescrite chez 29% des patients infectés.

CONCLUSION : L'enfant asthmatique sévère présente une cytologie majoritairement neutrophilique, notamment le jeune enfant. En l'absence d'alternative thérapeutique en dehors de l'azithromycine à visée anti-inflammatoire chez le jeune enfant et malgré le développement de plusieurs biothérapies ciblées chez le plus grand, le LBA garde à ce jour une place limitée dans la décision thérapeutique de l'enfant asthmatique sévère.

Mots-clés :

- Asthme sévère
- Enfant
- Lavage bronchoalvéolaire
- Endoscopie bronchique
- Phénotype
- Endotype
- Bactériologie
- Virologie