



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Prévalence de l'asthme éosinophilique dans la population asthmatique pédiatrique lors du diagnostic d'asthme léger à modéré



Prevalence of eosinophilic asthma in the pediatric asthmatic population when diagnosed with mild to moderate asthma

N. Blavier^{a,*}, M. Thimmesch^{b,c}, E. Bodart^d^a Service de pédiatrie, CNDG, 212, Chaussée de Nivelles, 6041 Gosselies, Belgique^b Service de pédiatrie, CHC MontLégia, 2, boulevard Patience et Beaujonc, 4000 Liège, Belgique^c Service de pédiatrie, CHRH, 2, rue des Trois-Ponts, 4500 Huy, Belgique^d Service de pédiatrie, CHU UCL Namur (site Godinne), Université Catholique de Louvain, 1, avenue Gaston-Thérèse, 5530 Yvoir, Belgique

I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 18 août 2022

Accepté le 5 janvier 2023

Mots clés :

Prévalence

Asthme

Pédiatrie

Eosinophilie

Fraction exhalée du monoxyde d'azote

Tests allergiques cutanés

R É S U M É

Chez l'enfant, l'étiologie de l'asthme est multifactorielle et la prévalence de l'asthme éosinophilique reste mal connue.

But de l'étude. – Estimer la prévalence de l'asthme éosinophilique parmi la population asthmatique pédiatrique lors du diagnostic d'asthme léger à modéré, et comparer le résultat de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et des tests allergiques cutanés (TAC) à l'éosinophilie sanguine.

Patients et méthodes. – Soixante-dix enfants âgés de 5 à 18 ans, consultant pour la première fois pour des symptômes d'asthme sans traitement de fond, ont été inclus. Chaque patient a bénéficié d'une anamnèse, d'un examen clinique, de TAC, d'épreuves fonctionnelles respiratoires, d'une mesure de la FeNO et d'une biologie avec numération de la formule sanguine et IgE spécifiques.

Résultats. – Une prévalence d'asthme éosinophilique de 37 % a été retrouvée dans notre population. Une éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$ était corrélée à une FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) ($p < 0,001$) et à une sensibilisation allergique ($p = 0,002$). Soixante-neuf pour cent (18/26) des patients avec une éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$ avaient une FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) et quatre-vingt-huit pour cent (23/26) présentaient au moins une sensibilisation allergique. L'éosinophilie était significativement plus élevée lorsque la FeNO était ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) ($p < 0,001$) et lors d'une sensibilisation allergique ($p = 0,004$).

Conclusion. – Notre étude confirme le lien entre 3 marqueurs de l'inflammation de type Th2 : l'éosinophilie sanguine, la positivité des TAC et l'élévation de la FeNO, à confirmer par des études à plus large échelle.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

In children, the etiology of asthma is multifactorial and the prevalence of eosinophilic asthma remains poorly understood.

Aim. – Estimating the prevalence of eosinophilic asthma among the pediatric asthmatic population when diagnosed with mild to moderate asthma, and comparing the outcome of the exhaled fraction of nitric oxide (FeNO) and allergic skin tests to eosinophilia.

Methods. – Seventy children aged 5 to 18 years, consulting for the first time for asthma symptoms without treatment, were included. Each patient underwent a medical history, physical examination, allergic skin tests, lung function tests, measurement of the exhaled fraction of nitric oxide and biology with blood count and specific IgE.

Keywords:

Prevalence

Asthma

Children

Eosinophilia

Exhaled fraction of nitric oxide

Allergic skin tests

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nathalie.blavier@cndg.be (N. Blavier).

Results. – An eosinophilic asthma prevalence of 37% has been found in our population. Eosinophilia $\geq 400/\text{mm}^3$ was correlated with FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm in children ≥ 12 years old) ($p < 0.001$) and allergic sensitization ($p = 0.002$). Sixty-nine percent (18/26) of patients with eosinophilia $\geq 400/\text{mm}^3$ had FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm in children ≥ 12 years old) and eighty-eight percent (23/26) had at least one allergic sensitization. Eosinophilia was significantly higher when FeNO was ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm in children ≥ 12 years old) ($p < 0.001$) and during an allergic sensitization ($p = 0.004$).

Conclusion. – Our study confirms the link between 3 markers of Th2-type inflammation: eosinophilia, allergic skin tests positivity and FeNO elevation, to be confirmed by larger studies.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant, avec une prévalence mondiale de 13,7 % chez les adolescents de 13–14 ans et de 11,6 % chez les enfants âgés de 6–7 ans [1]. Il constitue une priorité de santé publique compte tenu de sa prévalence et de sa morbidité élevée. L'asthme est une maladie hétérogène, caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes et définie par des antécédents de symptômes respiratoires de type sifflements, essoufflement, oppression thoracique et/ou toux variables dans le temps et en intensité, associés à une limitation variable des débits expiratoires [2].

Plusieurs phénotypes d'asthme sont décrits selon les symptômes, l'âge d'apparition de la maladie, les facteurs déclenchants, la réponse aux traitements et le type d'inflammation bronchique [3]. La caractérisation du phénotype inflammatoire est plus récente et fait intervenir, en plus de la clinique, une évaluation biologique précise et l'utilisation de biomarqueurs [4–6].

Les outils disponibles pour l'évaluation de l'asthme sont nombreux. L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) réalisée avant et après administration d'un bronchodilatateur permet d'objectiver l'obstruction bronchique et sa réversibilité. La fibroscopie bronchique avec le lavage broncho-alvéolaire ou la biopsie bronchique et l'analyse des expectorations induites permettent de définir le phénotype éosinophilique de l'asthme mais ces techniques sont invasives et/ou non réalisables en pratique courante [7], tandis que l'évaluation indirecte de l'inflammation bronchique dans l'asthme sur terrain atopique par la mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et la numération de l'éosinophilie périphérique dans le sang est peu onéreuse et facilement accessible en routine [8].

L'objectif principal de notre étude était d'estimer la prévalence de l'asthme éosinophilique parmi la population asthmatique pédiatrique lors du diagnostic d'asthme léger à modéré. L'objectif secondaire était de comparer le résultat de la FeNO et des tests allergiques cutanés (TAC) à l'éosinophilie sanguine, tous les 3 étant des marqueurs de l'inflammation Th2.

2. Patients et méthodes

2.1. Description de l'étude

Une étude multicentrique rétrospective sur base de données de patients collectées prospectivement avec consentement éclairé du patient a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire CHU UCL Namur (site Godinne), à la Clinique CHC MontLégia de Liège, au Centre Hospitalier Régional de Huy et à la Clinique Notre Dame de Grâce de Gosselies, entre le 1er octobre 2020 et le 30 avril 2021. Étaient inclus les enfants âgés de 5 à 18 ans, venant en consultation de pneumo-allergologie pédiatrique pour la première fois pour des symptômes d'asthme ou ayant un diagnostic d'asthme en l'absence d'un traitement de fond. L'asthme était défini par une toux sèche à recrudescence nocturne durant plus de quatre semaines et/ou des

épisodes de sibilants et/ou des épisodes de bronchites à répétition et/ou un équivalent d'asthme à l'effort (essoufflement, toux). Les patients devaient être capables de réaliser une EFR de type spirométrie courbe-débit volume avec mesure de la FeNO. Étaient exclus de l'étude les enfants asthmatiques ayant déjà un traitement de fond de l'asthme, les patients avec une maladie pulmonaire chronique autre que l'asthme telle que la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive, les dilatations des bronches, les malformations pulmonaires congénitales.

2.2. Déroulement de l'étude

Chaque patient bénéficiait d'une anamnèse, d'un examen clinique complet, de TAC, d'une EFR, d'une mesure de la FeNO et d'une prise de sang avec hémogramme et dosage des immunoglobulines E (IgE) spécifiques en cas de TAC positifs (Fig. 1).

2.2.1. Anamnèse et examen clinique

L'anamnèse recueillait l'âge et le genre du patient, les antécédents personnels et familiaux d'asthme et d'atopie, l'histoire de la maladie, l'environnement (tabagisme, fratrie, collectivité), les comorbidités ORL (rhinite) et cutanées (dermatite) et la présence d'une allergie alimentaire. Nous mesurons le poids et la taille et calculons l'indice de masse corporelle de chaque enfant. L'examen clinique recherchait une anomalie à l'auscultation pulmonaire, une sécheresse cutanée ou des plaques d'eczéma ainsi que des manifestations ORL.

2.2.2. EFR

Tous les enfants âgés de plus de 5 ans bénéficiaient d'une EFR avec réalisation d'une courbe débit-volume expiratoire, à l'état de base avec ou sans bronchodilatation. Les meilleurs résultats après au minimum trois expirations forcées reproductibles étaient exprimés en pourcentage selon les valeurs théoriques établies selon les normes internationales du Global Lung Function Initiative (GLI) 2012 [9]. La définition du trouble ventilatoire obstructif (TVO) était un rapport du volume expiré maximal en une seconde (VEMS) sur la capacité vitale forcée (CVF), connu sous le nom de rapport de Tiffeneau, inférieur à 80 % de la norme ou un VEMS inférieur à 80 % de la valeur prédite. Pour les enfants présentant un TVO, la réversibilité aux bronchodilatateurs à courte durée d'action était évaluée 15 minutes après l'administration de 200 à 400 μg de salbutamol en aérosol doseur administré via une chambre d'inhalation. La réversibilité était considérée comme significative après une amélioration de 12 % du VEMS par rapport à la valeur initiale.

2.2.3. Dosage de la FeNO

La mesure de la FeNO était mesurée au moyen d'un NIOX VERO® (marque Circassia AB, Suède) au CHC MontLégia, au CHR Huy et à la CNDG Gosselies, et au moyen d'un Fenom Pro® (marque Spirosure, États-Unis) au CHU UCL Namur (site Godinne). Le patient expirait à fond pour vider l'air de ses poumons, puis introduisait

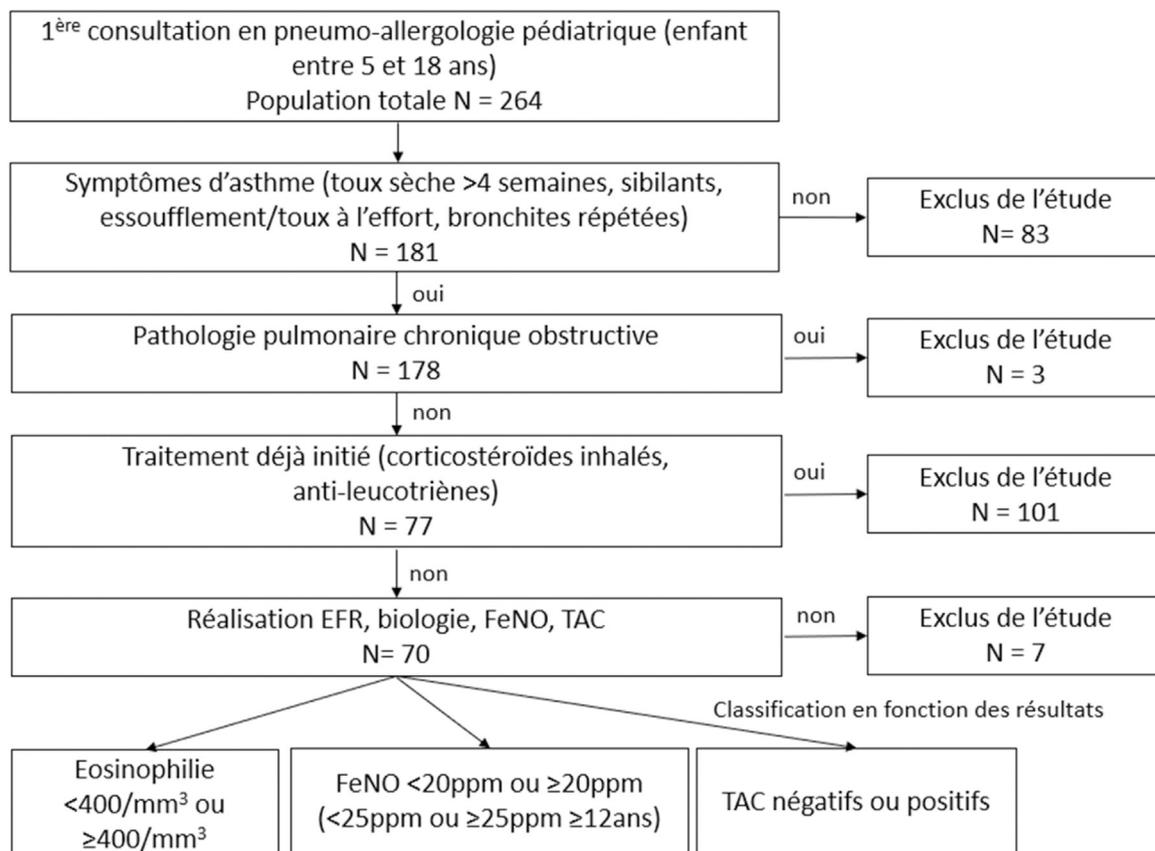


Fig. 1. Flow-chart de l'étude.

l'embout buccal dans sa bouche et inspirait profondément à travers le filtre jusqu'à atteindre la capacité pulmonaire totale. Ensuite, l'enfant expirait lentement dans le filtre à un débit constant de 50 mL/seconde contre une résistance afin d'éviter une contamination par le NO nasal. La durée de l'expiration devait durer au moins 6 secondes chez le patient en dessous de 10 ans et 10 secondes au-dessus de 10 ans, jusqu'à l'obtention d'un plateau. Des exhalations répétées devaient être réalisées afin d'obtenir deux valeurs avec un taux de variabilité de moins de 10 %. Le temps de pause entre deux essais était de 30 secondes. Deux mesures étaient systématiquement prises et la moyenne des deux valeurs était calculée. Les résultats de la FeNO étaient exprimés en parties par milliard (ppm). Dans les recommandations de l'ATS publiées en 2011 [10], une valeur de FeNO est considérée comme basse en dessous de 20 ppm, intermédiaire entre 20 et 35 ppm et élevée au-dessus de 35 ppm pour les enfants de moins de 12 ans. Pour les enfants âgés de plus de 12 ans, la mesure de FeNO est considérée comme basse en dessous de 25 ppm, intermédiaire entre 25 et 50 ppm et élevée au-dessus de 50 ppm. Suivant ces recommandations, nous considérons que le résultat de la FeNO était pathologique lorsqu'il était ≥ 20 ppm chez les enfants de < 12 ans et ≥ 25 ppm chez les ≥ 12 ans.

2.2.4. Tests allergiques cutanés

Les TAC étaient réalisés avec une batterie standard d'allergènes en y ajoutant ceux en rapport avec l'anamnèse. Le témoin positif contenait de l'histamine, le témoin négatif le solvant des extraits commerciaux. Les principaux allergènes testés étaient les acariens de la poussière de maison (Dermatophagoides pteronyssinus et Dermatophagoides farinae), les phanères de chien et de chat, différents pollens d'arbres, une mixture de 5 graminées et d'herbacées, les moisissures principales (Aspergillus, Alternaria et Cladosporium) et le latex. Nous considérons comme positif un prick-test

avec une papule ayant un diamètre d'induration d'au moins 3 mm, supérieur à 50 % du témoin positif et supérieur ou égal au témoin négatif plus 3 mm.

2.2.5. Éosinophilie sanguine

Le sang veineux était collecté dans un tube EDTA. Les éosinophiles étaient comptés à l'aide d'un automate et exprimés en nombre/mm³. Plusieurs valeurs seuil d'une éosinophilie normale sont référencées dans la littérature. Sur base de référence pédiatrique, nous retenons le seuil d'éosinophiles à 400/mm³ [11].

2.2.6. IgE sériques spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques était réalisé par immunofluorescence enzymatique ImmunoCap® (ThermoFischer Scientific, Phadia®). Les IgE étaient exprimées en kUI/L.

2.2.7. Atopie

Nous considérons comme sensibilisés allergiques les enfants présentant au moins un dosage d'IgE spécifique supérieur ou égal à une classe 1 ($\geq 0,35$ kUI/L) et/ou au moins un prick-test positif.

2.3. Analyse statistique des données

Les données étaient enregistrées sur un fichier EXCEL (Microsoft 2013). Pour l'analyse descriptive, les résultats étaient présentés sous forme de moyenne et écart-types ou de médiane et écart interquartile pour les variables quantitatives et sous forme de fréquence (pourcentage) pour les variables qualitatives. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel R version 3,6,2 (2019). Lorsque des variables continues étaient comparées entre deux groupes (ex : éosinophilie sanguine $< 400/\text{mm}^3$ versus éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$), nous testions les hypothèses sous-jacentes au T-test

(homogénéité des variances à l'aide du test d'homogénéité des variances de Bartlett et la normalité des résidus à l'aide du test de Shapiro-Wilks). Si les hypothèses sous-jacentes étaient rencontrées, un T-test était effectué sur les données et la moyenne \pm l'écart type était présentée, et sinon, nous employions un test non-paramétrique afin de comparer les groupes : le test des rangs de Wilcoxon (la médiane et l'écart interquartile [Q25–Q75] étaient présentés). Pour les variables discrètes, nous effectuons la comparaison à l'aide du test Chi² de Pearson. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

3. Résultats

3.1. Population

Sur tous les patients admis pour une première consultation de pneumo-allergologie pédiatrique durant les sept mois de l'étude, soixante-dix patients répondant aux critères ont été inclus. Les autres patients ont été exclus d'emblée car ils étaient trop jeunes, parce qu'ils venaient pour la réalisation d'une exploration allergologique pour des plaintes de rhinite, de dermatite ou d'allergie alimentaire isolées, parce que le diagnostic présumé d'asthme n'était pas confirmé lors de l'anamnèse, ou parce qu'ils avaient déjà un traitement par corticostéroïdes inhalés ou anti-leucotriènes malgré les autres critères d'inclusion réunis.

3.2. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population totale sont reprises dans le [Tableau 1](#). Parmi les patients, on dénombrait 29 filles (41 %) pour 41 garçons (59 %). Huit patients (11 %) étaient nés prématurément. Vingt-deux patients (32 %) avaient un antécédent parental d'asthme (dont 15 patients [22 %] un antécédent paternel et 9 patients [13 %] un antécédent maternel). Trente-cinq patients (51 %) avaient un antécédent parental d'allergie (dont 26 patients [38 %] un antécédent paternel et 18 patients [26 %] un antécédent maternel). Les données concernant les antécédents personnels périnataux et familiaux étaient manquantes pour un patient adopté. Les patients inclus étaient tous considérés comme asthmatiques dès l'anamnèse. Quarante-quatre patients (63 %) présentaient une toux sèche diurne, 30 patients (43 %) une toux sèche nocturne, 24 patients (34 %) des épisodes de sibilants, 20 patients (29 %) des épisodes de bronchites à répétition, 21 patients (30 %) une toux à l'effort et 35 patients (50 %) un essoufflement à l'effort. Trente-deux patients (46 %) se plaignaient de symptômes de rhinite, 11 patients (16 %) d'un eczéma et 6 patients (9 %) présentaient des allergies alimentaires. Quinze patients (21 %) répondaient à la définition de l'obstruction, avec réversibilité significative pour 9 d'entre eux. Vingt-neuf patients (41 %) présentaient une valeur de FeNO ≥ 20 ppm chez l'enfant < 12 ans et ≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans. La médiane de la FeNO pour l'ensemble de notre population était de 15,5 ppm [10,3–35,8]. Quarante-quatre patients (63 %) présentaient une sensibilisation à au moins un allergène aux tests allergiques cutanés. Trente-huit patients (59 %) présentaient des IgE spécifiques pour les pneumallergènes retrouvés aux TAC mais 6 patients ayant des TAC positifs n'avaient pas bénéficié de la recherche des IgE spécifiques. Quarante-quatre patients (63 %) présentaient une éosinophilie sanguine $< 400/\text{mm}^3$ et 26 patients (37 %) une éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$. La médiane d'éosinophilie sanguine était de 252/ mm^3 [112,5–552,5].

3.3. Prévalence de l'asthme éosinophilique

Dans notre population de 70 patients âgés de 5 à 18 ans, la prévalence de l'asthme éosinophilique, sur base d'une éosinophilie

sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$, était donc de 37 %. Nous avons séparé initialement la population en 2 groupes, un groupe de patients avec une éosinophilie $< 400/\text{mm}^3$ et un groupe de patients ayant une éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$ ([Tableau 1](#)). L'éosinophilie sanguine médiane était de 140/ mm^3 [97,5–232,5] dans le premier groupe alors qu'elle était de 670/ mm^3 [515–895] dans le second groupe. Il n'y avait pas de différence significative pour l'âge, le genre, le terme et le poids de naissance, la présence d'une fratrie ou la fréquentation d'une collectivité, l'allaitement maternel, l'exposition au tabac. Le poids, la taille et l'IMC ne différaient pas de manière significative entre les groupes. Au niveau des antécédents parentaux, la seule différence statistiquement significative concernait l'asthme paternel ($p = 0,02$); les patients du groupe éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$ ayant plus fréquemment un père asthmatique.

3.4. Éosinophilie sanguine et FeNO

Soixante-neuf pour cent (18/26) des patients avec une éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ avaient une FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans), tandis que seulement 25 % (11/44) des patients avec éosinophilie $< 400/\text{mm}^3$ présentaient une FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) ($p < 0,001$). La médiane de FeNO était de 30 ppm [16,5–74] chez les asthmatiques éosinophiliques, tandis que la médiane de FeNO était de 13 ppm [10–21,5] chez les asthmatiques non éosinophiliques ($p = 0,002$). Nous avons par la suite redistribué la population totale en deux autres groupes selon une FeNO < 20 ppm ou ≥ 20 ppm (< 25 ppm ou ≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) ([Tableau 2](#)). Soixante-deux pour cent (18/29) des patients avec une FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) présentaient une éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ (avec une médiane de 530/ mm^3) tandis que seulement 20 % (8/41) des patients avec une FeNO < 20 ppm (< 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) avaient une éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ (avec une médiane de 160/ mm^3) ($p < 0,001$). Le taux d'éosinophilie sanguine était donc bien corrélé à la valeur de la FeNO.

3.5. Éosinophilie sanguine et atopie

Quatre-vingt-huit pour cent (23/26) des patients avec une éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ présentaient une sensibilisation allergique aux TAC, tandis que seulement 48 % (21/44) des patients ayant une éosinophilie $< 400/\text{mm}^3$ avaient des TAC positifs ($p = 0,002$). Le nombre de sensibilisation aux pneumo-allergènes était également statistiquement plus important dans le groupe avec éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ par rapport au groupe avec éosinophilie sanguine $< 400/\text{mm}^3$ (1 [1–3] versus 0 [0–2], $p = 0,014$). Bien que 6 patients ayant des TAC positifs n'aient pas bénéficié du dosage des IgE spécifiques, la différence entre les 2 groupes était statistiquement significative en ce qui concernait la positivité des IgE spécifiques. En effet, 86 % (19/22) des patients asthmatiques éosinophiliques avaient des IgE spécifiques $\geq 0,35$ kUI/L tandis que seulement 45 % (19/42) des patients asthmatiques non éosinophiliques présentaient une sensibilisation allergique dans la biologie ($p < 0,001$). Parmi les patients allergiques, 43 % (19/44) étaient mono-sensibilisés sur base des TAC, tandis que 57 % (25/44) étaient poly-sensibilisés. La moyenne de l'éosinophilie était de 599/ mm^3 [160–810] pour le groupe mono-sensibilisé et de 498,8/ mm^3 [111,5–707] pour le groupe poly-sensibilisé ($p = 0,6$).

En redistribuant la population globale en deux autres groupes selon des TAC négatifs ou positifs ([Tableau 3](#)), nous observons un pourcentage d'éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ de 12 % dans le premier groupe alors qu'il était de 52 % dans le second groupe. Cette différence était significative ($p = 0,002$). Le taux d'éosinophilie sanguine était donc bien corrélé à la positivité des TAC. Par ailleurs, la positivité des IgE spécifiques était de seulement 8 % pour le

Tableau 1
Comparaison en fonction de l'éosinophilie sanguine.

	Population totale n = 70	Éosinophilie sanguine <400/mm ³ n = 44 (63 %)	Éosinophilie sanguine ≥400/mm ³ n = 26 (37 %)	Valeur de p
Âge, moyenne ± écart-type	10,1 ± 3,0	10,4 ± 3,2	9,6 ± 2,7	0,25
Sexe masculin, n (%)	41 (59 %)	25/44 (57 %)	16/26 (62 %)	0,89
Terme de naissance ^a , médiane [IQR]	40 [39,40]	40 [39,40]	40 [38–40]	0,94
Poids de naissance (kg) ^a , médiane [IQR]	3,19 [2,98–3,50]	3,29 [2,99–3,60]	3,11 [2,95–3,45]	0,23
Pathologie respiratoire néonatale ^a , n (%)	9 (13 %)	5/43 (12 %)	4/26 (15 %)	0,94
Allaitement maternel ^a , n (%)	48 (71 %)	32/44 (72 %)	16/26 (62 %)	0,48
Tabagisme prénatal ^a , n (%)	6 (9 %)	5/43 (12 %)	1/26 (4 %)	0,50
Fratricité, n (%)	57 (81 %)	37/44 (84 %)	20/26 (77 %)	0,67
Collectivité, n (%)	51 (73 %)	31/44 (70 %)	20/26 (77 %)	0,76
Tabagisme passif, n (%)	26 (37 %)	16/44 (36 %)	10/26 (38 %)	1,00
Asthme père ^a , n (%)	15 (22 %)	5/43 (12 %)	10/26 (38 %)	0,02
Asthme mère ^a , n (%)	9 (13 %)	3/43 (7 %)	6/26 (23 %)	0,12
Allergie père ^a , n (%)	26 (38 %)	14/43 (33 %)	12/26 (46 %)	0,38
Allergie mère ^a , n (%)	18 (26 %)	8/43 (19 %)	10/26 (38 %)	0,12
Toux sèche diurne, n (%)	44 (63 %)	25/44 (57 %)	19/26 (73 %)	0,27
Toux sèche nocturne, n (%)	30 (43 %)	15/44 (34 %)	15/26 (58 %)	0,09
Sifflements, n (%)	24 (34 %)	14/44 (32 %)	10/26 (38 %)	0,76
Essoufflement à l'effort, n (%)	35 (50 %)	26/44 (59 %)	9/26 (35 %)	0,08
Toux à l'effort, n (%)	21 (30 %)	13/44 (30 %)	8/26 (31 %)	1,00
Bronchites à répétition, n (%)	20 (29 %)	9/44 (20 %)	11/26 (42 %)	0,09
Rhinite, n (%)	32 (46 %)	16/44 (36 %)	16/26 (62 %)	0,07
Dermatite, n (%)	11 (16 %)	7/44 (16 %)	4/26 (15 %)	1,00
Allergie alimentaire, n (%)	6 (9 %)	2/44 (5 %)	4/26 (15 %)	0,26
Poids (kg), médiane [IQR]	32,6 [26,3–48]	35,5 [27–48]	30,2 [24,2–47,3]	0,19
Taille (cm), moyenne ± écart-type	140,1 ± 16	142,4 ± 15,5	136,3 ± 16,4	0,12
IMC, médiane [IQR]	17 [15–21,4]	17,4 [16,4–21,2]	16,2 [14,4–21,0]	0,10
VEMS ^b , moyenne ± écart-type	91,1 ± 13,9	91,8 ± 14,1	89,9 ± 13,9	0,59
VEMS/CVF ^b , moyenne ± écart-type	91,6 ± 10,0	92,8 ± 8,7	89,7 ± 11,8	0,21
DEM25–75 ^b , moyenne ± écart-type	97,2 ± 29,5	98,3 ± 27,8	95,5 ± 32,7	0,70
Obstruction, n (%)	15 (21 %)	7/44 (16 %)	8/26 (31 %)	0,25
FeNO (ppm), médiane [IQR]	15,5 [10,3–35,8]	13 [10–21,5]	30 [16,5–74]	0,002
FeNO ≥ 20 ppm (≥25 ppm ≥12 ans), n (%)	29 (41 %)	11/44 (25 %)	18/26 (69 %)	<0,001
TAC positifs, n (%)	44 (63 %)	21/44 (48 %)	23/26 (88 %)	0,002
Nombre TAC positifs, médiane [IQR]		0 [0–2]	1 [1–3]	0,014
Éosinophilie (nombre/mm ³), médiane [IQR]	252 [112,5–552,5]	140 [97,5–232,5]	670 [515–895]	<0,001
Présence d'IgE spécifiques ^c , n (%)	38 (59 %)	19/44 (45 %)	19/26 (86 %)	<0,001

^a Données manquantes pour un patient.^b Les valeurs sont exprimées en pourcentage de la VT.^c Données manquantes pour six patients.**Tableau 2**
Comparaison en fonction de la FeNO.

	Population totale n = 70	FeNO <20 ppm (<25 ppm ≥12ans) n = 41 (59 %)	FeNO ≥20 ppm (≥25 ppm ≥12ans) n = 29 (41 %)	Valeur de p
Âge, moyenne ± écart-type	10,1 ± 3,0	9,6 [8,1–12,0]	10,0 [7,7–11,4]	0,83
Sexe masculin, n (%)	41 (59 %)	23/41 (56 %)	18/29 (62 %)	0,80
Tabagisme passif, n (%)	26 (37 %)	18/41 (44 %)	8/29 (28 %)	0,25
Toux sèche diurne, n (%)	44 (63 %)	20/41 (49 %)	24/29 (83 %)	0,008
Toux sèche nocturne, n (%)	30 (43 %)	16/41 (39 %)	14/29 (48 %)	0,60
Sifflements, n (%)	24 (34 %)	11/41 (27 %)	13/29 (45 %)	0,19
Essoufflement à l'effort, n (%)	35 (50 %)	25/41 (61 %)	10/29 (34 %)	0,052
Toux à l'effort, n (%)	21 (30 %)	10/41 (24 %)	11/29 (38 %)	0,34
Bronchites à répétition, n (%)	20 (29 %)	10/41 (24 %)	10/29 (34 %)	0,51
Rhinite, n (%)	32 (46 %)	15/41 (38 %)	17/29 (59 %)	0,11
Dermatite, n (%)	11 (16 %)	5/41 (12 %)	6/29 (21 %)	0,53
Allergie alimentaire, n (%)	6 (9 %)	4/41 (10 %)	2/29 (7 %)	1,00
Poids (kg), médiane [IQR]	32,6 [26,3–48]	32,8 [27–48]	32,4 [26–50,5]	0,62
Taille (cm), moyenne ± écart-type	140,1 ± 16	141,6 ± 15,0	137,9 ± 17,4	0,35
IMC, médiane [IQR]	17 [15–21,4]	17,0 [15,1–21,6]	16,9 [14,8–21,1]	0,68
VEMS ^a , moyenne ± écart-type	91,1 ± 13,9	90,8 ± 13,3	91,5 ± 15,0	0,83
VEMS/CVF ^a , moyenne ± écart-type	91,6 ± 10,0	92,2 ± 9,0	90,8 ± 11,5	0,57
DEM25–75 ^a , moyenne ± écart-type	97,2 ± 29,5	95,3 ± 25,5	100,0 ± 34,8	0,52
Obstruction, n (%)	15 (21 %)	8/41 (20 %)	7/29 (24 %)	0,87
FeNO (ppm), médiane [IQR]	15,5 [10,3–35,8]	11 [9–14]	47 [31–77]	<0,001
TAC positifs, n (%)	44 (63 %)	16/41 (39 %)	28/29 (97 %)	<0,001
Nombre TAC positifs, médiane [IQR]		0 [0–1]	2 [1–3]	<0,001
Éosinophilie (nombre/mm ³), médiane [IQR]	252 [112,5–552,5]	160 [100–290]	530 [288–810]	<0,001
Éosinophilie ≥400/mm ³ , n (%)	26 (37 %)	8/41 (20 %)	18/29 (62 %)	<0,001
Présence d'IgE spécifiques ^b , n (%)	38 (59 %)	15/40 (38 %)	23/24 (96 %)	<0,001

^a Les valeurs sont exprimées en pourcentage de la VT.^b Données manquantes pour six patients.

Tableau 3
Comparaison en fonction des tests allergiques cutanés.

	Population totale n = 70	TAC négatifs n = 26 (37 %)	TAC positifs n = 44 (63 %)	Valeur de p
Âge, moyenne ± écart-type	10,1 ± 3,0	10,5 ± 3,3	9,9 ± 2,8	0,42
Sexe masculin, n (%)	41 (59 %)	25/44 (57 %)	16/26 (62 %)	0,17
Tabagisme passif, n (%)	26 (37 %)	13/26 (50 %)	13/44 (30 %)	0,15
Toux sèche diurne, n (%)	44 (63 %)	14/26 (54 %)	30/44 (68 %)	0,35
Toux sèche nocturne, n (%)	30 (43 %)	11/26 (42 %)	19/44 (43 %)	1,00
Sifflements, n (%)	24 (34 %)	4/26 (15 %)	20/44 (45 %)	0,02
Essoufflement à l'effort, n (%)	35 (50 %)	17/26 (65 %)	18/44 (41 %)	0,08
Toux à l'effort, n (%)	21 (30 %)	8/26 (31 %)	13/44 (30 %)	1,00
Bronchites à répétition, n (%)	20 (29 %)	4/26 (15 %)	16/44 (36 %)	0,11
Rhinite, n (%)	32 (46 %)	7/26 (27 %)	25/44 (56 %)	0,029
Dermatite, n (%)	11 (16 %)	2/26 (8 %)	9/44 (20 %)	0,28
Allergie alimentaire, n (%)	6 (9 %)	1/26 (4 %)	5/44 (11 %)	0,52
Poids (kg), médiane [IQR]	32,6 [26,3–48]	36,8 [28,4–48]	30,2 [25,8–45,7]	0,21
Taille (cm), moyenne ± écart-type	140,1 ± 16	143,6 ± 14,9	138,1 ± 16,5	0,17
IMC, médiane [IQR]	17 [15–21,4]	17,7 [16,4–21,1]	16,8 [14,8–21,2]	0,21
VEMS ^a , moyenne ± écart-type	91,1 ± 13,9	91,0 ± 15,4	91,1 ± 13,2	0,98
VEMS/CVF ^a , moyenne ± écart-type	91,6 ± 10,0	92,2 ± 9,8	91,3 ± 10,2	0,73
DEM25-75 ^a , moyenne ± écart-type	97,2 ± 29,5	94,4 ± 28,6	99,1 ± 30,3	0,49
Obstruction, n (%)	15 (21 %)	5/26 (19 %)	10/44 (23 %)	0,97
FeNO (ppm), médiane [IQR]	15,5 [10,3–35,8]	12 [9–14]	30 [12,8–48,8]	<0,001
FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm ≥ 12ans), n (%)	29 (41 %)	1/26 (4 %)	28/44 (64 %)	<0,001
Éosinophilie (nombre/mm ³), médiane [IQR]	252 [112,5–552,5]	150 [106,3–258,5]	405 [157,5–751]	0,004
Éosinophilie ≥ 400/mm ³ , n (%)	26 (37 %)	3/26 (12 %)	23/44 (52 %)	0,002
Présence d'IgE spécifiques ^b , n (%)	38 (59 %)	2/26 (8 %)	36/38 (95 %)	<0,001

^a Les valeurs sont exprimées en pourcentage de la VT.

^b Données manquantes pour six patients.

groupe TAC négatifs tandis qu'elle était de 95 % dans le groupe TAC positifs (en considérant l'absence de dosage d'IgE spécifiques chez 6 de ces patients). De même, dans le groupe des patients avec FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans), 97 % (28/29) des patients avaient des TAC positifs tandis que seulement 39 % (16/41) des patients avec FeNO < 20 ppm (< 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) étaient sensibilisés ($p < 0,001$). Le nombre de TAC positifs était également significativement plus élevé (2 [1–3] versus 0 [0–1]) lorsque la FeNO était ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans).

3.6. Éosinophilie sanguine et clinique

En comparant les deux groupes éosinophilie sanguine < 400/mm³ et ≥ 400/mm³, il n'y avait pas de différence significative entre les différentes présentations cliniques (toux sèche diurne, toux sèche nocturne, sifflements, essoufflement à l'effort, toux à l'effort, bronchites à répétition) et l'élévation de l'éosinophilie. Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant les comorbidités ORL, cutanées et alimentaires, puisque 16 patients de chaque groupe présentaient des symptômes ORL, 7 patients du groupe asthmatique non éosinophilique versus 4 patients du groupe asthmatique éosinophilique présentaient une dermatite et 2 patients du premier groupe versus 4 patients du second groupe avaient une allergie alimentaire associée. Cependant, en comparant le groupe des patients avec TAC positifs et le groupe des patients avec TAC négatifs, nous remarquons que les sifflements étaient significativement plus importants ($p = 0,02$) dans le premier groupe (45 % des patients, soit 20/44) par rapport au second groupe (15 % des patients, soit 4/26). Dans le groupe des patients avec une FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans), une toux sèche diurne était significativement plus souvent retrouvée par rapport au groupe de patients avec une FeNO < 20 ppm (< 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) ($p = 0,008$). Concernant les comorbidités, 56 % (25/44) des patients avec TAC positifs se plaignaient de symptômes ORL, tandis que seulement 27 % (7/26) des patients avec TAC négatifs

avaient des plaintes ORL, ce qui était statistiquement significatif ($p = 0,03$).

3.7. Éosinophilie sanguine et EFR

Nous avons également comparé les EFR à une éosinophilie ≥ 400/mm³. Huit patients (31 %) dans le groupe asthmatique éosinophilique présentaient un trouble ventilatoire obstructif et 7 patients (16 %) dans le groupe asthmatique non éosinophilique, ce qui n'était pas significatif. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les 2 groupes concernant les valeurs de VEMS, VEMS/CVF, DEM25-75.

3.8. Éosinophilie sanguine et combinaison FeNO-TAC

Enfin nous avons comparé l'éosinophilie et la combinaison FeNO-TAC. Dans le groupe éosinophilie ≥ 400/mm³, 69 % (18/26) des patients avaient une sensibilisation à au moins un allergène aux TAC associée à une FeNO ≥ 20 ppm (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans), alors que dans le groupe éosinophilie < 400/mm³, 50 % (22/44) avaient des TAC négatifs associés à une FeNO < 20 ppm (< 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans). Il y avait donc une certaine discordance entre les tests lors de l'association de plusieurs marqueurs (Fig. 2).

4. Discussion

Il s'agissait donc d'une étude rétrospective portant sur 70 patients, réalisée dans le but d'établir la prévalence de l'asthme éosinophilique lors d'une première consultation de pneumo-allergologie pédiatrique. Quarante-quatre patients (63 %) présentaient une éosinophilie sanguine < 400/mm³ et 26 patients (37 %) une éosinophilie sanguine ≥ 400/mm³. Par ailleurs, 29 patients (41 %) présentaient une valeur de FeNO ≥ 20 ppm chez l'enfant < 12 ans (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans). Quarante-quatre patients (63 %) présentaient une sensibilisation à au moins un allergène aux TAC.

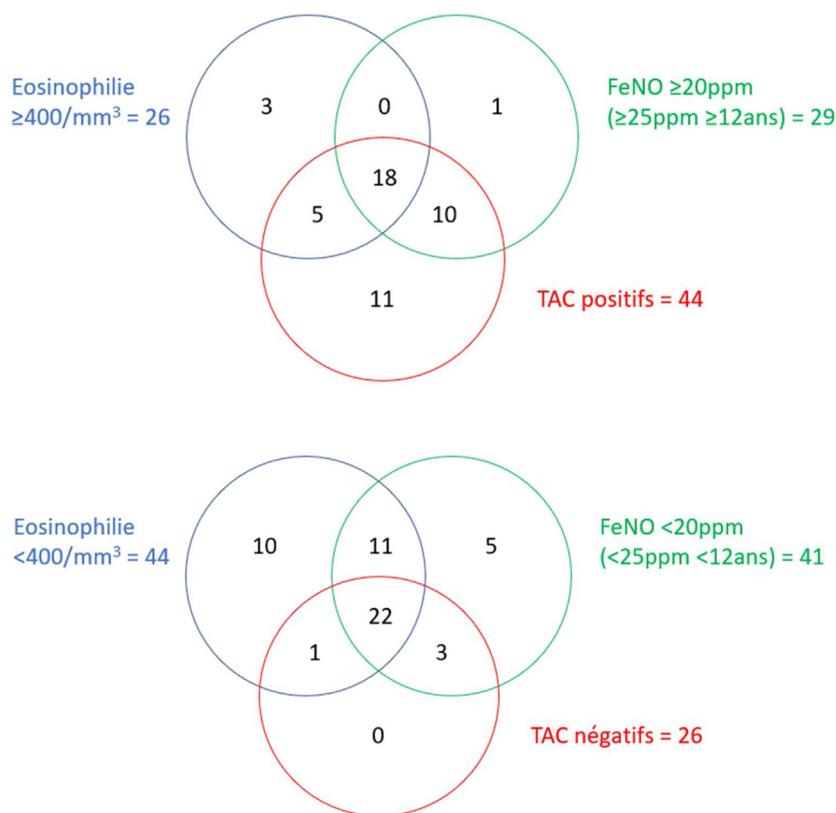


Fig. 2. Répartition des patients selon l'éosinophilie, la FeNO et les TAC.

Il est essentiel de pouvoir dépister et évaluer de façon précoce les enfants asthmatiques afin d'instaurer un traitement adapté permettant de limiter le remodelage des voies aériennes [7]. Le phénotypage inflammatoire des patients asthmatiques est important pour l'optimisation du traitement. Il existe quatre phénotypes inflammatoires d'asthme basés sur le nombre de cellules dans les voies respiratoires : éosinophilique, neutrophilique, granulocytaire mixte et paucigranulocytaire. Le phénotype d'asthme éosinophilique est associé à la sévérité de la maladie, y compris chez les enfants [12–14].

Les éosinophiles sont des cellules circulantes impliquées dans la physiopathologie de l'asthme allergique [8]. Ils sont recrutés dans le poumon par la cascade inflammatoire médiée par les cytokines (telles qu'IL-4, IL-5 et IL-13) produites par les lymphocytes T helper de type 2 (Th2). Dans notre étude, nous avons fixé le seuil du nombre d'éosinophiles sanguins à 400/mm³. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la définition de l'asthme éosinophilique, Aleman et al. [6] estiment raisonnable d'envisager la présence de >3 % d'éosinophiles dans les expectorations et/ou un nombre absolu de > 400 éosinophiles/mm³ dans le sang à plus d'une occasion, en particulier lors des exacerbations. Fowler et al. [15] ont quant à eux montré que l'utilisation d'un seuil de 450 éosinophiles/mm³ pouvait prédire l'éosinophilie des voies aériennes chez les patients souffrant d'asthme sévère. Une autre étude récente analysant les données de 248 enfants d'âge préscolaire et de 154 enfants d'âge scolaire souffrant d'asthme modéré et sévère [16] a montré, en analyse multivariée, qu'un nombre d'éosinophiles sanguins au-dessus d'un seuil de 322 et 600 cellules/ μ L pour les groupes préscolaire et scolaire respectivement, était associé à des IgE totales élevées (OR = 5,33 ; $p < 0,01$), ≥ 2 hospitalisations pour crises d'asthme (OR = 4,96 ; $p = 0,03$), et des antécédents maternels d'asthme (OR = 4,91 ; $p = 0,01$) chez les enfants d'âge préscolaire ; et avec les IgE spécifiques des toxines staphylococciques (OR = 2,75 ; $p = 0,03$) chez les enfants d'âge scolaire.

Selon Zeiger et al. [17], l'éosinophilie sanguine $\geq 300/\text{mm}^3$ était corrélée au contrôle de l'asthme chez les enfants avec un risque majoré d'exacerbations. Cependant, toutes les études ne sont pas du même avis. Selon Ullman et al. [18], l'éosinophilie sanguine reflétait rarement l'intensité de l'inflammation bronchique et donc le contrôle de l'asthme.

Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont le traitement le plus efficace pour la grande majorité des enfants atteints d'asthme éosinophilique. Une éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$ semble être corrélée à une meilleure réponse à la corticothérapie [19]. Dans une revue de la littérature, Sánchez-García et al. [20] ont rapporté que l'éosinophilie sanguine était utile pour prédire le développement de l'asthme, suivre la réponse aux CSI et dépister un risque plus élevé de maladie sévère dans la population pédiatrique. Cependant, dans une étude menée chez les enfants [12], Guiddir et al. ont décrit un « phénotype d'asthme éosinophilique réfractaire aux stéroïdes » défini comme un asthme non contrôlé malgré une forte dose de CSI. L'éosinophilie sanguine est également un excellent biomarqueur prédisant la réponse aux biothérapies de type anticorps monoclonal anti-Th2 [21–23]. En revanche, peu d'études se sont intéressées à la prévalence de l'asthme éosinophilique lors d'un phénotype clinique léger à modéré. Dans notre étude, 37 % des patients présentaient un asthme avec une éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$.

Selon les recommandations de l'ATS éditées en 2011 [10], la FeNO est un marqueur d'inflammation Th2 au niveau des voies aériennes inférieures. Concernant l'association entre éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$ et FeNO ≥ 20 ppm chez l'enfant < 12 ans (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans), Perrin et al. [7] ont démontré qu'une éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ était corrélée de façon significative à une valeur de FeNO élevée ($p < 0,001$), avec une relation d'autant plus importante qu'il existait une atopie sous-jacente. En effet, 96,4 % des enfants non atopiques avaient une valeur de FeNO normale contre seulement 65,3 % des enfants atopiques ($p = 0,001$). Ces résultats sont en accord avec notre étude où l'éosinophilie sanguine

était significativement plus élevée dans le groupe des patients avec une FeNO ≥ 20 ppm chez l'enfant < 12 ans (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans) ($p < 0,001$). La médiane d'éosinophilie était de $530/\text{mm}^3$ [288–810] chez les patients asthmatiques avec FeNO ≥ 20 ppm chez l'enfant < 12 ans (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans), tandis que la médiane d'éosinophilie était de $160/\text{mm}^3$ [100–290] chez les patients asthmatiques avec FeNO < 20 ppm chez l'enfant < 12 ans (< 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans).

Concernant l'association éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$ et présence d'une atopie, selon Perrin et al. [7], l'éosinophilie sanguine était plus élevée chez les patients atopiques (médiane à $470,0/\text{mm}^3$ [238,0–704,0]) que chez les patients non atopiques (médiane à $225,5/\text{mm}^3$ [136,5–499,5]) avec une valeur de $p = 0,01$. Labbé et al. [24] ont également démontré qu'il existait une forte corrélation entre la notion d'atopie et l'éosinophilie > 500 giga/L (34,8 % de patients allergiques parmi ceux avec une éosinophilie < 500 giga/L versus 76,5 % avec une éosinophilie > 500 giga/L, $p < 0,001$) et une corrélation entre l'éosinophilie et le taux d'IgE sériques totales ($p < 0,001$). Dans notre étude, les patients avec une éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ présentaient une sensibilisation allergique aux TAC dans 88 % des cas, tandis que seulement 48 % des patients ayant une éosinophilie $< 400/\text{mm}^3$ avaient des TAC positifs ($p = 0,002$). L'éosinophilie sanguine était significativement plus élevée dans le groupe atopique ($p = 0,004$). La médiane d'éosinophilie était de $405/\text{mm}^3$ [157,5–751] chez les patients asthmatiques allergiques, tandis que la médiane d'éosinophilie était de $150/\text{mm}^3$ [106,3–258,5] chez les patients asthmatiques non atopiques.

Dans notre étude, nous n'avons pas remarqué d'obstruction bronchique plus importante ni de modifications des paramètres fonctionnels lors d'une éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$. Ces résultats sont discordants avec l'étude de Perrin et al. [7] où l'éosinophilie était également corrélée de façon significative avec l'obstruction (médiane à $810,0/\text{mm}^3$ [741,0–854,0] dans le groupe avec obstruction versus $430,0/\text{mm}^3$ [233,0–662,0] dans le groupe sans obstruction, $p < 0,001$), le DEP, le DEM 50, le DEM 75 et le DEM 25/75, dans le sous-groupe des patients atopiques. Nos observations sont cependant concordantes à celles retrouvées dans l'étude de Labbé et al. [24] où l'éosinophilie n'était pas corrélée à la gravité de l'asthme, au VEMS ou au DEM 25/75. Ces auteurs concluaient que le profil d'asthme éosinophilique n'était pas différent en termes de gravité lors du premier bilan mais suggérait un phénotype allergique.

Une limite de notre étude était un nombre de patients inclus relativement faible. En effet, lors d'une première visite en consultation de pneumo-allergologie pédiatrique, le patient bénéficie souvent d'un traitement par corticostéroïdes inhalés ou anti-leucotriènes, ce qui explique un nombre important de patients exclus. De plus, dans notre étude, nous n'avons réalisé qu'un seul dosage du nombre d'éosinophiles dans le sang, alors que certains auteurs proposent d'évaluer l'éosinophilie sanguine à au moins 2 reprises. Enfin, la sévérité des symptômes cliniques n'a pas été objectivée au moyen d'un score de contrôle de l'asthme.

5. Conclusion

L'objectif de notre étude était d'estimer la prévalence de l'asthme éosinophilique dans la population asthmatique pédiatrique lors du diagnostic d'asthme léger à modéré. L'inflammation de type Th2 peut s'évaluer selon 3 facteurs liés entre eux, sans pour autant avoir la même valeur : l'éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$, la positivité des TAC et l'augmentation de la FeNO. Dans notre étude, la prévalence de l'asthme éosinophilique était de 37 %. L'éosinophilie sanguine était significativement augmentée lors d'un asthme sur terrain atopique et lorsque la FeNO était ≥ 20 ppm chez l'enfant < 12 ans (≥ 25 ppm chez l'enfant de ≥ 12 ans). Cependant, des études

à plus large échelle sont nécessaires pour répondre de manière formelle à la question de la prévalence de l'asthme éosinophilique dans la population pédiatrique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):758–66.
- [2] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2021. Available from: www.ginasthma.org.
- [3] Thimmesch M, Bodart E. Peut-on prédire la positivité des tests allergiques cutanés en cas d'augmentation de la fraction exhalée du monoxyde d'azote chez l'enfant suspect d'asthme? *Rev Fr Allergol* 2016;56:349–56.
- [4] Just J, Saint Pierre P, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Lambert-Guillemot N, Guiddir T, et al. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:300–5.
- [5] Just J, Bourgoïn-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848–55.
- [6] Aleman F, Lim HF, Nair P. Eosinophilic endotype of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:559–68.
- [7] Perrin C, Fauquert JL, Héraud MC, Labbe G, Pereira B, Tridon A, et al. Évaluation de l'enfant asthmatique: corrélation entre les marqueurs cliniques, fonctionnels et biologiques du contrôle de l'asthme. *Rev Fr Allergol* 2015;55:48–56.
- [8] Amat F, Bourgoïn-Heck M, Lambert N, Just J. Biomarqueurs associés au contrôle de l'asthme allergique de l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2017;57:97–102.
- [9] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95 year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
- [10] Dweik RA, Boggs P, Erzurum SC, Irvin C, Leigh M, Lundberg J, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical application. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- [11] de Blic J. Asthme in: de Blic J, Delacourt C, *Pneumologie pédiatrique*, 2ème édition. Paris: Lavoisier; 2018. p. 147–60.
- [12] Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, Lambert N, Laoudi Y, Couderc R, et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid-refractory asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(5):1351–61, e2.
- [13] Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012;40:55–60.
- [14] Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006;91:405–9.
- [15] Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):822–4, e2.
- [16] Just J, Saf S, Guiddir T, Cotel N, Amat F, Lambert N, et al. Determinants of blood eosinophilia in moderate and severe asthmatic patients during childhood: Evidence from the severe asthma molecular phenotype (SAMP) cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(6):1217–25.
- [17] Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, et al. The association of blood eosinophil counts to future asthma exacerbations in children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:283–7.
- [18] 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* 2013;68:402–6.
- [19] Brightling CE, Green RH, Pavord ID. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma. *Treat Respir Med* 2005;4(5):309–16.
- [20] Sánchez-García S, Habernau Mena A, Quirce S. Biomarkers in inflammatory pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Respir Clin J* 2017;4(1):1356160.
- [21] Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Blecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4(7):549–56.
- [22] Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2018;143:190–200e20.
- [23] Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
- [24] Labbé G, Egron C, Labbé A, Pereira B, Mulliez A. Quelle signification d'une hyperéosinophilie sanguine (plus de 500 giga/L) retrouvée lors du bilan initial d'asthme de l'enfant? *Rev Fr Allergol* 2019;59(6):447–53.