



HAL
open science

Mécanismes immunologiques impliqués dans l'hétérogénéité de l'asthme et des autres maladies atopiques à l'âge pédiatrique

Stephanie Lejeune Gaudet, Philippe Gosset

► To cite this version:

Stephanie Lejeune Gaudet, Philippe Gosset. Mécanismes immunologiques impliqués dans l'hétérogénéité de l'asthme et des autres maladies atopiques à l'âge pédiatrique. *Pédiatrie*. Université de Lille, 2024. <tel-05570627>

HAL Id: tel-05570627

<https://lilloa.hal.science/tel-05570627v1>

Submitted on 27 Mar 2026

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.



Copyright - All rights reserved



*Université de Lille
Ecole doctorale Biologie Santé de Lille*

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Collège National des Pédiatres Universitaires

Présentée et soutenue publiquement

le 19 Septembre 2024

par :

Stéphanie LEJEUNE GAUDET

Docteure en Médecine, DES de Pédiatrie
Docteure en Sciences de la vie et de la Santé

Mécanismes immunologiques impliqués dans l'hétérogénéité de l'asthme et des autres maladies atopiques à l'âge pédiatrique

JURY

Président :

Pr. Jacques BROUARD, PUPH Emerite (CNU Pédiatrie), Univ. Caen, CHU Caen

Rapporteurs :

Dr. Karine ADEL-PATIENT, DR, Univ Paris Cité, CEA-INRA SPI

Pr. Jean-Christophe DUBUS, PUPH (CNU Pédiatrie), Univ. Marseille, APHM

Pr. François DUBOS, PUPH (CNU Pédiatrie), Univ. Lille, CHU Lille, METRICS

Rapporteur interne :

Pr Gilles LEMESLE, PUPH (CNU Cardiologie), Univ. Lille, CHU Lille, INSERM 1011

Examineur :

Pr. Cécile CHENIVESSE, PUPH (CNU Pneumologie), Univ. Lille, CHU Lille, CIIL

Garant :

Dr. Philippe GOSSET, CR, Univ. Lille, CIIL

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements particuliers aux membres du jury pour m'avoir fait l'honneur de lire ce mémoire et participer à mon HDR : la Dr Karine Adel-Patient, la Pr Cécile Chenivresse, le Pr Emérite Jacques Brouard, Le Pr François Dubos, le Pr Jean-Christophe Dubus.

J'adresse également toute ma reconnaissance au Dr Philippe Gosset, garant de ce travail. Mon aventure au laboratoire a commencé il y a 10 ans et mon travail de recherche s'est enrichi de vos conseils et de nos discussions. Je remercie aussi vivement le Dr Muriel Pichavant pour son aide et son encadrement au laboratoire toujours précieux, et son amitié depuis toutes ces années. Je remercie enfin mon mentor à l'hôpital, le Pr Antoine Deschildre pour son soutien indéfectible depuis de nombreuses années. C'est grâce aux travaux que vous avez initié et mené dans le service, en lien avec le laboratoire, « from bench to bedside », que j'ai pu poursuivre cette recherche et soutenir mon HDR aujourd'hui, merci.

Je remercie tous mes collègues au laboratoire, chercheurs, ingénieurs et techniciens, pour leur travail d'une grande qualité. Leur présence au laboratoire au quotidien est indispensable pour mener à bien ces projets fondamentaux et translationnels.

I would like to thank Prof. Kari Nadeau, Dr Sharon Chinthrajah and the team at the Sean Parker Center at Stanford University for their warm welcome during the 2019-2020 year in the United States. Four years later, I still deeply appreciate our collaboration and this year will forever be special to me.

Je tiens à remercier toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Pneumologie et Allergologie Pédiatrique, en particulier mes collègues PH Caroline, Camille, et Marie, pour leur solidarité depuis de nombreuses années et leur implication dans l'activité clinique, qui m'ont permis de mener à bien mes activités de recherche et d'enseignement. Je remercie aussi mes collègues médecins hospitaliers, en particulier pédiatres et pneumologues, pour nos échanges quotidiens qui améliorent ma pratique et mes questionnements en recherche.

Je remercie l'équipe universitaire du département de Pédiatrie, pour m'avoir aidée et soutenue dans mon parcours et avoir permis une représentation universitaire en Pneumologie et Allergologie Pédiatrique à Lille.

Je remercie mes parents, beaux-parents, tous les membres de ma famille, et mes amis pour leur soutien au cours des 20 années de ce parcours universitaire.

Enfin, je remercie mes essentiels : mon époux Alexandre pour son soutien indéfectible, et nos plus belles réussites, Louise et Rose, qui me donnent chaque jour le bonheur d'être leur maman.

TABLE DES MATIERES

I. CURRICULUM VITAE	4
II. TITRES ET TRAVAUX	9
1. Score SIGAPS.....	9
2. Principales publications acquises depuis la thèse d'Université	9
3. Liste des autres publications	10
4. Chapitres d'ouvrages internationaux.....	12
25. Rayonnement national et international.....	13
III. ABREVIATIONS	14
IV- INTRODUCTION	16
V- SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE RECHERCHE	21
1/ Rôle de la réponse immunitaire aux virus, en particulier de l'épithélium respiratoire, dans l'asthme du jeune enfant	21
11/ Phénotypes, endotypes et sévérité de l'asthme à l'âge préscolaire	21
12/ Impact des virus dans le développement de l'asthme : l'œuf ou la poule ?	23
13/ Réponse anti-virale au moment de la crise d'asthme : apport des cohortes translationnelles VIRASTHMA	26
14/ Apports de travaux de recherche fondamentale menés au laboratoire	29
15/ Rôle des interactions hôte-microbiote au sein des muqueuses	31
16/ Impact de l'environnement intérieur et extérieur sur l'atopie.....	33
2/ Rôle de l'atopie dans la sévérité et la précocité de l'asthme pédiatrique	35
21/ Comorbidités atopiques et sévérité de l'asthme chez l'enfant : Données de la cohorte française CobraPed.....	35
22/ Profils de sensibilisation associés à l'asthme sévère.....	36
23/ Liens entre asthme et anaphylaxie	37
24/ Apport des approches de biologie systémique de type OMIQUES	38
3/ Implication de certaines cibles thérapeutiques, dont l'IL-22, dans le remodelage et les trajectoires de l'asthme sévère au cours de l'enfance	41
31/ Histoire naturelle de l'asthme	41
32/ Le remodelage intervient précocément	43
33/ Rôle de l'inflammation Th17	45
VI- CONCEPTION ET DIRECTION DES ACTIVITES DE RECHERCHE.....	48
VII - PROJETS DE RECHERCHE	53
1/ Recherche translationnelle portant sur la réponse immunitaire aux virus, en particulier de l'épithélium respiratoire, et son rôle dans l'asthme du jeune enfant..	53
11/ Etude des profils inflammatoires, ou endotypes associés à l'asthme de l'enfant	53
12/ Recherche centrée sur le compartiment local et le rôle de l'épithélium respiratoire	55

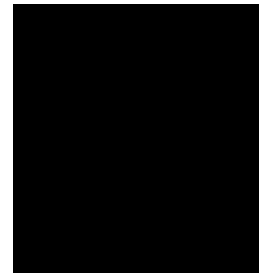
13/ Poursuite du travail collaboratif avec l'équipe de virologie, avec un focus sur l'impact des rhinovirus de type C	57
2/ Rôle de l'atopie et de l'environnement dans la sévérité et la précocité de l'asthme pédiatrique.....	58
21/ Recherche clinique visant à une meilleure connaissance du paysage de l'anaphylaxie sévère pédiatrique en France	58
22/ Exposition aux polluants et interactions avec le terrain atopique	58
3/ Recherche fondamentale et translationnelle portant sur l'implication de certaines cibles thérapeutiques, dont l'IL-22, dans le remodelage et les trajectoires de l'asthme sévère au cours de l'enfance.	60
31/ Analyses des trajectoires cliniques et fonctionnelles d'évolution des enfants inclus dans les cohortes COBRAPed et VIRASTHMA 2.....	60
32/ Etude du remodelage et de l'implication de l'IL-22	60
VII- CONCLUSION	63
VIII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64

I. CURRICULUM VITAE

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS

Stéphanie LEJEUNE, Nom Marital : GAUDET

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



Email : stephanie.lejeune@chu-lille.fr ; stephanie.lejeune@univ-lille.fr

N° RPPS : 10100701795

N° ORCID : 0000-0001-7009-2113

SCORE SIGAPS (10/07/2024) : 631 points

SCORE SIAPS sur les 5 dernières années : 956 points

ADRESSES PROFESSIONNELLES

Unité de Pneumologie et Allergologie
pédiatriques
Clinique de Pédiatrie, Pôle Enfant
Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille
Avenue Eugène Avinée,
59120 Lille
Téléphone : 03.20.44.50.72

Univ. Lille, INSERM U1019, CNRS UMR 9017,
CHU Lille
Centre d'infection et d'immunité de Lille (CIIL)
Institut Pasteur de Lille
1 rue du Professeur Calmette,
59019 Lille cedex
Téléphone : 03.20.87.79.65

FONCTION ACTUELLE

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

TITRES ET DIPLOMES

2004-2010 : Premier et Deuxième Cycle des Etudes Médicales - Université de Nantes

2010 : Reçue 492^e / 6967 aux Epreuves Nationales Classantes

2010 : Master 1 Biologie Santé (Génétique et Biologie de la reproduction) - Université de Nantes

2012-2013 : DIU d'épidémiologie clinique en Pédiatrie - Université Paris Descartes

2014 : Thèse d'exercice en médecine - Université de Lille

2014 : DES de Pédiatrie - Université de Lille

2015 : Master 2 Recherche Biologie Santé (Immunologie) - Université de Lille

2016 : DIU de Pneumologie Pédiatrique - Université Claude Bernard Lyon 1

2018 : DESC d'Immunologie et allergologie clinique (Allergologie) - Université de Lille

2021 : Thèse d'Université - Université de Lille

Titre : Biomarqueurs endotypiques et réponses immunitaires aux infections respiratoires au cours d'une exacerbation sévère chez l'enfant asthmatique.

2023 : DU de Pédagogie Universitaire - Université de Lille

LABELLISATION DE LA RECHERCHE : UNITE D'APPARTENANCE

Univ. Lille, INSERM U1019, CNRS UMR 9017, CHU Lille

Centre d'infection et d'immunité de Lille – CIIL - Institut Pasteur de Lille

Equipe « Opportunist infection immunity environment and lung diseases » (Directeur : Philippe Gosset)

THEME DE RECHERCHE

Etude de mécanismes impliqués dans l'hétérogénéité de l'asthme et des autres maladies atopiques à l'âge pédiatrique, constituant des cibles pour de nouvelles approches thérapeutiques :

- 1/ Recherche translationnelle portant sur le rôle de la réponse immunitaire aux virus, en particulier de l'épithélium respiratoire, dans l'asthme du jeune enfant
- 2/ Recherche clinique et translationnelle portant sur le rôle de l'atopie dans la sévérité et la précocité de l'asthme pédiatrique
- 3/ Recherche fondamentale et translationnelle portant sur l'implication de certaines cibles thérapeutiques, dont l'IL-22, dans le remodelage et les trajectoires de l'asthme sévère

ACTIVITES DE RECHERCHE

- Depuis 2008 : **Co-investigateur** : Virasthma 1 : réponses immunitaires innées chez l'enfant d'âge scolaire avec asthme allergique, hospitalisé pour exacerbation : **4 articles publiés**. IP : Dr Antoine Deschildre - Promoteur : CHU Lille
- Depuis 2012 : **Co-investigateur** : Suivi de cohorte clinico-biologique sur l'asthme sévère de l'enfant COBRAPed : **2 articles publiés**. IP : Pr Jacques de Blic puis Dr Guillaume Lezmi - N° ID-RCB : 2012-A00539-34 – NCT : 02114034 - Promoteur : AP-HP
- Depuis 2014 : **Co-investigateur et coordinateur** : Virasthma 2 : Comparaison des profils inflammatoires et immuns selon le type d'asthme du jeune enfant (< 5 ans), au moment d'une exacerbation sévère. Etude ancillaire « Virasthma 2 Adolescents » : Suivi prospectif jusqu'à l'âge de 17 ans des enfants inclus dans la cohorte VIRASTHMA 2 : **2 articles publiés, 2 articles soumis (1^{ère} révision), 2 articles en rédaction**. IP : Dr Antoine Deschildre - N° ID-RCB : 2014-A01687-40 – NCT : 03960359 - Promoteur : CHU Lille
- Depuis 2021 : **Investigateur principal** : Virasthma COVID G4 : Etude des conséquences de la pandémie COVID-19 sur le contrôle et l'exacerbation d'asthme chez l'enfant dans les régions Hauts-de-France et Normandie : **1 article en préparation**. N° ID-RCB : 2020-A01687-85 – NCT : 04821908 - Promoteur : CHU Lille
- Depuis 2017 : Registre de recueil national des enfants opérés à la naissance d'une atrésie de l'œsophage (Pr F Gottrand) : Implication dans le recueil et l'analyse des données relatives à l'évolution respiratoire : **1 article publié, 1 article en préparation**
- Depuis 2019 : Collaboration avec le « Center for Allergy and Asthma Research, Stanford, travaux portant sur la compréhension et la découverte de biomarqueurs des maladies allergiques : projet « multi-omics » initié dans le cadre d'un projet collaboratif incluant les échantillons des cohortes Virasthma 1 et 2 et projet « proteome » : **3 articles publiés**
- Depuis 2017 : Participation aux travaux de recherche clinique de l'équipe portant sur l'anaphylaxie sévère, en particulier d'origine alimentaire : **11 articles publiés**
- Membre de la FHU régionale « Respire » : « Environnement, agents infectieux, hôtes et thérapeutique » - Coordination par Pr Claire Andrejak (CHU Amiens) (depuis 2021)

PRIX ET BOURSES DE RECHERCHE

- 2018-2019 :** Bourse I-Site « MD-PhD » (1^{ère} année)
2019-2020 : Bourse I-Site « MD-PhD » (2^{ème} année)
Bourse « Fulbright – doctorants Hauts-de-France »
Bourse de mobilité de la Fondation du Souffle
Bourse de mobilité de la Société Pédiatrique de pneumologie et allergologie
Bourse de mobilité de l'association *Anaforcal* (FMC en allergologie)

MOBILITE

2019-2020 : “Visiting Student Researcher” au Sean N Parker Center for Allergy and Asthma Research, Stanford University, CA (USA) - Pr Kari Nadeau et Dr Sharon Chinthrajah

Projet de recherche au cours de la mobilité : « Analysis of blood metabolomics and transcriptomics profiles in a population of allergic and non-allergic preschool wheezers, included during a severe exacerbation and followed-up until the age of 17 ».

ACTIVITES DE FORMATION ET ENSEIGNEMENTS

- **Score SIAPS sur les 5 dernières années : 956 points**
- **Actuelle Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier**
- **Charge d’enseignement :**
2013-2015 : Conférencière de Pédiatrie en MED6 (Hippofac) - Université de Lille : 36h
2015-2018 : Chef de clinique des universités – assistant des hôpitaux - Université de Lille
Enseignements intégrés au stage de Pédiatrie (MED4-MED6), Enseignements dirigés de Pédiatrie (MED5), Séances au centre Présage (MED3), Enseignement dans le cadre du DES de Pédiatrie.
2018-2021 : Thèse d’université et PH contractuel
Enseignements dirigés de Pédiatrie (MED5) ; Enseignement du certificat optionnel d’allergologie (MED5) ; Séance au centre Présage (MED6) ; Enseignement dans le cadre du DES de Pédiatrie ; Enseignement de Master 2 – Parcours Microbiome – Université d’Amiens, et Immunité des Muqueuses – Université de Lille
2021-actuel : Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier I
Enseignements de Pédiatrie (MED3, MED4, MED5, MED6) ; enseignement dans le cadre du DES de Pédiatrie ; enseignement de Master 2 (Parcours Microbiome / Université d’Amiens, Immunité des Muqueuses / Université de Lille) ; Enseignement au DIU de pneumologie pédiatrique (1^{ère} et 2^{ème} année)
- **Formation pédagogique : Titulaire du de Pédagogie universitaire (Univ. Lille, 2023)**
- **Activités pédagogiques et services rendus**
2015-2018 : Chef de clinique des universités – assistant des hôpitaux – Univ. Lille
Rédaction de sujets d’examen de fin d’année de Pédiatrie et Certificat Optionnel d’Allergologie
2017-2019 : Membre du bureau des examens du certificat de compétences cliniques – Univ. Lille
2020-2023 : Membre du bureau des examens de MED6 – Univ. Lille
2021-en cours : Membre du groupe de travail « Stages » pour l’application de la réforme du 2^{ème} cycle des études médicales – Univ. Lille
2022-en cours : Membre du groupe de travail « Compétences » pour l’application de la réforme du 2^{ème} cycle des études médicales – Univ. Lille
2024-en cours : Co-Responsable pédagogique du DU de Pneumologie et recherche translationnelle – Univ. Lille

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

- **Score SIGAPS actualisé au 10/07/2024 : 631 points, 38 publications, index H : 11**
- **Synthèse des 38 principales publications :**
 - Rang A (n=16), rang B (n=7), rang C (n=9), rang D (n=2), rang E (n=2), non classée (n=1)
 - 1^{ère} auteure (n=11) ; 2^{ème} auteure (n=8) ; 3^{ème} auteure (n=7) ; avant-dernière auteure (n=4) ; dernière auteure (n=2)

- **Synthèse des 16 principales publications acquises depuis la thèse d'université :**
 - Rang A (n=9), rang B (n=1), rang C (n=3), rang D (n=1), rang E (n=2)
 - 1^{ère} auteure (n=5) ; 2^{ème} auteure (n=3) ; 3^{ème} auteure (n=2) ; avant-dernière auteure (n=3) ; dernière auteure (n=1)
- **Liste des 5 principales publications attestant des travaux de recherche :**

Lejeune S, Deschildre A, Morel C, Beghin L, Drumez E, Pichavant M, Gosset P, Engelmann I, et al. Immunological response associated with rhinovirus viremia during exacerbations in preschool wheezers. Accepted for publication. Am J Respir Crit Care Med. 2024. **1^{ère} auteure, IF=19,3 (rang A)**

Lejeune S, Bouazza N, Nicaise PR, Jolaine V, Roditis L, Marguet C, Amat F, Berger P, Fayon M, Dubus JC, Valois S, Reix P, Pellan M, Brouard J, Chiron R, Giovannini-Chami L, de Blic J, Deschildre A, Lezmi G; COBRAPed Study Group. COBRAPed cohort: Do sensitization patterns differentiate children with severe asthma from those with a milder disease? Pediatr Allergy Immunol. 2024 Mar;35(3):e14112. doi: 10.1111/pai.14112. PMID: 38520021. **1^{ère} auteure, IF=4,4 (rang A)**

Lejeune S, Kaushik A, Parsons ES, Chinthrajah S, Snyder M, Desai M, Manohar M, Prunicki M, Contrepois K, Gosset P, Deschildre A, Nadeau KC. Untargeted metabolomic profiling in children identifies novel pathways in asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol 2024 Feb;153(2):418-434. doi:10.1016/j.jaci.2023.09.040. PMID: 38344970. **1^{ère} auteure, IF = 14,2 (rang A)**.

Parsons ES, Liu F, Kaushik A, Lee A, Schuetz J, Dunham D, Seastedt H, Ogulur I, Heider A, Tan G, Shah A, Cao S, Smith E, Kost L, Acharya S, Prunicki M, Rothenberg M, Sindher S, Leib R, Akdis CA, Nadeau K, **Lejeune S**. Detection of gut and mucosal peptides through TOMAHAQ in healthy individuals. Allergy. 2023 Jul;78(7):2052-2055. doi: 10.1111/all.15698. PMID: 36872560. **Dernière auteure, IF= 12,4 (rang A)**

Lejeune S, Pichavant M, Engelmann I, Béghin L, Drumez E, Le Rouzic O, Dessein R, Rogeau S, Beke T, Kervoaze G, Delvart C, Ducoin H, Pouessel G, Le Mée A, Boileau S, Roussel J, Bonnel C, Mordacq C, Thumerelle C, Gosset P, Deschildre A. Severe preschool asthmatics have altered cytokine and anti-viral responses during exacerbation. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Aug;31(6):651-661. doi: 10.1111/pai.13268 PMID: 32352598. **1^{ère} auteure, IF=6,38 (rang A)**

LISTE DES FINANCEMENTS OBTENUS

- **VIRASTHMA COVID G4 :**

Etude des conséquences de la pandémie COVID-19 sur le contrôle et l'exacerbation d'asthme chez l'enfant dans les régions Hauts-de-France et Normandie (2021) - Investigateur principal

N° ID-RCB : 2020-A01687-85 – NCT : 04821908 - Promoteur : CHU Lille

Financements obtenus : Santelys (21000 €), AAP Aide à l'émergence GIRCI (40 000 €), AP interne du CHU de Lille (28 740 €)

- **VIRASTHMA 2 :**

Comparaison des profils inflammatoires et immuns selon le type d'asthme du jeune enfant (< 5 ans), au moment d'une exacerbation sévère. Etude ancillaire « Virasthma 2 Adolescents » : Suivi prospectif jusqu'à l'âge de 17 ans des enfants inclus dans la cohorte VIRASTHMA 2 (2014) - IP : Dr Antoine Deschildre - Co-investigateur et coordonnateur

N° ID-RCB : 2014-A01687-40 – NCT : 03960359 - Promoteur : CHU Lille

Financements obtenus : Région Nord-Pas de Calais puis Hauts-de-France (100 000 €), Stallergènes (37 800 €), Fondation du souffle (Etude ancillaire adolescents – 30 000 €)

Projets ancillaires déposés par S Lejeune en tant qu'investigateur principale : AP BiLille 2021 (analyse des profils inflammatoires – financement d'un temps ingénieur et utilisation de la plateforme), AP Bonus H CIIL 2023 (Biomarqueurs locaux d'inflammation corrélés au remodelage chez des patients pédiatriques et adultes avec un asthme sévère - 10 938 €)

RAYONNEMENT NATIONAL ET INTERNATIONAL

- **Conférences sur invitation en congrès nationaux : 10**
- **Communications orales en congrès internationaux depuis l'obtention de la thèse d'université : 2**
- **Activités managériales et missions à l'échelle nationale et internationale**

Depuis 2020 : Membre du conseil scientifique de la **Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie (SP2A)**

2021-2024 : **Co-coordination nationale des recommandations sur la prise en charge de l'asthme de l'enfant d'âge scolaire** – sous l'égide de la SP2A – Avec le Pr Lisa Giovannini-Chami

Depuis 2023 : **Participation aux recommandations Européennes sur la prise en charge de l'asthme allergique** – sous l'égide de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

Depuis 2023 : **Participation au consortium Européen « Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe » (SPACE)** – sous l'égide de l'European Respiratory Society (ERS)

ACTIVITES D'ENCADREMENT ET DE FORMATION A LA RECHERCHE

- **Encadrements de Masters 2 et Thèses d'Université :**

2022 : Réponses antivirales et inflammatoires des cellules épithéliales respiratoires à l'infection à différents sérotypes de RV dans un environnement Th2 - Victoire Bohuon – Université de Rennes
Direction de Master 2 (obtenu avec la note de 12,4/20) - % temps consacré à l'encadrement : 15%

2022-En cours : Voies des IL-20s et de l'IL-22 comme cibles thérapeutiques de l'inflammation et du remodelage bronchiques dans l'asthme neutrophilique - Victor Margelidon-Cozzolino – Univ. Lille
Co-encadrement de Thèse d'université, avec le Dr Patricia de Nadai (CIIL – INSERM 1019)
% temps consacré à l'encadrement : 10%

2023-En cours : Constitution d'un registre national sur l'anaphylaxie sévère en France : connaissances de registres dans le monde, mise en œuvre du registre en France, données épidémiologiques après la mise en œuvre à 1-2 ans - Guillaume Pouessel – Univ. Lille
Co-encadrement de Thèse d'université, avec le Pr François Dubos (METRICS – ULR2694)
% temps consacré à l'encadrement : 5%

A venir (2024-2025) : Rôle de l'IL-22 dans le remodelage bronchique : évaluation au cours d'une exacerbation viro-induite chez l'enfant asthmatique - Fanny Mathieu – M2 Recherche Biologie Santé, Parcours Immunité, inflammation, infection - Univ. Lille
Direction de Master 2, Obtention de la bourse de mobilité de la SP2A en avril 2024 pour ce projet 6 - % temps consacré à l'encadrement : 10%

- **Encadrement d'autres travaux :**

Direction de thèses d'exercice de médecine : Margaux Sauvère (2022), Laure-Anne Huët (2022)

Direction de mémoires de DES de Pédiatrie / DIU / option Pneumologie pédiatrique : Constance Morel (2020 et 2021, 2 travaux), Fanny Mathieu (2022), Laure-Anne Huët (2023), Margaux Sauvère (2024)

- **Participation à un jury de thèse d'université :**

2023 : Mélanie Briard, Université Paris-Saclay, CEA, INRAE (Direction : Dr Karine Adel-Patient)

II. TITRES ET TRAVAUX

1. Score SIGAPS

- **631 points (actualisé au 10/07/2024), 38 publications, index H : 11**
- **Synthèse des 38 principales publications :**
 - Rang A (n=16), rang B (n=7), rang C (n=9), rang D (n=2), rang E (n=2)
 - 1^{ère} auteure (n=11) ; 2^{ème} auteure (n=8) ; 3^{ème} auteure (n=7) ; avant-dernière auteure (n=4) ; dernière auteure (n=2)
- **Synthèse des 16 principales publications depuis la thèse d'université :**
 - Rang A (n=9), rang B (n=1), rang C (n=3), rang D (n=1), rang E (n=2)
 - 1^{ère} auteure (n=5) ; 2^{ème} auteure (n=3) ; 3^{ème} auteure (n=2) ; avant-dernière auteure (n=3) ; dernière auteure (n=1)

2. Principales publications acquises depuis la thèse d'Université

- **Articles originaux et lettres de recherche :**

[Lejeune S](#), Deschildre A, Morel C, Beghin L, Drumez E, Pichavant M, Gosset P, Engelmann I, et al. Rhinovirus characteristics associated with viremia in childhood asthma. *Accepted for publication*. Am J Med Virol. 2024. **1^{ère} auteure, IF=6,8 (rang A)**

[Lejeune S](#), Deschildre A, Morel C, Beghin L, Drumez E, Pichavant M, Gosset P, Engelmann I, et al. Immunological response associated with rhinovirus viremia during exacerbations in preschool wheezers. *Accepted for publication*. Am J Respir Crit Care Med. 2024. **1^{ère} auteure, IF=19,3 (rang A)**

[Lejeune S](#), Bouazza N, Nicaise PR, Jolaine V, Roditis L, Marguet C, Amat F, Berger P, Fayon M, Dubus JC, Valois S, Reix P, Pellan M, Brouard J, Chiron R, Giovannini-Chami L, de Blic J, Deschildre A, Lezmi G; COBRAPed Study Group. COBRAPed cohort: Do sensitization patterns differentiate children with severe asthma from those with a milder disease? *Pediatr Allergy Immunol*. 2024 Mar;35(3):e14112. doi: 10.1111/pai.14112. PMID: 38520021. **1^{ère} auteure, IF=4,4 (rang A)**

Tillard C, Cisterne C, Moyart M, Thumerelle C, Drumez E, Behal H, [Lejeune S](#), Deschildre A. VIDEOASTHMA: Remote, real-life evaluation of inhalation technique in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024 Mar;35(3):e14103. doi: 10.1111/pai.14103. PMID: 38445727. **Avant-dernière auteure, IF=4,4 (rang A)**

[Lejeune S](#), Kaushik A, Parsons ES, Chinthrajah S, Snyder M, Desai M, Manohar M, Prunicki M, Contrepois K, Gosset P, Deschildre A, Nadeau KC. Untargeted metabolomic profiling in children identifies novel pathways in asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2024 Feb;153(2):418-434. doi:10.1016/j.jaci.2023.09.040. PMID: 38344970. **1^{ère} auteure, IF = 14,2 (rang A)**.

Parsons ES, Liu F, Kaushik A, Lee A, Schuetz J, Dunham D, Seastedt H, Ogulur I, Heider A, Tan G, Shah A, Cao S, Smith E, Kost L, Acharya S, Prunicki M, Rothenberg M, Sindher S, Leib R, Akdis CA, Nadeau K, [Lejeune S](#). Detection of gut and mucosal peptides through TOMAHAQ in healthy individuals. *Allergy*. 2023 Jul;78(7):2052-2055. doi: 10.1111/all.15698. PMID: 36872560. **Dernière auteure, IF= 12,4 (rang A)**

Cerbelle V, Le Duc K, [Lejeune S](#), Mur S, Lerisson H, Drumez E, Sfeir R, Bigot J, Verpillat P, Boukhris R, Vaast P, Mordacq C, Thumerelle C, Storme L, Deschildre A, Center For Rare Disease Congenital Diaphragmatic Hernia. Fetal Lung Volume Appears to Predict Respiratory Morbidity in Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Clin Med*. 2023 Feb 14;12(4):1508. doi: 10.3390/jcm12041508. PMID: 36836043; PMCID: PMC9961622. **3^{ème} auteure, IF = 3,9 (rang C)**

Allaer L, [Lejeune S](#), Mordacq C, Deschildre A, Thumerelle C. Primary ciliary dyskinesia and fungal infections: Two cases of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Jul;57(7):1809-1813. doi: 10.1002/ppul.25945. PMID: 35475304. **2^{ème} auteure, IF= 3,1 (rang C)**

[Lejeune S](#), Sfeir R, Rousseau V, Bonnard A, Gelas T, Aumar M, Panait N, Rabattu PY, Irtan S, Fouquet V, Le Mandat A, Cocci SN, Habonimana E, Lamireau T, Lemelle JL, Elbaz F, Talon I, Boudaoud N, Allal H, Buisson P, Petit T, Sapin E, Lardy H, Schmitt F, Levard G, Scalabre A, Michel JL, Jaby O, Pelatan C, De Vries P, Borderon C, Fourcade L, Breaud J, Arnould M, Tolg C, Chaussy Y, Geiss S, Laplace C, Drumez E, El Mourad S, Thumerelle C, Gottrand F. Esophageal Atresia and Respiratory Morbidity. *Pediatrics.* 2021 Sep;148(3):e2020049778. doi: 10.1542/peds.2020-049778. PMID: 34413249. **1^{ère} auteure, IF=9,7 (rang A)**

Lezmi G, [Lejeune S](#), Pin I, Blanchon S, Bouazza N, Jolaine V, Marguet C, Houdoin V, Berger P, Fayon M, Dubus JC, Reix P, Pellan M, Brouard J, Chiron R, Giovannini-Chami L, Deschildre A, de Blic J; COBRAPed Study Group. Factors Associated with Asthma Severity in Children: Data from the French COBRAPed Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 May;9(5):1969-1979. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.027. PMID: 33359443. **2^{ème} auteure, IF=11,01 (rang A)**

Pouessel G, Antoine M, Pierache A, Dubos F, [Lejeune S](#), Deschildre A; Pediatric Emergency Medicine Group. Factors associated with the underuse of adrenaline in children with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2021 May;51(5):726-729. doi: 10.1111/cea.13821. PMID: 33400309. **Avant-dernière auteure, IF=5,4 (rang C)**

Pouessel G, Balerdi M, [Lejeune S](#), Deken V, Dubos F, Antoine M, Deschildre A; Pediatric Emergency Medicine Group. Recurrent food anaphylaxis and risk factors in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 May;32(4):779-782. doi: 10.1111/pai.13429. PMID: 33325076. **3^{ème} auteure, IF=5,46 (rang A)**

Darmaun L, [Lejeune S](#), Drumez E, Mur S, de Langle-Chevalier F, Nève V, Storme L, Michaud L, Gottrand F, Thumerelle C, Deschildre A. Quality of life was similar in children with congenital diaphragmatic hernia and oesophageal atresia and related to respiratory morbidity. *Acta Paediatr.* 2021 Feb;110(2):695-703. doi: 10.1111/apa.15426. PMID: 32567053. **2^{ème} auteure, IF=4,06 (rang B)**

- **Articles de revues :**

Krempski JW, Warren C, Han X, Zhang W, He Z, [Lejeune S](#), Nadeau K. Food Allergies: An Example of Translational Research. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021 May;41(2):143-163. doi: 10.1016/j.iac.2021.01.003. PMID: 33863476. **Avant-dernière auteure, IF=3,15 (rang D)**

- **Recommandations :**

Deschildre A, Abou-Taam R, Drummond D, Giovannini-Chami L, Labouret G, [Lejeune S](#), Lezmi G, Lecam MT, Marguet C, Petat H, Taillé C, Wanin S, Corvol H, Epaud R. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue *Rev Mal Respir.* 2022;39(2):e1-e31. doi: 10.1016/j.rmr.2021.08.003. PMID: 35148929. **Auteure, IF=0,6 (rang E)**
Version courte *Rev Mal Respir.* 2022;39(2):179-187. doi: 10.1016/j.rmr.2021.09.005. PMID: 35148928. **Auteure, IF=0,6 (rang E)**

3. Liste des autres publications

- **Articles originaux et lettres de recherche :**

[Lejeune S](#), Pichavant M, Engelmann I, Béghin L, Drumez E, Le Rouzic O, Dessein R, Rogeau S, Beke T, Kervoaze G, Delvart C, Ducoin H, Pouessel G, Le Mée A, Boileau S, Roussel J, Bonnel C, Mordacq C, Thumerelle C, Gosset P, Deschildre A. Severe preschool asthmatics have altered cytokine and anti-viral responses during exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Aug;31(6):651-661. doi: 10.1111/pai.13268. PMID: 32352598. **1^{ère} auteure, IF=6,38 (rang A)**

[Lejeune S](#), Mordacq C, Drumez E, Brisset S, Pouessel G, Pichavant M, Engelmann I, Béghin L, Decleyre-Badiu I, Neve V, Thumerelle C, Gosset P, Deschildre A. Relationship between immune parameters during a severe exacerbation in allergic asthmatic children and asthma outcomes in the following year. *Clin Exp Allergy*. 2020 Mar;50(3):406-411. doi: 10.1111/cea.13570. PMID: 31955476. **1^{ère} auteur, IF=5,02 (rang C)**

Pouessel G, Dubus JC, [Lejeune S](#), Béhal H, Noël G, Beaudouin E, Deschildre A, Corriger J. Description of two anaphylaxis phenotypes in children: The utility of a clustering analysis approach. *Allergy*. 2020 Oct;75(10):2671-2674. doi: 10.1111/all.14328. PMID: 32306398. **3^{ème} auteure, IF=13,15 (rang A)**

Pouessel G, Antoine M, [Lejeune S](#), Dubos F, Pierache A, Deschildre A; Pediatric Emergency Medicine Group. The time course of anaphylaxis manifestations in children is diverse and unpredictable. *Clin Exp Allergy*. 2020 Jan;50(1):117-120. doi: 10.1111/cea.13510. PMID: 31594029. **3^{ème} auteur, IF=5,02 (rang C)**

[Lejeune S](#), Le Mee A, Petyt L, Hutt A, Sfeir R, Michaud L, Fayoux P, Deschildre A, Gottrand F, Thumerelle C. Bronchopulmonary and vascular anomalies are frequent in children with oesophageal atresia. *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1221-1228. doi: 10.1111/apa.15086. PMID: 31710383. **1^{ère} auteure, IF=2,29 (rang C)**

[Lejeune S](#), Deschildre A, Beaudouin E, Labreuche J, Meininger C, Lefort H, Mauriaucourt P, Ganansia O, Wiel E, Pouessel G; Anaphylaxis Working Group of the French Allergology Society. Pre-hospital management of paediatric anaphylaxis by French Emergency Medicine physicians: Still to be improved. *Clin Exp Allergy*. 2019 Jul;49(7):1047-1050. doi: 10.1111/cea.13405. PMID: 31034111. **1^{ère} auteure, IF=4,22 (rang C)**

Pouessel G, Winter N, [Lejeune S](#), Thumerelle C, Deschildre A. Oral challenge without skin testing in children with suspected non-severe betalactam hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Jun;30(4):488-490. doi: 10.1111/pai.13048. PMID: 30817036. **3^{ème} auteure, IF=4,69 (rang A)**

Paluch M, [Lejeune S](#), Hecquet E, Prévotat A, Deschildre A, Fréalle E. High airborne level of *Aspergillus fumigatus* and presence of azole-resistant TR₃₄/L98H isolates in the home of a cystic fibrosis patient harbouring chronic colonisation with azole-resistant H285Y *A. fumigatus*. *J Cyst Fibros*. 2019 May;18(3):364-367. doi: 10.1016/j.jcf.2019.01.001. PMID: 30638825. **2^{ème} auteure, IF=4,76 (rang B)**

Pouessel G, Cerbelle V, [Lejeune S](#), Leteurtre S, Ramdane N, Deschildre A; French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP). Anaphylaxis admissions in pediatric intensive care units: Follow-up and risk of recurrence. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 May;30(3):341-347. doi: 10.1111/pai.13015. PMID: 30589462. **3^{ème} auteure, IF=4,69 (rang A)**

Deschildre A, Roussel J, Drumez E, Abou-Taam R, Rames C, Le Roux P, Pouessel G, Scalbert M, Bonnel C, Mitha S, Boileau S, Mordacq C, Thumerelle C, Labreuche J, [Lejeune S](#), Marguet C. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study. *Allergy*. 2019 May;74(5):999-1003. doi: 10.1111/all.13678. PMID: 30481388. **Avant-dernière auteure, IF=8,71 (rang A)**

Pouessel G, Chagnon F, Trochu C, Labreuche J, [Lejeune S](#), Recher M, Deschildre A, Leteurtre S; French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies (GFRUP). Anaphylaxis admissions to pediatric intensive care units in France. *Allergy*. 2018; 73(9):1902-1905. doi: 10.1111/all.13483. PMID: 29787624. **Auteure, IF=6,77 (rang B)**

Deschildre A, Pichavant M, Engelmann I, Langlois C, Drumez E, Pouessel G, Boileau S, Romero-Cubero D, Decleyre-Badiu I, Dewilde A, Hober D, Néve V, Thumerelle C, [Lejeune S](#), Mordacq C, Gosset P. Virus-triggered exacerbation in allergic asthmatic children: neutrophilic airway inflammation and alteration of virus sensors characterize a subgroup of patients. *Respir Res*. 2017 Nov 14;18(1):191. doi: 10.1186/s12931-017-0672-0. PMID: 29137638; PMCID: PMC5686805. **Auteure, IF=3,75 (rang C)**

Pouessel G, Tanno LK, Claverie C, [Lejeune S](#), Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin JM, Eb M, Leteurre S, Deschildre A. Fatal anaphylaxis in children in France: Analysis of national data. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Feb;29(1):101-104. doi: 10.1111/pai.12828. PMID: 29047172. **Auteure, IF=4,65 (rang B)**

Pouessel G, [Lejeune S](#), Dupond MP, Renard A, Fallot C, Deschildre A. Individual healthcare plan for allergic children at school: Lessons from a 2015-2016 school year survey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Nov;28(7):655-660. doi: 10.1111/pai.12795. PMID: 28881055. **2^{ème} auteure, IF=4,14 (rang B)**

Nattes E, [Lejeune S](#), Carsin A, Borie R, Gibertini I, Balinotti J, Nathan N, Marchand-Adam S, Thumerelle C, Fauroux B, Bosdure E, Houdouin V, Delestrain C, Louha M, Couderc R, De Becdelievre A, Fanen P, Funalot B, Crestani B, Deschildre A, Dubus JC, Epaud R. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir Med*. 2017 Aug;129:16-23. doi: 10.1016/j.rmed.2017.05.014. PMID: 28732825. **2^{ème} auteure, IF=3,23 (rang C)**

Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin JM, Eb M, [Lejeune S](#), Deschildre A, Leteurre S. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979-2011. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):610-612.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.014. PMID: 28283420. **Auteure, IF=13,26 (rang A)**

- **Articles de revues :**

[Lejeune S](#), Deschildre A, Le Rouzic O, Engelmann I, Dessein R, Pichavant M, Gosset P. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: Modulating the immune response or the microbiota for the management of asthma attack. *Biochem Pharmacol*. 2020 Sep;179:114046. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114046. PMID: 32446884; PMCID: PMC7242211. **1^{ère} auteure, IF=5,86 (rang B)**

Just J, Deschildre A, [Lejeune S](#), Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Mar;30(2):159-171. doi: 10.1111/pai.13007. PMID: 30444939. **3^{ème} auteure, IF=4,69 (rang A)**

Deschildre A, [Lejeune S](#). How to cope with food allergy symptoms? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;18(3):234-242. doi: 10.1097/ACI.0000000000000447. PMID: 29608467. **Dernière auteure, IF=3,01 (rang D)**

Deschildre A, [Lejeune S](#), Cap M, Flammarion S, Jouannic L, Amat F, Just J. Food allergy phenotypes: The key to personalized therapy. *Clin Exp Allergy*. 2017 Sep;47(9):1125-1137. doi: 10.1111/cea.12984. PMID: 28710890. **2^{ème} auteure, IF=5,16 (rang B)**

[Lejeune S](#), Carsin A, Hadchouel A, Blanchon S, Mordacq C, Thumerelle C, Deschildre A. Pneumo Pédiatrie : l'asthme de l'enfant [Pediatric pulmonology: Children's wheezes]. *Rev Malad Respir Actual*. 2016 Nov;8(6):S43-S53. French. doi: 10.1016/S1877-1203(17)30010-1. PMID: 32288907; PMCID: PMC7140291. **1^{ère} auteure, NC**

Mordacq C, [Lejeune S](#), Deschildre A. Les exacerbations sévères de l'asthme : quels sont les acteurs saisonniers ? Les infections virales [Severe asthma exacerbations: What are the seasonal actors? Viral infections]. *Rev Fr Allergol (2009)*. 2016 Apr;56(3):205-206. French. doi: 10.1016/j.reval.2016.01.037. PMID: 32288890; PMCID. **2^{ème} auteure, IF=0,36 (rang E)**

4. Chapitres d'ouvrages internationaux

Recently developing hazards for lung health. [Lejeune S](#)*, Prunicki M*, Nadeau KC. *Asthma atlas 2020 - Agache I. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) * : co-1ers auteurs*

Basic genetics and epigenetics for the immunologist and allergist. Chen M*, [Lejeune S](#)*, Zhou X, Dant C, Nadeau KC. *Allergic and Immunological Diseases: A practical guide to the evaluation, diagnosis and management of allergic and immunologic diseases— Chang C (Academic Press)*.

Immunological mechanisms of allergic disorders. [Lejeune S](#), Nadeau KC*, Scott DW, Milner J. William Paul's Fundamental Immunology 8th Edition Flajnik M, Singh N, and Holland S (Wolters Kluver)

25. Rayonnement national et international

- **Conférences sur invitation en congrès nationaux ou internationaux**

Asthme de l'enfant d'âge préscolaire : prise en charge - Congrès des sociétés françaises de Pédiatrie (Lyon), 25/05/2018.

Comorbidités dans l'asthme de l'adolescent - Congrès français de Pneumologie et allergologie pédiatriques (Paris), 17/11/2018.

L'asthme, un déficit immunitaire ? - Congrès français de Pneumologie et allergologie pédiatriques (Paris), 21/11/2020.

Quand peut-on parler d'asthme sévère ? - Congrès des sociétés françaises de Pédiatrie, 20/05/2021.

L'asthme sévère chez l'adolescent, quelle biothérapie pour quel patient ? - Congrès français de Pneumologie et allergologie pédiatriques (Paris), 20/11/2021.

L'allergie à l'arachide : bientôt contrôlée ? - Congrès des sociétés françaises de Pédiatrie, 03/06/2022.

Asthme sévère en France : Que nous apprennent les données de COBRAPed ? - Congrès français de Pneumologie et allergologie pédiatriques (Paris), 18/11/2022.

Recommandations SP2A Asthme de l'enfant d'âge scolaire - Congrès français de Pneumologie et allergologie pédiatriques (Paris), 19/11/2022.

Immunothérapie alimentaire : débiter plus précocement ? - Congrès français de Pneumologie et allergologie pédiatriques (Paris), 17/11/2023.

Highlights sur les recommandations SP2A Asthme de l'enfant d'âge scolaire - Congrès français de Pneumologie et allergologie pédiatriques (Paris), 15/11/2024.

- **Activités managériales et missions à l'échelle nationale et internationale**

Depuis 2020 : Membre du conseil scientifique de la Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie (SP2A)

2021-2024 : Co-coordination nationale des recommandations sur la prise en charge de l'asthme de l'enfant d'âge scolaire – sous l'égide de la SP2A - avec Pr Lisa Giovannini-Chami : [6 articles prochainement publiés](#) dans la Revue des Maladies Respiratoires (rang E)

Depuis 2023 : Participation aux recommandations Européennes sur la prise en charge de l'asthme allergique – sous l'égide de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

Depuis 2023 : Participation au consortium Européen « Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe » (SPACE) – sous l'égide de l'European Respiratory Society (ERS)

III. ABREVIATIONS

AEC : Cellules épithéliales des voies respiratoires

AM : Macrophages alvéolaires

APC : Cellules présentatrices d'antigènes

AS : Asthme sévère

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CAMP : Childhood Asthma Management Program

CCR3 : C-C Chemokine Receptor 3

CD : Cluster of differentiation

CDHR3 : Cadherin Related Family Member 3

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

COBRAPed : Pediatric Cohort of Bronchial Obstruction and Asthma

CSI : Corticostéroïdes inhalés

CVF : Capacité Vitale Forcée

CXCL : C-X-C Motif Chemokine Ligand

DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern) : Motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires

DC : Cellules dendritiques

EHM : Exposition à l'humidité et aux moisissures

EVW : Episodic viral wheeze

FcεRI : Récepteur de haute affinité des IgE

FeNO : Fraction exhalée du monoxyde d'azote

GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) : Tissu lymphoïde associé au tube digestif

GINA : Global Initiative for Asthma

GWAS (Genome-Wide Association Study) : Etude d'association pangénomique

IFN : Interféron

IgE : Immunoglobulines de type E

IL : Interleukine

ILC2 : Cellules lymphoïdes innées de type 2

IRF : Interferon Regulatory Factor

LB : Lymphocytes B

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LT : Lymphocytes T

MAAS : Manchester Asthma and Allergy Study

MAS : Multizentrische Allergie Studie

MHC : Major Histocompatibility Complex

MTW : multiple trigger wheeze

ORMDL3 : ORMDL Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3

PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern) : Motifs moléculaires associés aux pathogènes

PARIS : Pollution and Asthma Risk : an Infant Study

PASTURE : Protection against Allergy: Study in Rural Environments

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells (cellules mononuclées sanguines)

PM (Particulate Matter) : Particules fines

PRR : Pattern recognition receptors

RV : Rhinovirus

RV-C : Rhinovirus de sérotype C

SIW : severe intermittent wheeze

SNP (Single-nucleotide polymorphism) : Polymorphisme nucléotidique

T2 : Inflammation de type 2

Th : Réponse T helper de type

TLR : Toll like receptors

TSLP : Thymic Stromal Lymphopietin

Treg : Lymphocytes T régulateurs

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

IV- INTRODUCTION

Les premières années de la vie sont marquées par un développement important des muqueuses : peau, système digestif, poumons et voies respiratoires, qui constituent des organes vulnérables (1). Ces barrières, plus grandes zones d'échanges avec l'environnement extérieur, et premières lignes de protection contre les "envahisseurs étrangers", constituent un défi pour le système immunitaire, qui doit faire la distinction entre le soi et le non-soi, mais aussi entre le non-soi inoffensif et le non-soi menaçant (2).

L'homéostasie dans ces organes est influencée par les interactions entre un terrain génétique prédisposé et des facteurs environnementaux, comme les allergènes, les agents infectieux. Le système immunitaire, immature à la naissance, se développe rapidement pendant les trois premiers mois de vie sous l'influence de multiples facteurs, comme les cytokines et facteurs anti-inflammatoires maternels, l'exposition aux antigènes de l'environnement et du microbiote, la nutrition (1,2). Bien qu'immature, l'immunité innée, en première ligne des défenses de l'hôte, joue un rôle primordial (3). S'y associe une orientation préférentielle de l'immunité adaptative vers une immunité de type T helper de type 2 (Th2) à la naissance (1). L'augmentation de la prévalence des maladies allergiques au cours des trois dernières décennies suggère que les changements liés au mode de vie (hygiène accrue, aliments transformés, utilisation d'antibiotiques, temps passé à l'intérieur, etc...) ainsi que les changements environnementaux (pollution urbaine, transmission facilitée de certains virus respiratoires,, etc...) ont modifié la nature et la somme totale des expositions auxquelles un individu est confronté avant la naissance (*in utero*) et au cours de sa vie : l'exposome (4).

L'asthme est une affection hétérogène, qui apparaît dans les premières années de la vie et touche 8-11% des enfants en France, constituant la première maladie chronique de l'enfant (5–8). A l'heure actuelle, les principaux critères cliniques intervenant dans la prise en charge de l'asthme à l'âge pédiatrique sont l'atopie, la sévérité, et la trajectoire

d'évolution clinique et fonctionnelle, avec une distinction en fonction des groupes d'âge : préscolaire (1-5 ans), scolaire (6-11 ans) et adolescents (12-18 ans) (9–12). Les crises d'asthme, ou exacerbations, définies comme des épisodes aigus d'aggravation progressive des symptômes de l'asthme, sont une caractéristique majeure. Chez les enfants d'âge scolaire, l'exposition à des allergènes, à des polluants intérieurs et extérieurs, les infections virales ou l'association de ces différents facteurs, peuvent entraîner une crise d'asthme (13). Au cours des années préscolaires, les infections, surtout virales, sont les principaux déclencheurs alors que la contribution des autres facteurs est moins claire (14,15).

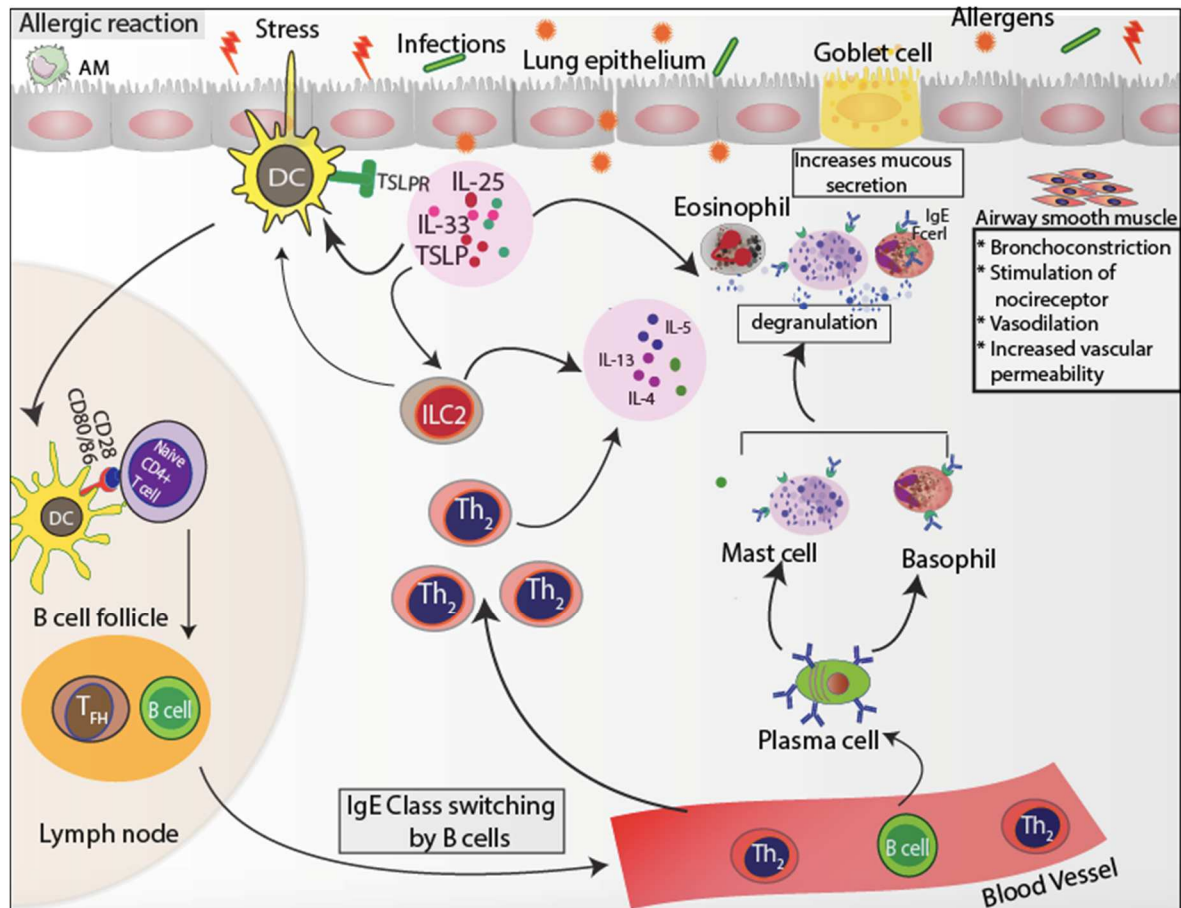
Dans la plupart des cas, l'asthme est contrôlé par des doses légères à modérées de corticostéroïdes inhalés (CSI) +/- un autre traitement de fond, et lorsque l'exposition aux facteurs environnementaux néfastes est limitée. Dans 5% des cas environ, l'asthme peut rester non-contrôlé et/ou s'accompagner de crises persistantes, et nécessite alors une pression thérapeutique élevée, avec des doses fortes de CSI ou ajouts d'autres traitements, ce qui définit l'asthme sévère (AS) (16,17). La diffusion de recommandations spécifiques concernant l'asthme à l'âge pédiatrique a permis d'améliorer la prise en charge des enfants, en soulignant la nécessité d'obtenir un contrôle des symptômes et l'intérêt de la surveillance de la fonction respiratoire (18–20).

L'asthme est défini par une obstruction chronique réversible et diffuse des voies respiratoires distales, résultant d'une inflammation bronchique, d'une hypersécrétion de la muqueuse et d'une bronchoconstriction (13,21). Les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie de l'asthme ont permis de distinguer certains mécanismes inflammatoires sous-jacents (endotypes). Dans la majorité des cas pédiatriques, et 2/3 des asthmes de l'adulte, une inflammation de type 2 (T2) est prédominante, impliquant certains acteurs de l'immunité innée (cellules épithéliales respiratoires productrices d'alarmines interleukine [IL]-25, IL-33, Thymic Stromal Lymphopoietin [TSLP], cellules lymphoïdes innées de type 2 [ILC2], cellules dendritiques [DC]) puis l'activation des lymphocytes Th2 producteurs des cytokines IL-4, IL-5, IL-13, qui stimulent à leur tour les lymphocytes B et favorisent le changement de classe des Immunoglobulines de type E (IgE), le recrutement

préférentiel des éosinophiles au sein des voies aériennes, sous l'influence de l'IL-5 et des autres cytokines Th2 (Figure 1) (22–24).

Figure 1 : La réponse T2 au sein des voies aériennes

Issue de Lejeune S, Nadeau K, et al. Immunological mechanisms of allergic disorders. William Paul's Fundamental Immunology 8th Edition, Flajnik M, Singh N, and Holland S (Wolters Kluwer) (22)



AM: Alveolar macrophage; CD: Cluster of differentiation; DC: dendritic cell; FcεRI: high affinity IgE receptor; IgE: Immunoglobulin E; IL: Interleukin; ILC2: type 2 innate lymphoid cells dendritic cells; MHC: major histocompatibility complex; T2 : inflammation de type 2 ; Tfh: T follicular helper cell; TSLP: Thymic stromal lymphopoietin.

Les cellules épithéliales respiratoires et les macrophages alvéolaires (AM) des voies aériennes sont les premiers à être exposés aux déclencheurs exogènes, notamment les agents infectieux et les allergènes environnementaux. En présence d'allergènes, les cellules épithéliales libèrent les alarmines IL-25, IL-33 et TSLP. Ces cytokines induisent un environnement inflammatoire de type 2 (T2) dans la muqueuse, via les ILC2, favorisant l'activation et la maturation des DC, qui migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques de drainage. Elles initient alors la réponse immunitaire adaptative en présentant des peptides dérivés d'allergènes aux cellules T naïves à l'aide de molécules du CMH de classe II et en entraînant leur différenciation en cellules Th2 spécifiques des allergènes, sous l'influence de l'IL-4. Les cellules Th2 sécrètent ensuite l'IL-4 et l'IL-13 et interagissent avec les cellules B naïves. Sous l'influence de ces cytokines et des signaux de co-stimulation, les cellules Th2 favorisent le changement de classe des IgE par les cellules B. Les IgE spécifiques ou non spécifiques de l'allergène se lient alors aux récepteurs FcεRI de haute affinité sur les mastocytes et les basophiles résidant dans les tissus, sensibilisant ainsi l'individu à l'allergène. Sous l'influence de l'IL-5 et des autres cytokines Th2, les éosinophiles expriment des molécules d'adhésion et sont recrutés au sein des voies aériennes. Chez ces individus sensibilisés, l'exposition ultérieure et la liaison de l'allergène aux IgE liées au FcεRI fixées à la surface des mastocytes et des basophiles activent la libération de produits biologiquement actifs lors d'un processus appelé dégranulation. Cela entraîne une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une contraction du muscle lisse bronchique, une augmentation de la sécrétion de mucus, une stimulation des nocicepteurs des nerfs sensitifs, le tout contribuant aux symptômes de l'asthme allergique.

Les endotypes non T2 sont moins bien caractérisés mais sont classiquement associés à un profil cytokinique Th17, avec production d'IL-17 et d'IL-22 et inflammation neutrophile. Chez l'adulte, ces endotypes ont été associés à un asthme plus sévère, à une résistance aux CSI et à une altération de la fonction respiratoire, ce qui suggère un lien avec le remodelage des voies respiratoires (25–27). Chez l'enfant, la plupart des études montrent une prédominance d'inflammation éosinophilique, bien que l'inflammation à neutrophiles pourrait caractériser l'asthme sévère chez l'enfant d'âge préscolaire (28,29).

Le remodelage est une caractéristique pathologique définie par des changements permanents dans la structure histologique de l'épithélium des voies aériennes, avec une desquamation épithéliale, une hypertrophie et hyperplasie des cellules musculaires lisses, une hypersécrétion de mucus et une hypertrophie avec fibrose sous-épithéliale, conduisant à un épaississement de la paroi bronchique et contribuant à l'obstruction permanente des voies aériennes. Des études chez l'enfant, dont une menée par notre équipe, ont montré que le remodelage se produit tôt, dès l'âge de 3 ans dans l'asthme sévère du préscolaire (9,30–32). A l'âge adulte, près de la moitié des patients atteints d'asthme sévère ont une altération de la fonction respiratoire, avec un trouble ventilatoire obstructif fixé, ce qui suggère un remodelage (33–35).

Les autres maladies atopiques, allergies alimentaires en particulier, sont également un groupe de maladies hétérogènes, caractérisées par des profils de sensibilisation et des phénotypes cliniques différents. L'hypothèse de la marche atopique suggère une progression stéréotypée des pathologies allergiques avec une dermatite atopique et des sifflements récurrents dans les premiers mois de vie, suivis par l'apparition d'une allergie alimentaire, d'un asthme, ou d'une rhinite allergique dans les années suivantes (36). En pratique, ce concept est battu en brèche, car l'atopie peut se présenter sous différents tableaux cliniques et les manifestations peuvent apparaître de façon concomitante ou dans le désordre (37–39).

L'anaphylaxie d'origine alimentaire est une réaction allergique rapide et systémique, impliquant les voies respiratoires, la peau, la conjonctive, le tractus gastro-intestinal et les

systèmes cardiovasculaires. Non traitée, l'anaphylaxie peut être fatale, le plus souvent en raison d'une obstruction des voies aériennes supérieures ou inférieures ou d'un collapsus cardiovasculaire. Certaines études épidémiologiques ont montré qu'en cas d'allergie alimentaire, l'asthme est un facteur de risque d'anaphylaxie, voire de réaction mortelle, même si cela a été remis en question par une méta-analyse récente (40–42).

Des voies physiopathologiques communes aux maladies atopiques sont la cible de nouvelles thérapeutiques, dont les biothérapies. Dans l'asthme sévère, les travaux menés chez l'enfant ont montré l'importance des crises, fréquentes et volontiers sévères, de l'association avec l'atopie et avec plusieurs manifestations atopiques (dermatite atopique, allergies alimentaires), et des altérations de la fonction respiratoire associées (12,43,44). A l'avenir, il est probable que la compréhension des mécanismes physiopathologiques propres à l'AS, ou à certains sous-types d'AS, permettra de mieux comprendre les tableaux observés et de sélectionner des stratégies thérapeutiques ciblées. Ainsi, un panel de biothérapies spécifiques et efficaces basées sur des anticorps monoclonaux ciblant les cytokines T2 et leurs récepteurs, les IgE sont actuellement disponibles pour les patients atteints d'asthme sévère T2 âgés de plus de 6 ans. A l'heure actuelle, il n'existe pas de biothérapie ciblant l'inflammation Th17 dans l'asthme sévère. Le fezakizumab est cependant un anticorps anti-IL-22 déjà disponible et développé dans la dermatite atopique chez l'adulte. Il n'existe pas non plus de biothérapie ayant l'indication dans l'allergie alimentaire, notamment lorsqu'elle est à l'origine de manifestations anaphylactiques avec un risque vital.

Ainsi, mes travaux de recherche sont centrés sur le rôle de ces mécanismes physiopathologiques communs dans le développement des maladies allergiques du jeune enfant. Ils s'articulent autour de **3 axes de recherche principaux** :

1/ Rôle de la réponse immunitaire aux virus, en particulier de l'épithélium respiratoire, dans l'asthme du jeune enfant

2/ Rôle de l'atopie dans la sévérité et la précocité de l'asthme pédiatrique

3/ Etude des trajectoires de l'asthme sévère au cours de l'enfance, rôle du remodelage et de certaines cibles thérapeutiques, dont l'IL-22

V- SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE RECHERCHE

1/ Rôle de la réponse immunitaire aux virus, en particulier de l'épithélium respiratoire, dans l'asthme du jeune enfant

11/ Phénotypes, endotypes et sévérité de l'asthme à l'âge préscolaire

Il est maintenant reconnu que l'asthme pédiatrique est une affection hétérogène, avec différentes présentations cliniques, ou phénotypes, définis par l'ensemble des caractéristiques ou symptômes observables chez un patient (45,46). L'avènement des études de cohortes pédiatriques a permis d'identifier des phénotypes spécifiques de l'enfant, ouvrant la perspective de stratégies thérapeutiques plus ciblées (9–12).

L'asthme préscolaire apparaît comme une entité mal définie dans la littérature, en particulier en raison de la difficulté d'évaluer la fonction respiratoire, et les auteurs anglo-saxons, emploient le terme de "sifflements récurrents" plutôt que d'"asthme" avant l'âge de 6 ans (47). Cependant, la récurrence des sifflements, ainsi que leur présence au-delà de l'âge de 3 ans, sont bien associés à la persistance de l'asthme à l'âge de 6 ans. La définition de phénotypes à l'âge préscolaire fait aussi débat dans la littérature. En 2008, Brand, *et al* définissaient 2 grands phénotypes : asthme viro-induit (manifestations exclusivement liées aux infections virales, sans manifestation intercritique) et asthme à facteurs déclenchant multiples (MTW : Multiple trigger wheeze : asthme persistant avec manifestations intercritiques et comorbidités allergiques fréquentes) (48,49). Cette distinction a depuis été largement remise en question (50), en raison de l'absence de stabilité au cours du temps de ces 2 phénotypes, avec un passage possible de l'un à l'autre (51,52). De plus, en 2007, Bacharier, *et al.* ont identifié un phénotype distinct d'asthme viro-induit : l'asthme intermittent sévère (SIW : Severe intermittent wheeze), caractérisé par la répétition des crises d'asthme, souvent sévères et nécessitant une corticothérapie générale, séparées par des périodes sans symptôme (14). Ce phénotype, et en particulier le risque de crises d'asthme, pourrait être peu influencé par les traitements de fond conventionnels comme les CSI. Jocelyne Just

et son équipe, par analyse en clusters, ont proposé 3 phénotypes distincts : asthme léger viro-induit, asthme atopique à facteurs déclenchant multiples, asthme sévère cortico-résistant non-atopique (10). Finalement, la classification en phénotypes chez le jeune enfant asthmatique semble faire intervenir l'atopie, les éventuels facteurs déclenchants et la réponse au traitement, mais se heurte à l'absence de stabilité, le profil de ces jeunes enfants évoluant rapidement sous l'influence de multiples facteurs dynamiques.

Comme décrits précédemment, les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie de l'asthme ont permis de distinguer certains mécanismes inflammatoires sous-jacents, ou endotypes. En pratique courante, les marqueurs d'inflammation T2 sont : la présence d'une éosinophilie sanguine, l'augmentation des IgE totales et spécifiques vis-à-vis de certains aéro-allergènes, l'augmentation de la fraction exhalée du NO (FeNO), reflet d'une éosinophilie bronchique, voire la présence d'éosinophiles dans les lavages broncho-alvéolaires (LBA) des patients. En dehors de la présence de neutrophiles dans le LBA, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de « biomarqueur » simple et utilisable en routine pour orienter vers le profil inflammatoire Th17.

Ces marqueurs, calqués sur ceux décrits chez l'adulte, n'intègrent pas les spécificités pédiatriques. Dans les premières années de la vie, les interactions étroites et complexes entre le système immunitaire immature, en particulier au sein des muqueuses, les agents pathogènes, et l'environnement asthmatique modulent l'inflammation des voies aériennes, et influencent la pérennisation d'une réponse potentiellement délétère. Il est essentiel de garder à l'esprit qu'il existe une diversité de facteurs déclenchants, à l'origine de plusieurs mécanismes à l'âge pédiatrique, qui varient d'un individu à l'autre, mais aussi au sein d'un même individu. Au cours de l'enfance, il s'agit de phénomènes dynamiques, influencés par les stimuli environnementaux (agents infectieux, allergènes, toxiques).

12/ Impact des virus dans le développement de l'asthme : l'œuf ou la poule ?

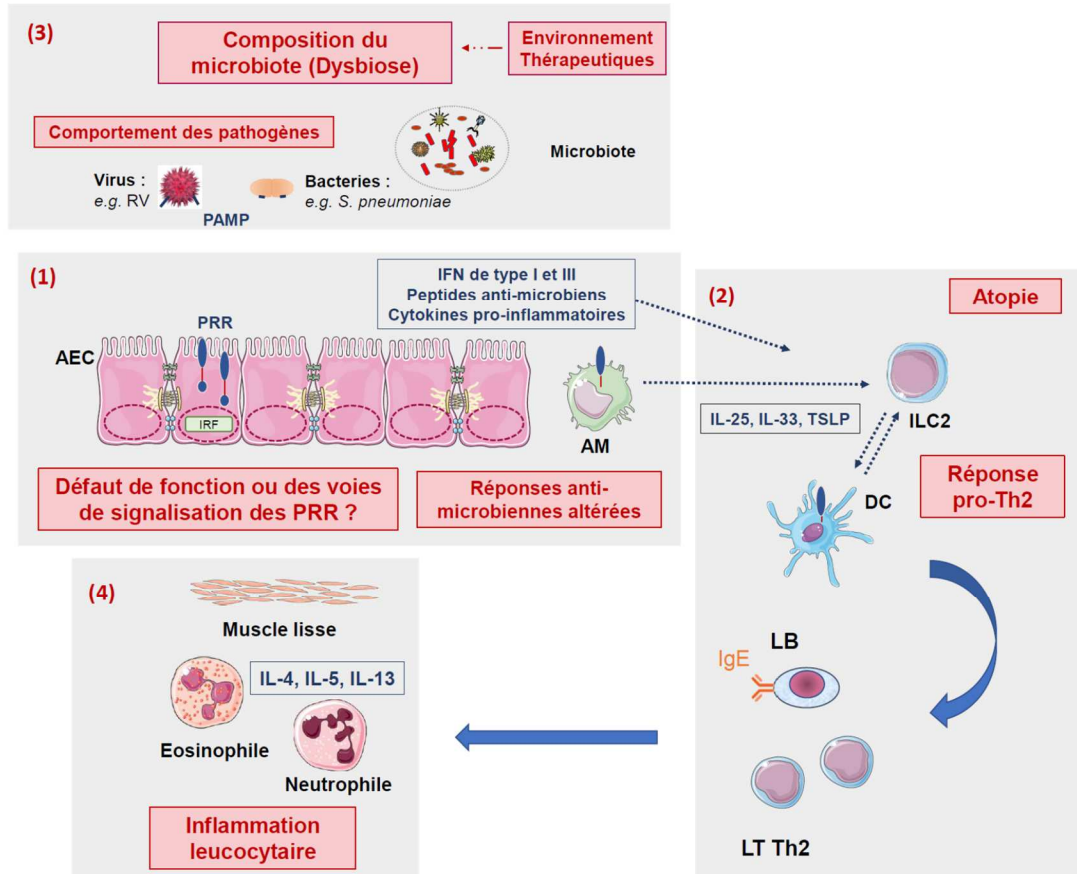
Les virus respiratoires ont un impact majeur dans l'histoire naturelle, à tous les temps de l'expression de l'asthme, de son installation à ses manifestations au cours de l'enfance. Les crises d'asthme sont des événements fréquents chez le jeune enfant, caractérisés par une intensification de la réponse inflammatoire, et sont un des marqueurs de l'AS, bien qu'elles puissent aussi survenir dans l'asthme léger (53). Les mécanismes sous-jacents ne sont pas entièrement compris et peuvent varier au cours de l'enfance, mais l'infection virale reste le premier déclencheur, (13,54) alors que la contribution des autres facteurs est moins claire (14,15).

Jusqu'à présent, les mécanismes expliquant la susceptibilité de certains enfants à développer une crise d'asthme lors d'une infection par un virus respiratoire, en particulier à rhinovirus (RV) et dans une moindre mesure à VRS (virus respiratoire syncytial), ont fait l'objet d'hypothèses étayées par des études sur modèle animal, *ex vivo* et *in vivo* (Figure 2). En 2020, j'ai repris ces différentes études et fait une synthèse dans une revue de la littérature publiée dans la revue *Biochemical Pharmacology* (23). Ces travaux suggèrent un rôle central des alarmines épithéliales, un défaut de réponse antivirale chez certains patients au moment de la crise d'asthme, impliquant la reconnaissance par les pattern recognition receptors (PRR) présents sur les cellules épithéliales et les DC (55–57), un déficit potentiel de la réponse interféron (IFN) antivirale, en particulier impliquant les IFN de type I (55,58–60). Ces travaux montrent également que les réponses peuvent varier selon les caractéristiques des virus. En ce qui concerne les RV, leur pathogénicité diffère fortement selon les sous-types, probablement en raison de l'implication de différentes cibles cellulaires. L'infection par les souches RV de sérotype C (RV-C), qui utilisent le Cadherin Related Family Member 3 (CDHR3) comme récepteur, peut être associée à une plus grande sévérité clinique (61,62), alors que les sérotypes B semblent être responsables de symptômes plus légers. Il est intéressant de noter qu'un polymorphisme mononucléotidique (SNP) dans le gène *CDHR3*, qui influence l'efficacité du RV-C à infecter ses cellules cibles,

a été associé à la susceptibilité à l'asthme pédiatrique (63). Enfin, la co-infection virale est fréquemment observée lors des crises d'asthme chez les enfants asthmatiques (61,64,65) et les effets combinés de plusieurs virus dans les voies aériennes pourraient moduler les réponses innées et adaptatives. De plus, les infections bactériennes contribuent potentiellement à la gravité des infections virales respiratoires et aux symptômes de crises d'asthme chez l'enfant, via des interactions bidirectionnelles avec les virus, et la modulation de l'inflammation pulmonaire (66). Le dialogue avec le microbiote est également essentiel pour le développement et l'homéostasie du système immunitaire au sein des différentes muqueuses. Ainsi, une dysbiose au sein des voies aériennes au début de la vie pourrait contribuer à la récurrence des sifflements et à la pérennisation de l'asthme, ainsi qu'à la gravité de la maladie. Parmi les espèces bactériennes, la présence précoce de *M. Catharralis* et *H. influenzae* pendant l'enfance semble être un marqueur de persistance et de sévérité de l'asthme, par la modulation de la réaction inflammatoire (67–69). A l'opposé, la colonisation par *S. pneumoniae* pourrait avoir des effets anti-inflammatoires. Dans ce contexte, notre objectif a été de mieux caractériser les facteurs impliqués dans le développement des épisodes d'exacerbations chez l'enfant, afin de vérifier ces données, souvent obtenues dans des modèles expérimentaux.

Figure 2 : Résumé des principaux mécanismes favorisant le développement de l'asthme et impliqués dans la crise d'asthme.

Issue de Lejeune S, et al. 2020 (70)



AM : Macrophages alvéolaires; AEC: Cellules épithéliales des voies respiratoires; DC: Cellules dendritiques; IFN: Interferon; IL: Interleukine; ILC2: Cellules lymphoïdes innées de type 2; IRF: interferon regulatory factor; PAMP: Pathogen-associated molecular pattern; PRR: pattern recognition receptor; RV: Rhinovirus; TSLP: Thymic stromal lymphopoietin.

Ces mécanismes (en rouge) impliquent : (1) L'altération des réponses immunitaires innées ; (2) L'influence du dialogue hôte-microbiote sur l'inflammation Th2 ; (3) Les caractéristiques de l'agent pathogène ; (4) L'inflammation leucocytaire des voies aériennes. Ces interactions dynamiques peuvent avoir un impact sur la présentation des crises d'asthme et des conséquences à long terme.

13/ Réponse anti-virale au moment de la crise d'asthme : apport des cohortes translationnelles VIRASTHMA

Au sein du CILL (Equipe « Opportunist infection immunity environment and lung diseases », Philippe Gosset), nous menons depuis 2008 des travaux de recherche translationnelle, en collaboration avec les services de pneumologie pédiatrique du CHU de Lille et d'autres centres hospitaliers de la région Hauts-de-France, les laboratoires de virologie et de bactériologie du centre de biologie pathologie du CHU de Lille, le laboratoire d'immunologie (projets de recherche translationnelle VIRASTHMA et VIRASTHMA 2 - Promoteur : CHU Lille – Pr Antoine Deschildre) portant sur l'asthme pédiatrique. L'objectif global de nos travaux est de corrélérer les profils inflammatoires / immunitaires et virologiques au moment d'une crise d'asthme et à un état stable, aux phénotypes cliniques d'asthme de l'enfant, profils de réponse au traitement, et modes évolutifs. J'ai rejoint l'équipe depuis mon Master 2 en 2015 et j'ai travaillé sur ce projet à travers différents aspects : médecin investigateur avec participation à l'inclusion et au suivi des enfants, traitement des échantillons au sein du laboratoire au cours des années de Master 2 et thèse, et travail d'analyse de données.

La cohorte VIRASTHMA a inclus 72 enfants **d'âge scolaire (6-16 ans)** avec un asthme allergique entre 2008 et 2012. **En 2015, nous avons rapporté dans le journal *Respiratory Research* des altérations de la réponse antivirale au cours d'une crise d'asthme sévère, le plus souvent viro-induite (62%) (57).** Cette réponse défectueuse était plus prononcée dans un groupe de patients avec une inflammation neutrophilique et sujets à une réinfection virale à l'état stable.

L'asthme prend ses racines dans la jeune enfance. Pour mieux comprendre l'histoire naturelle de l'asthme, nous avons initié la cohorte VIRASTHMA 2, étude multicentrique, prospective et observationnelle, menée en collaboration avec les services de pneumologie pédiatrique du CHU de Lille et d'autres centres hospitaliers de la région Hauts-de-France (Arras, Lens, Roubaix, Tourcoing, Douai, Seclin, Béthune), les laboratoires de virologie et de bactériologie du centre de biologie pathologie du CHU de Lille, le laboratoire d'immunologie

et le département de bio-statistiques du CHU (N° ID-RCB : 2014-A01687-40 – N° Clinical Trial : 03960359 - Promoteur : CHU Lille – Pr Antoine Deschildre). Les enfants avec un asthme préscolaire (1-5 ans) ont été inclus entre 2015 et 2018 pendant une hospitalisation pour une crise d'asthme sévère. Les antécédents et les données anamnestiques, le plasma et les échantillons nasaux ont été collectés au moment de la crise et à l'état stable, 8 semaines plus tard, et les expectorations induites ont été réalisées au moment de la crise. Les enfants sont entrés dans un suivi prospectif jusqu'à l'âge de 18 ans.

J'ai rédigé un premier article original sur les données de la cohorte, publié dans *Pediatric Allergy and Immunology* en 2020, dont l'objectif était de comparer les profils cliniques, virologiques et inflammatoires / immunitaires au moment de la crise d'asthme, entre les phénotypes d'asthme préscolaire : asthme à facteurs déclenchant multiples (MTW : multiple trigger wheeze), asthme viral épisodique (EVW : Episodic viral wheeze) et asthme intermittent sévère (SIW : severe intermittent wheeze) (71). Au total, 147 enfants ont été inclus. Ils étaient atopiques (47%), exposés aux moisissures (22%) et à la fumée de cigarette (50%), et sujets à des crises d'asthme fréquentes (≥ 2 dans l'année précédente chez 70%). Nous avons confirmé le rôle majeur des infections virales, observées chez la quasi-totalité des enfants à l'inclusion (94% des enfants, RV : 73%) et chez plus de 2/3 des enfants à l'état stable (RV : 51%), sans différence entre les phénotypes. Nous avons aussi identifié la présence de bactéries pathogènes (résultats présentés en congrès, non publiés) (72,73). Les enfants avec les phénotypes MTW (n=92, 63%) et SIW (n=37, 25%), les plus sujets aux crises d'asthme, présentaient des concentrations plasmatiques plus faibles de cytokines Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-5), pro-inflammatoires (TNF- α), anti-inflammatoires (CXCL10) et de la réponse antivirale (IFN- β , CXCL10) ainsi que des taux plus faibles d'IFN- γ dans les expectorations au moment de la crise que les enfants avec le phénotype EVW (n=18, 12%). Nos résultats suggèrent donc un défaut de réponse antivirale et inflammatoire au moment de la crise chez les patients les plus sévères, exacerbateurs fréquents. A l'état stable, ils présentaient également des taux plasmatiques plus faibles d'IFN- γ et de CXCL10.

Nous avons poursuivi, avec le Dr Ilka Engelman et le Pr Didier Hober, virologues,

nos travaux sur la cohorte VIRASTHMA 2 par la recherche d'un passage systémique des virus respiratoires, ou virémie, au moment de la crise. Ces travaux ont fait l'objet d'un encadrement de mémoire de DES de pédiatrie et de DIU de Pneumologie Pédiatrique (Constance Morel). Sur les 105 enfants avec un asthme préscolaire avec RT-PCR nasale positive pour RV/EV et échantillon de plasma disponible, environ un tiers avait une virémie, la majorité à RV-C (82%). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature (74–76). Une explication possible pourrait être que le RV-C a un effet plus prononcé sur l'intégrité de la barrière épithéliale que les autres types de RV, hypothèse qui reste à vérifier chez les patients asthmatiques (9). La description microbiologique précise a fait l'objet d'une courte communication, récemment acceptée pour publication dans le *Journal of Medical Virology* (Lejeune S, et al. *J Med Virol*, 2024). Les patients virémiques étaient plus souvent des garçons que les patients non virémiques (69 % contre 49 %, $p=0.041$) et moins susceptibles de recevoir un traitement d'entretien par CSI (19 % contre 39 %, $p=0.041$). Ils avaient tendance à être plus âgés et à avoir davantage de maladies atopiques associés. Il n'y avait pas de différence dans les paramètres cliniques de l'exacerbation, ni dans les compositions cellulaires des sputum induits. Il n'y avait pas de différence dans les taux de cytokines dans le plasma (exprimés, après normalisation, en z-scores). En revanche, les z-scores d'IL-5, IL-22 et IL-29/IFN λ dans les sputum étaient significativement plus élevés chez les patients virémiques que chez les non virémiques, alors que les taux de MIP-3 α et de RANTES étaient significativement plus faibles. Ces différences suggèrent qu'il existe un profil inflammatoire spécifique, associé aux infections à RV-C et à la virémie, avec un défaut d'activation majeure des voies liées au PRR, l'absence de modulation des cytokines pro-inflammatoires ou des cytokines antivirales, et un défaut de mobilisation des cellules immunitaires, facilitant la réplication et la dissémination du RVC et l'altération de la barrière épithéliale. L'augmentation de la sécrétion d'IL-22 pourrait refléter le début de la phase de remodelage chez ces patients, à l'origine de changements structurels au sein des voies aériennes. La virémie pourrait alors être un reflet indirect de l'inflammation locale et de l'étanchéité de la barrière épithéliale respiratoire. Un argument en faveur de cette hypothèse

est l'association négative entre la virémie et le traitement par CSI au moment de l'exacerbation, ce qui suggère qu'une réduction de l'inflammation dans les voies respiratoires pourrait protéger contre la virémie. Il est à noter que chez les patients virémiques, les comorbidités allergiques tendent à être plus fréquentes, ce qui suggère également un défaut de barrière. Dans l'ensemble, une hypothèse plausible pour expliquer nos résultats pourrait être le fait que les RV-C utilisent le récepteur cellulaire CDHR3, contrairement aux RV-A et RV-B et ainsi affecte une sous-population de cellules épithéliales plus sensibles à l'infection par le RV. *Ces résultats ont été résumés dans une lettre de recherche, qui vient d'être acceptée dans la « revue bleue » (Lejeune S, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2024, in production).*

14/ Apports de travaux de recherche fondamentale menés au laboratoire

En parallèle des travaux de recherche translationnelle, nous avons développé au laboratoire des modèles expérimentaux précliniques cellulaires et murins.

Nous avons ainsi développé un modèle murin d'infection virale chez le nouveau-né, en collaboration avec l'équipe des Dr David Torres et Dr Véronique Flamand (Institut d'Immunologie Médicale, Université Libre de Bruxelles). Au cours de mon Master 2 et de ma thèse d'université, j'ai mené des expérimentations *in vitro*, à ce jour non publiés (*Présentation aux Journées de Recherche Respiratoire, 2015*), sur des cellules épithéliales respiratoires (AEC) néonatales murines, obtenues par isolement de trachées de souriceaux (par comparaison à des cellules isolées sur trachées de souris adultes). Les cultures cellulaires, à confluence, ont été mises en présence de particules virales pendant 24-48h : VRS de sérotype A2 (souche clinique, Dr Ilka Engelmann, laboratoire de virologie du CHU de Lille), RV de sérotype 1B (ATCC, RV de groupe mineur ayant la capacité d'infecter les AEC murines en interagissant avec le LDL récepteur présent à la surface), et PVM (Dr Laurent Gilet, Université de Liège, Belgique), analogue murin du VRS. En réponse au VRS, nous avons identifié un défaut d'expression de TLR7/8 au sein des cellules néonatales, sans qu'il n'y ait de différence sur l'expression d'IRF7. Nous n'avons pas montré de différence

dans la réponse IFN, mais une modulation de l'expression de l'alarmine IL-33. En réponse au RV, nous avons identifié un défaut d'expression de TLR7 et IRF7 au sein des cellules néonatales, une tendance à une réponse inflammatoire (IL-6 et CXCL1) moins marquée, et, contrairement au VRS, une plus faible induction d'IL-33. Les expérimentations avec le PVM n'ont pas permis de conclure, sur l'impact de l'infection par ce virus sur les cellules néonatales (probables expérimentations à des doses ou temps non optimaux).

Afin de cibler notre principal virus d'intérêt, j'ai initié en 2021 une collaboration avec le Pr Yuri Bochkov (University of Wisconsin-Madison, USA) pour l'utilisation d'une souche de RV de sérotype C15. *Au cours du travail de Master 2 de Victoire Bohuon (2021-2022), que j'ai encadré,* nous avons comparé les réponses de cultures d'AEC humaines (lignée Beas2B) infectées par RV-1B et RV-C15, à l'état basal et en contexte asthmatique (adjonction de cytokines Th2 dans les milieux de culture). Bien que nous ayons eu des difficultés à produire et quantifier les RV, nous avons observé une réponse anti-virale et inflammatoire plus tardive après inoculation de RV-C15. Ces travaux ont été complétés par RT-PCR sur les cellules d'expectorations induites des enfants d'âge préscolaire inclus dans la cohorte VIRASTHMA 2, infectés par RV-C, versus RV-A au cours d'une crise d'asthme. L'induction de CXCL8 et IFN- β était significativement plus importante chez les patients infectés par RV-C versus RV-A, sans impact de la présence d'une virémie.

Dans l'ensemble, nos travaux confirment et complètent les données de la littérature sur les interactions entre virus et asthme, en suggérant une influence de l'âge et de l'immaturité de la réponse immunitaire innée, de l'environnement cytokinique T2, et de l'espèce virale infectante. Il semble que les conditions propices au développement de la réponse inflammatoire de l'asthme et des épisodes d'exacerbations impliquent très fréquemment des pathogènes particuliers, les RV-C et sont influencées par l'âge, le terrain génétique, et l'état de la barrière épithéliale, soumise aux agressions multiples de l'environnement.

15/ Rôle des interactions hôte-microbiote au sein des muqueuses

Selon la théorie hygiéniste, les enfants exposés tôt dans leur vie à la diversité microbienne ainsi qu'aux helminthes sont moins susceptibles de développer des maladies atopiques, en particulier l'asthme, ces infections contribuant au développement du système immunitaire en provoquant une forte réponse IgE (77). Le dialogue avec les espèces commensales du microbiote est également essentiel pour le développement du système immunitaire et l'homéostasie des muqueuses et l'hypothèse des "vieux amis", ou hypothèse microbienne, a été proposée comme alternative à la théorie hygiéniste (78). Cette hypothèse suggère que l'augmentation des maladies atopiques est, au moins en partie, attribuable à une dérégulation immunitaire, résultant d'un manque d'exposition à certains microorganismes, qui dans l'évolution ont été conservés en parallèle de l'espèce humaine.

En parallèle des espèces commensales, les bactéries pathogènes jouent aussi un rôle dans les processus physiopathologiques conduisant aux maladies atopiques. Une diminution de l'abondance relative des espèces de *Bifidobacterium* dans l'intestin et une augmentation du phylum des *Proteobacteria* dans les poumons (dont les bactéries pathogènes appartenant aux genres *Haemophilus*, *Moraxella* et *Neisseria*) ont été associées à l'asthme pédiatrique (79). Comme nous l'avons vu, les virus peuvent aussi jouer un rôle dans la genèse d'une inflammation de type Th2, notamment au sein des voies respiratoires. Enfin, d'autres agents pathogènes comme les champignons peuvent interagir avec la réponse inflammatoire (80).

Des mécanismes immunologiques communs impliquant l'ensemble des compartiments muqueux pourraient moduler l'expression des maladies atopiques associées à l'asthme. Le dialogue entre le poumon et les autres interfaces de l'organisme est essentiel. Le tractus gastro-intestinal, plus grande zone d'échange avec l'environnement extérieur, représente un défi pour le système immunitaire (81). Au sein du tube digestif, des interactions complexes ont lieu entre les cellules non immunitaires et les cellules constituant le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) dans les plaques de Peyer, l'appendice et les follicules lymphoïdes isolés. les mécanismes de la tolérance orale aux protéines

alimentaires sont étroitement liés à ceux responsables de la tolérance aux microbes commensaux (82). De la même façon, les antigènes (allergènes, pathogènes et microbiote) peuvent stimuler le système immunitaire s'ils sont capables de passer la barrière cutanée, et ainsi se lier aux APC de la peau (cellules de Langerhans), phénomènes favorisés par l'irritation de la peau, les protéases contenues dans certains allergènes, ou des mutations de perte de fonction dans le gène de la *Filaggrine* (83,84). Une rupture de la barrière, une défaillance ou un manque de développement d'un processus tolérogène contre les particules étrangères pourraient conduire au développement des maladies atopiques, voire de manifestations systémiques comme observées dans l'anaphylaxie d'origine alimentaire.

Au cours de ma mobilité hospitalo-universitaire au Sean Parker Center, Université de Stanford, USA (Dr Sharon Chinthrajah, Pr Kari Nadeau), j'ai pu diriger un travail mené en collaboration avec la laboratoire de spectrométrie de masse de Stanford, publié comme lettre de recherche dans la revue *Allergy*, utilisant une technique récente appelée TOMAHAQ (triggered by offset, multiplexed, accurate mass, high resolution, and absolute quantitation) (85), basée sur une détection ciblée de multiples peptides par spectrométrie de masse (86). L'objectif était de rechercher, au sein de plasmas de 32 individus sains (2-20 ans), 115 peptides issus de protéines de l'intestin, de la peau, et de l'épithélium respiratoire (intervenant dans la réponse Th2, peptides antimicrobiens et de mucines, peptides du microbiote, etc.), pouvant indiquer un défaut de barrière. Au total, 57 peptides gastro-intestinaux et muqueux différents ont été quantifiés, dont 31 étaient fortement interconnectés. Nous avons identifié un peptide bactérien en particulier, qui avait le plus d'interactions avec les autres peptides, en particulier avec d'autres peptides gastro-intestinaux et la zonuline, tous deux associés à une augmentation de la perméabilité intestinale dans la littérature. Ce peptide était spécifiquement issu de la protéine AAP de *Staphylococcus epidermidis*, commensal de la flore cutanée, et pourrait donc jouer un rôle crucial dans la médiation de la perméabilité de la barrière. Il pourrait être un biomarqueur de défaut de barrière, et de maladie atopique au sens plus large.

16/ Impact de l'environnement intérieur et extérieur sur l'atopie

L'exposition aux polluants intérieurs, tels que la fumée de tabac, les moisissures, les agents irritants, ainsi que la pollution extérieure, dérivée de la circulation routière et d'autres activités humaines, est associée à l'asthme. L'impact néfaste de ces expositions pourrait commencer dès la vie intra-utérine (87). L'impact du tabagisme environnemental post-natal sur la maladie asthmatique n'est plus à démontrer, avec une association forte au risque de survenue de l'asthme (88,89), d'exacerbations sévères (88,90) et d'asthme sévère (91,92). L'impact sur la croissance de la fonction respiratoire et sur le risque de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) du jeune adulte est également bien démontré (93–98).

En recherche clinique, nous avons mené l'étude CHAMPIASTHMA, étude d'observation multicentrique et transversale dans 11 centres hospitaliers des Hauts-de-France, dont l'objectif était de mesurer l'association entre l'exposition à l'humidité et/ou aux moisissures (EHM), et le contrôle de l'asthme chez les enfants asthmatiques (Thèse d'exercice et mémoire de DES, Margaux SAUVÈRE) (*Sauvère M, et al, soumis*). Les enfants asthmatiques âgés de 1 à 17 ans ont été classés en fonction de l'EHM, telle qu'évaluée par un questionnaire standardisé administré à leurs parents. Parmi les 424 patients inclus dans l'étude, un tiers avaient déclaré une EHM. Ces patients avaient plus souvent un asthme non contrôlé (évalué selon les critères GINA et les scores de contrôle de l'asthme [Asthma Control test : ACT]) et des exacerbations (plus de consultation d'urgence non programmées pour asthme, tendance à une utilisation plus importante de corticostéroïdes oraux). A noter que 12 % des enfants étaient sensibilisés aux moisissures, sans différence d'EHM.

En ce qui concerne la pollution particulaire, plusieurs travaux ont confirmé que l'augmentation des principaux polluants atmosphériques gazeux, NO₂, SO₂, CO et O₃, était associée à un risque accru d'asthme (99–101). Les particules fines (PM) de diamètre ≤10µm (par exemple, PM₁₀ et PM_{2,5}) sont particulièrement nocives car elles peuvent pénétrer profondément dans les voies aériennes distales. L'exposition aux particules peut contribuer

au développement de la sensibilisation aux allergènes aéroportés de l'asthme et de la rhinite allergique et peut exacerber un asthme préexistant (102). En effet, l'adsorption d'allergènes tels que les pollens sur des particules entraîne des modifications de ces protéines qui peuvent renforcer leur allergénicité (102,103). Les changements climatiques, à l'origine d'une augmentation des vagues de chaleur, des orages, d'une plus grande variabilité des températures, d'une augmentation de la pollution atmosphérique, des sécheresses et inondations pourraient augmenter l'exposition à certaines particules et toxiques, contribuant à l'apparition et à l'aggravation des troubles allergiques, en particulier l'asthme et la rhinite allergique (104).

Dans un travail de recherche clinique basé sur les données CIM-10, en collaboration avec l'équipe de recherche « Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement » (Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167 – RID -AGE – Dr Luc Dauchet et Dr Florent Occelli), nous avons décrit l'association entre les taux de polluants environnementaux et la survenue des crises d'asthme de l'enfant dans la métropole lilloise (Thèse d'exercice, Laure-Anne HUËT) *(Huët LA, et al, en préparation)*. Nous avons sélectionné les passages d'enfants de 1 à 16 ans résidant en métropole lilloise, pour une crise d'asthme, aux urgences pédiatriques ou en soins critiques au CHU de Lille, et obtenu en parallèle, les taux quotidiens des principaux polluants fournis par ATMO Haut-de-France, ajustés aux données météorologiques. Nous avons réalisé un modèle de régression logistique binaire conditionnelle pour obtenir des Odds ratio (IC 95%) selon différents lags d'exposition (J0 à J-6). Nous avons mis en évidence une association entre les taux de polluants et les passages aux urgences pour crises d'asthme, en cas d'augmentation de l'exposition 2 jours avant pour les $PM_{2.5}$: OR 1,22 (1,09-1,36) et les PM_{10} : OR 1,20 (1,07-1,35), et de l'exposition moyenne de 1 à 5 jours avant pour le NO_2 : OR 1,34 (1,10-1,62) et le NO à taux élevés : OR 1.27 (1.01 à 1.61). Un cumul de plusieurs jours d'exposition avait un impact d'autant plus important. Notre étude préliminaire illustre donc l'impact négatif de la pollution industrielle et automobile sur la survenue de crises d'asthme chez l'enfant dans notre région.

2/ Rôle de l'atopie dans la sévérité et la précocité de l'asthme pédiatrique

21/ Comorbidités atopiques et sévérité de l'asthme chez l'enfant : Données de la cohorte française COBRAPed

La dermatite atopique et les allergies alimentaires, qui se développent également dans la jeune enfance, sont fréquemment associés à l'asthme, et pourraient influencer son histoire naturelle, sa sévérité (43).

Les données de la cohorte d'observation prospective multicentrique française COBRAPed (Pediatric Cohort of Bronchial Obstruction and Asthma), constituée d'enfants d'âge préscolaire (3-6 ans) et d'enfants d'âge scolaire (7-11 ans), inclus dans 12 CHU français, dont le CHU de Lille, présentant un AS et non sévère et entrés dans un suivi prospectif jusque l'âge de 18 ans, nous ont permis de préciser les facteurs influençant la sévérité de l'asthme. *J'ai travaillé sur l'analyse des données et rédigé l'article original, publié dans *The Journal of Allergy and Clinical Immunology : In Practice*, en co-1^{er} auteur (105).* Notre objectif principal était de déterminer si les facteurs associés à la sévérité de l'asthme différaient entre les enfants d'âge préscolaire et les enfants d'âge scolaire. Un total de 131 enfants d'âge préscolaire (92 AS et 49 asthmes non sévères) et 207 enfants d'âge scolaire (92 AS et 115 asthmes non sévères) ont été inclus. En analyse uni- et multivariée, à l'âge préscolaire, l'AS était associé au tabagisme parental et à l'exposition aux moisissures / à l'humidité au domicile par rapport aux asthmes non sévères. À l'âge scolaire, les antécédents de dermatite atopique et d'allergie alimentaire étaient plus fréquents chez les enfants atteints d'AS que chez ceux avec un asthme non sévère. Une analyse multivariée a confirmé que l'AS était associé à des antécédents d'allergie alimentaire.

Ces données suggèrent que l'enfant d'âge préscolaire est plus sensible à son exposome, qui joue un rôle déterminant dans la sévérité de l'asthme. Chez les enfants d'âge scolaire, les comorbidités atopiques prennent le pas sur les facteurs environnementaux.

22/ Profils de sensibilisation associés à l'asthme sévère

L'asthme allergique est le phénotype le plus commun d'asthme à l'âge adulte, sa prévalence augmentant avec l'âge avec une progression des sensibilisations pendant l'enfance et une stabilisation à l'adolescence, comme le montrent les données des cohortes néonatales (107–110). Dans la cohorte néonatale Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS), le risque d'admission à l'hôpital pour crise dans les 11 premières années de vie était le plus important pour les enfants avec un profil de sensibilisation précoce et multiple aux aéro-allergènes et dans une moindre mesure avec une sensibilisation aux acariens (111). Les cohortes Multizentrische Allergie Studie (MAS), Protection against Allergy: Study in Rural Environments (PASTURE) et Pollution and Asthma Risk : an Infant Study (PARIS) ont également bien démontré le rôle des sensibilisations allergiques précoces et multiples dans le risque de récurrence des crises, de la persistance de l'asthme, et de l'altération de la fonction respiratoire à long terme (108–110).

Nous avons poursuivi le travail sur la cohorte COBRAPed par l'étude des profils de sensibilisation associés à l'asthme sévère, par puces multiallergéniques comprenant 112 composants allergéniques (ImmunoCAP® ISAC), chez 125 enfants d'âge préscolaire (3-6 ans) et 170 enfants d'âge scolaire (7-12 ans). Cette étude a été récemment publiée dans la revue *Pediatric Allergy and Immunology* (106). Notre objectif était de déterminer si les schémas de sensibilisation permettaient de différencier les enfants avec un asthme sévère de ceux avec un asthme non sévère. Dans l'ensemble, les enfants asthmatiques inclus dans la cohorte avaient le plus souvent des sensibilisations multiples et à des niveaux élevés, qui augmentaient avec l'âge. A l'âge préscolaire, 46% avaient au moins une sensibilisation à un aéro-allergène, 22% à un allergène alimentaire, 20% à un pan-allergène à l'origine de réactivité croisée, et la sensibilisation aux acariens était plus fréquente chez les patients non sévères : 53% contre 24% ($p < 0,01$). A l'âge scolaire, 74% avaient au moins une sensibilisation à un aéro-allergène, 24% à un allergène alimentaire, 33% à un pan-allergène à l'origine de réactivité croisée, et la sensibilisation aux protéines de transfert lipidique non spécifiques (nsLTP) était moins fréquente chez les patients non sévères : 4% contre 16%

($p < 0,01$). Une analyse en clusters a permis d'identifier 3 clusters parmi les préscolaires : (1) sensibilisations multiples, principalement aux pollens de graminées / PR-10 (2) sensibilisations multiples, (3) faibles niveaux de sensibilisations, principalement aux acariens, et 4 clusters parmi les enfants d'âge scolaire : (4) sensibilisations multiples, y compris alimentaires, (5) sensibilisations multiples, principalement aux PR-10, (6) sensibilisations multiples, principalement aux nsLTP, (7) faibles niveaux de sensibilisations, principalement aux acariens. Seul le cluster (4) était associé à l'AS.

Finalement, au sein de la cohorte COBRAPed, les profils de sensibilisations ne permettaient pas de distinguer les enfants avec un AS, à l'âge préscolaire comme à l'âge scolaire, suggérant que les différences entre ces phénotypes pourraient reposer sur des mécanismes non IgE-médiés.

23/ Liens entre asthme et anaphylaxie

Les études épidémiologiques ont montré que l'asthme et les allergies alimentaires partagent de fortes interactions. Comme démontré dans la cohorte COBRAPed, l'allergie alimentaire est un facteur de risque d'asthme sévère (43,44). A l'inverse, certaines études ont montré qu'en cas d'allergie alimentaire, l'asthme est un facteur de risque d'anaphylaxie, voire de réaction mortelle (42,107,108). Une méta-analyse récente a remis en question ce facteur de risque d'anaphylaxie sévère (40).

En recherche clinique, notre unité d'hospitalisation est impliquée depuis plusieurs années dans la thématique des allergies alimentaires et de l'anaphylaxie. **J'ai participé à plusieurs publications, en association avec les Pr Antoine Deschildre et Dr Guillaume Pouessel, sur le sujet (107–112).** Ces travaux précisent les liens entre asthme et anaphylaxie sévère d'origine alimentaire. L'âge, et surtout la notion de durée des symptômes et de réponse au traitement influencent la sévérité de l'anaphylaxie. Le nouveau concept d'« anaphylaxie réfractaire » émerge, prenant en compte non pas la gravité à un moment donné mais surtout l'évolution de l'anaphylaxie dans le temps, et en réponse à l'adrénaline (113).

Je co-encadre depuis l'année universitaire 2023-2024 le Dr Guillaume Pouessel (directeur : Pr François Dubos, METRICS ULR2694), pédiatre spécialisé en pneumologie et allergologie, pour sa thèse d'université. Les objectifs du travail de thèse sont : (1) De définir le concept d'anaphylaxie réfractaire ; (2) D'identifier les facteurs de risque d'anaphylaxie réfractaire, en particulier dans la situation de l'allergie alimentaire ; (3) D'aboutir à la création d'un registre national des cas d'anaphylaxie sévère en France.

24/ Apport des approches de biologie systémique de type OMIQUES

Pour aller plus loin dans l'exploration de ces mécanismes, et mieux caractériser les patients, les outils numériques ou les approches biologiques intégrées pourraient être utiles. Le développement des études de type "omiques", c'est-à-dire impliquant une investigation complète à haut débit et systématique des paramètres biologiques a été permis par les progrès technologiques (114). Ces dernières années, les approches de biologie des systèmes ont été de plus en plus utilisées pour étudier les mécanismes de l'asthme et faciliter la découverte de biomarqueurs associés au diagnostic et au pronostic (115). Parmi les technologies omiques, citons la génomique, l'épigénomique, la transcriptomique, la protéomique (comme la méthode TOMAHAQ, citée ci-dessus), la métabolomique, et la microbiomique. En particulier, les analyses transcriptomiques, qui visent à étudier tous les transcrits d'ARN dans un échantillon biologique, permettent d'identifier une grande quantité de gènes modulés dans une condition donnée. La métabolomique est la mesure systématique des métabolites (généralement de petites molécules) produit dans un système vivant, par l'hôte et par les espèces le colonisant, notamment les sucres, les lipides, les acides aminés, les acides gras. Les identités et les quantités de métabolites sont mesurées par résonance magnétique nucléaire ou par chromatographie liquide - spectrométrie de masse. Des métabolites provenant du plasma, du sérum, de l'urine et du condensat de l'haleine expirée ont été identifiés dans le contexte de l'asthme, reflétant divers processus biologiques (115). Certains métabolites microbiens et leurs récepteurs dans les cellules immunitaires de l'hôte ont été identifiés (116).

Au cours de ma mobilité hospitalo-universitaire au Sean Parker Center, Université de Stanford, USA (Dr Sharon Chinthrajah, Pr Kari Nadeau), j'ai pu mener un travail publié dans la revue Américaine *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (117). J'ai poursuivi le travail sur les échantillons issus des cohortes régionales VIRASTHMA et VIRASTHMA 2 à la recherche de biomarqueurs associés au profil d'asthme, en particulier à l'atopie grâce à l'intégration des échantillons d'enfants américains suivis à l'université de Stanford, incluant des enfants avec un asthme allergique, un asthme non allergique, une autre maladie allergique (allergie alimentaire, dermatite atopique), et des contrôles sains. Nous avons émis l'hypothèse qu'il existait un profil métabolomique distinct chez les enfants atopiques par rapport aux enfants non atopiques. Chez 470 enfants issus des cohortes VIRASTHMA et des cohortes américaines, classés en 4 groupes distincts en fonction de l'existence d'un asthme et d'une atopie (définie par une sensibilisation biologique par test cutanée et/ou IgE spécifique), des profils métabolomiques globaux non ciblés ont été générés par chromatographie liquide à ultra-haute performance et spectroscopie de masse en tandem (UPLC-MS/MS). Par techniques de bio-informatique, nous avons sélectionnés, parmi 773 métabolites, 362 métabolites qui étaient discriminants entre les 4 groupes : asthme atopique (At+As+), asthme non atopique (At-As+), atopie sans asthme (At+As-), contrôles sains (At-As-). Notre analyse a révélé le profil métabolomique le plus diversifié dans la comparaison At+As+/At-As-, suivi de la comparaison At-As+/At-As-, suggérant que l'asthme était l'affection la plus discriminante associée à des changements métabolomiques. Les profils métabolomiques chez les patients avec un asthme allergique (At+As+) étaient caractérisés par des niveaux plus élevés d'acides biliaires, de sphingolipides et de phospholipides, et des niveaux plus faibles de polyamine, de tryptophane et d'acides aminés gamma-glutamylés. Ce profil suggère des mécanismes sous-jacents tels que la modulation des interactions hôte-pathogène et du microbiote intestinal, des changements épigénétiques dans la différenciation des LT et des propriétés antioxydantes plus faibles de l'épithélium des voies respiratoires, mécanismes pouvant jouer un rôle clé dans la tolérance pendant l'enfance.

La complexité et l'hétérogénéité de l'asthme font qu'il est très peu probable qu'un seul biomarqueur ou une seule approche omique permette d'identifier un biomarqueur unique. L'intégration de données à des échelles multiples est nécessaire pour construire des modèles qui faciliteront notre compréhension des réseaux interactifs dynamiques qui sous-tendent les maladies allergiques et leurs différents phénotypes (118). Dans l'ensemble, les approches de biologie systémique et les technologies omiques ont un grand potentiel d'application dans la recherche sur l'asthme pour faciliter notre compréhension du mécanisme de la maladie, et pour identifier des biomarqueurs pour le diagnostic et le pronostic.

3/ Implication de certaines cibles thérapeutiques, dont l'IL-22, dans le remodelage et les trajectoires de l'asthme sévère au cours de l'enfance

31/ Histoire naturelle de l'asthme

La meilleure compréhension de l'histoire naturelle de l'asthme au cours de l'enfance a été rendue possible grâce aux cohortes néonatales. Différents profils d'évolution ont été décrits au cours de l'enfance, et les facteurs susceptibles d'influencer l'histoire naturelle de l'asthme sont multiples. Dans la cohorte historique de Tucson (Arizona, USA), 4 profils d'évolution étaient décrits au cours des 6 premières années de vie chez des enfants nés sains : jamais de sifflement (52%), « sifflements intermittents à début précoce (avant 3 ans) » (20%), « sifflements à début tardif (après 3 ans) (15%), « sifflements persistants » (avant 3 ans, persistent après 3 ans) (14%) (47). Le profil "sifflements à début précoce" était associé au tabagisme maternel, à l'absence d'atopie personnelle et familiale, et à une altération fonctionnelle précoce et persistante. Le profil "sifflements à début tardif" était associé au sexe masculin, aux antécédents maternels d'asthme, à l'atopie et à une rhinite allergique comme comorbidité. Le profil "sifflements persistants" cumulait les facteurs de risque des 2 précédents groupes, en particulier une dégradation précoce de la fonction respiratoire. L'atopie apparaît donc comme un déterminant majeur. Comme énoncé précédemment, les cohortes néonatales ont bien démontré que les sensibilisations allergiques précoces et multiples au cours de l'enfance sont associées au risque de récurrence des crises, de la persistance de l'asthme, et de l'altération de la fonction respiratoire à long terme (108–110). D'autres travaux ont évalué l'évolution de la fonction respiratoire. Aux Etats-Unis, l'étude Childhood Asthma Management Program (CAMP) a permis d'étudier les profils de croissance de la fonction respiratoire jusque l'âge adulte (30 ans) chez des enfants asthmatiques inclus entre 4 et 11 ans (119). Quatre groupes d'effectifs proches ont été mis en évidence : un profil de croissance normale de la fonction jusqu'à l'âge de 20 ans, puis un déclin physiologique à partir de l'âge de 30 ans et 3 profils d'évolution anormale : déclin précoce avant 30 ans ; croissance réduite n'atteignant pas 100% de la fonction théorique ;

et croissance réduite associée à un déclin précoce. Ces 2 derniers profils étaient très significativement associés au risque de bronchopathie chronique obstructive (BPCO) du jeune adulte (36% vs 8% si croissance normale). Un profil d'évolution fonctionnelle anormale était associé au tabagisme *in utero*. Le profil de croissance fonctionnelle réduite était associé au sexe masculin, à l'asthme à début précoce et à des altérations fonctionnelles déjà présentes à l'inclusion avec en plus l'atopie quand il était associé à un déclin précoce.

Dans un travail à ce jour non publié, présenté au Congrès de Pneumologie et Allergologie Pédiatrique (CPAP) en 2023, nous avons décrit l'évolution à l'âge de 7 ans des enfants d'âge préscolaire inclus au moment d'une crise d'asthme dans la cohorte VIRASTHMA 2 (travail d'option Pneumologie et de DES de Pédiatrie de Laure-Anne HUËT). Parmi les 106 enfants évalués à l'âge de 7 ans, 17% étaient en rémission, 56% recevaient un traitement d'entretien, 15% avaient un asthme sévère. Les phénotypes d'asthme décrits dans les années préscolaires (asthme viro-induit, asthme intermittent sévère, asthme multi-trigger) étaient instables, 39% des enfants ayant changé de phénotype à l'âge de 7 ans. Les facteurs de risque identifiés pour l'asthme persistant étaient : l'atopie, la sensibilisation aux pneumallergènes, un taux plus élevé d'éosinophilie sanguine et d'IgE totales. Les facteurs de risque associés au besoin de traitement de fond à l'âge de 7 ans étaient : la présence d'un traitement de fond à l'inclusion et la rhinoconjonctivite allergique. A noter que parmi les 73 enfants ayant des paramètres de fonction pulmonaire disponibles, la majorité avait une fonction pulmonaire normale (3 enfants avec un VEMS préBD $\leq -1,64$ zscore, 5 avec un VEMS/CVF préBD $\leq -1,64$ zscore, et une FeNO médiane de 10,9 ppb (6,5 ; 22,0).

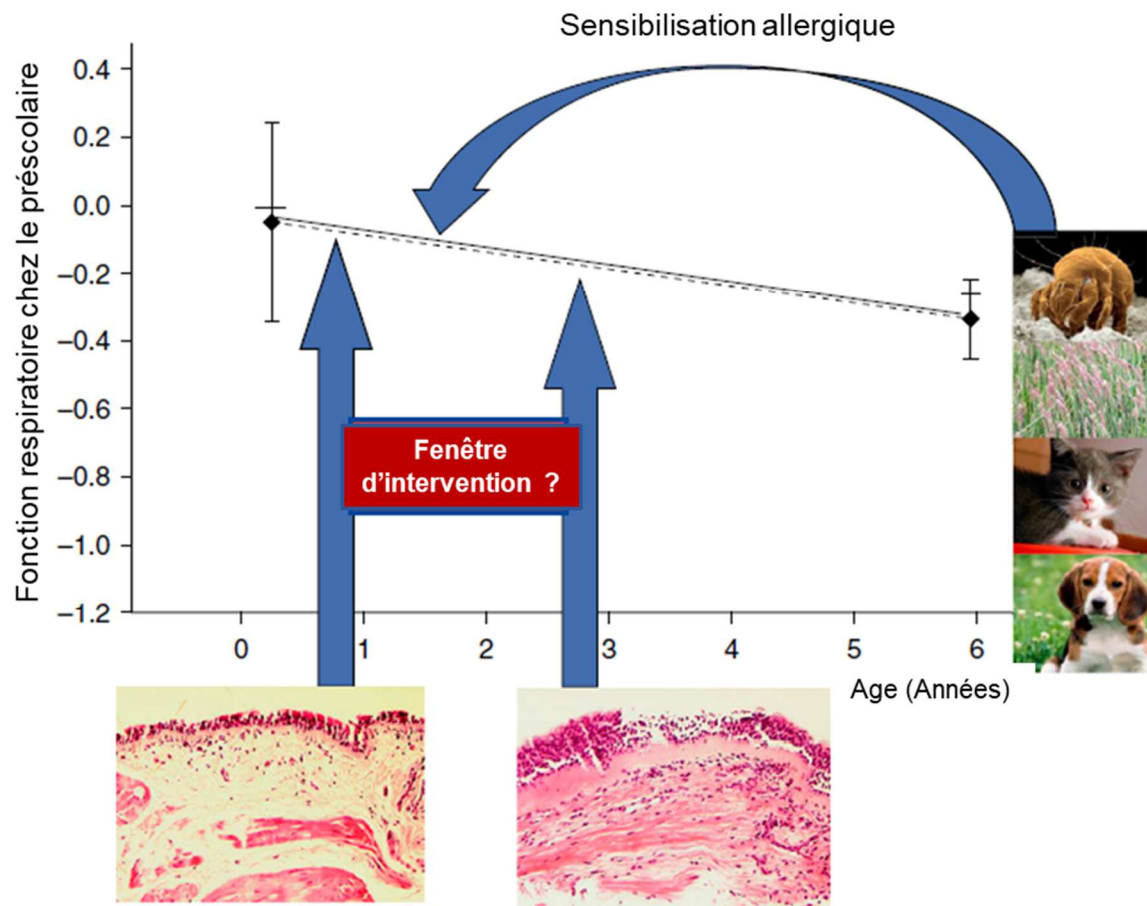
Au total, la plupart des enfants présentant un asthme à l'âge préscolaire évoluent vers la persistance de l'asthme à l'âge scolaire, en particulier s'ils ont présenté une crise d'asthme sévère, bien que les phénotypes cliniques puissent varier dans le temps. Comme démontré dans la cohorte COBRAPed, nous confirmons ici que la présence d'atopie et d'inflammation à éosinophiles apparaissent comme des facteurs prédictifs d'asthme persistant à l'âge de 7 ans.

32/ Le remodelage intervient précocement

Sur le plan lésionnel, il est maintenant établi que le remodelage apparaît précocement dans l'histoire naturelle de l'asthme. Le remodelage est une caractéristique pathologique définie par des changements permanents dans la structure histologique de l'épithélium des voies aériennes, avec une desquamation épithéliale, une hypertrophie et hyperplasie des cellules musculaires lisses, une hypersécrétion de mucus et une hyperplasie des fibres de collagène, une hypertrophie avec fibrose sous-épithéliale, conduisant à un épaississement de la paroi bronchique et contribuant à l'obstruction permanente des voies aériennes. Des études chez l'enfant, dont une menée par notre équipe, ont montré que le remodelage se produit tôt, dès l'âge de 3 ans dans l'asthme sévère du préscolaire (9,30–32). Il existe une corrélation entre l'âge et le remodelage, qui touche l'épaisseur de la membrane basale, la vascularisation et l'épaisseur du muscle lisse, avec un impact positif de l'atopie sur la prolifération du muscle, potentiellement *via* les récepteurs de haute affinité des IgE (FcεRI) présents sur le muscle bronchique (32). L'ensemble de ces travaux suggère que l'histoire naturelle de l'asthme est influençable par de nombreux paramètres, et qu'il existe une fenêtre d'opportunité entre 1 et 3 ans, période pendant laquelle une intervention pourrait minimiser l'altération de la fonction respiratoire, prévenir l'installation d'un remodelage, et modifier l'histoire naturelle de l'asthme (120) (Figure 3).

Figure 3 : L'âge préscolaire : une fenêtre d'opportunité pour des interventions précoces

Issue de Saglani S, Bush A. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 (120)



Les enfants avec un asthme qui évolue depuis l'âge préscolaire et persiste à l'âge scolaire ont une altération précoce de la fonction respiratoire, qui apparaît entre la naissance et 6 ans. Les changements structurels des voies respiratoires se développent parallèlement entre 1 et 6 ans chez les siffleurs préscolaires, et les changements structurels affectant le muscle lisse bronchique sont exacerbés chez les patients qui présentent des signes de sensibilisation allergique précoce. L'ensemble des données physiopathologiques suggère qu'il existe une fenêtre d'opportunité entre 1 et 3 ans, période pendant laquelle une intervention pourrait minimiser l'altération de la fonction respiratoire et modifier l'histoire naturelle de l'asthme.

33/ Rôle de l'inflammation Th17

Dans la littérature, les preuves de l'implication de l'IL-17 et de l'IL-22 dans le remodelage des voies respiratoires sont de plus en plus nombreuses (35). L'équipe "Immunité pulmonaire" du CIIL (Pr Cécile Chenivesse, Dr Anne Tsicopoulos, Dr Patricia de Nadaï), avec laquelle nous fusionnerons en 2026, a développé un modèle original d'asthme chronique murin induit par des allergènes de chien, qui présente une inflammation neutrophile des voies aériennes, une forte expression d'IL-17 et d'IL-22, et des caractéristiques de remodelage bronchique (121).

Je co-encadre, depuis l'année 2022 la thèse d'université de Victor Margelidon-Cozzolino (co-directrice : Dr Patricia de Nadaï, CIIL, soutenance programmée en décembre 2024), portant sur ce modèle murin d'asthme allergique à l'allergène de chien. Dans un premier travail, décrit dans un article actuellement en cours de finalisation, il a pu démontrer la cortico-résistance du modèle, étape importante pour montrer que ce modèle s'approche des caractéristiques des patients avec asthme sévère non T2. Brièvement, l'asthme neutrophilique a été induit chez des souris C57bl/6J par une sensibilisation intranasale par l'allergène de chien (jour 1 à 5), suivie de trois semaines consécutives de provocation intranasale par l'allergène (jour 15 à 33) avec administration intrapéritonéale quotidienne de 1 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone au cours de la dernière semaine de provocation. Les résistances des voies aériennes en réponse à la méthacholine, l'inflammation cellulaire dans le lavage bronchoalvéolaire, l'expression des cytokines dans les poumons et les caractéristiques pathologiques du remodelage des voies aériennes : hyperproduction de mucus, fibrose sous-épithéliale hypertrophie des muscles lisses, ont été évaluées en réponse à la dexaméthasone. Malgré ce traitement, nous avons constaté une persistance de l'hyperactivité des voies aériennes, de l'inflammation neutrophilique des voies aériennes et de la réponse IL-17 chez les souris traitées par stéroïdes, alors que la réponse à l'IL-22 a été inhibée. Les caractéristiques pathologiques du remodelage des voies aériennes induites par l'allergène canin, notamment l'hyperproduction de mucus, la fibrose sous-épithéliale et l'hypertrophie des muscles lisses, n'ont pas été éliminées par la dexaméthasone.

La deuxième partie du projet de thèse qui s'intéresse au rôle de l'IL-22 dans ce modèle et à l'impact de sa neutralisation a montré des résultats très intéressants sur le remodelage, en particulier sur l'hypertrophie du muscle lisse bronchique, qui doivent être confirmés.

En parallèle de ces travaux de recherche fondamentale, nos travaux de recherche translationnelle, menés chez l'enfant, ont également identifié l'IL-22 comme cytokine d'intérêt. Ainsi, au cours de ma thèse d'université, j'ai participé à l'analyse des données d'évolution de la cohorte d'enfants asthmatiques d'âge scolaire VIRASTHMA (6-16 ans). L'objectif de cette étude, publiée en tant que lettre de recherche dans la revue *Clinical and Experimental Allergy*, était d'explorer la relation entre la réponse inflammatoire et antivirale au moment de l'inclusion et le contrôle de l'asthme au cours de l'année qui a suivie (122). A un an de suivi, 40 patients (65%) ont été classés comme "bons répondeurs" ou "répondeurs partiels" et 22 patients (35%) comme "mauvais répondeurs" : ≥ 2 crises sévères et/ou asthme non contrôlé. Lors de la crise, la présence de virus était moins fréquemment détectée chez les mauvais répondeurs [10 (45%) contre 30 (75%) ; $p=0,020$], les compositions cellulaires dans les expectorations, en particulier le nombre d'éosinophiles, n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. Les taux sanguins et dans l'expectoration induite d'IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-22, IL-29, IFN- γ , IFN- β et Chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5) n'étaient pas différents entre les mauvais répondeurs et les autres. À l'état stable, des valeurs plus faibles de Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) pré- $\beta 2$, VEMS / Capacité Vitale Forcée (CVF) pré et post- $\beta 2$ ont été notés chez les mauvais répondeurs. Le pourcentage d'éosinophiles dans les expectorations et la présence de virus n'étaient pas différents entre les groupes, mais les taux sanguins d'IL-22 étaient plus élevés chez les mauvais répondeurs, ce qui pourrait refléter un degré plus élevé de remodelage des voies respiratoires.

Par ailleurs, comme décrit précédemment, chez les enfants d'âge préscolaire inclus dans la cohorte VIRASTHMA 2, nous avons montré une forte prévalence de virémie au moment de la crise, en particulier lorsque l'infection était à RV de sérotype C, et une association entre la

virémie et des taux plus élevés d'IL-22 dans les sputum (*Lejeune S, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2024, accepted for publication*). Ces données suggèrent que l'infection par le RV-C et la virémie sous-jacente pourraient être associées à un remodelage des voies aériennes plus important, ce qui renforce l'intérêt du suivi de ces patients, notamment en termes de fonction respiratoire.

VI- CONCEPTION ET DIRECTION DES ACTIVITES DE RECHERCHE

Depuis l'obtention de ma thèse d'université, j'ai pu encadrer des travaux de recherche clinique, et de recherche translationnelle et fondamentale au laboratoire. Ces travaux, qui se sont intégrés au fur et à mesure dans mon travail de recherche, ont été décrits précédemment.

Je les reprends dans le tableau ci-dessous. En particulier, je co-encadre 2 thèses d'université (Victor Margelidon-Cozzolino, Guillaume Pouessel), 1 travail de Master 2 (Victoire Bohuon). De plus, j'ai jusqu'à maintenant encadré 2 thèses d'exercice de médecine (Margaux Sauvère, Laure-Anne Huët), 4 mémoires de DES de Pédiatrie (Constance Morel, Fanny Mathieu, Laure-Anne Huët, Margaux Sauvère), 1 mémoire de DIU de Pneumologie pédiatrique (Constance Morel), 2 mémoires d'option pneumologie au sein de DES de pédiatrie (Fanny Mathieu, Laure-Anne Huët). Au cours de l'année 2024-2025, j'assurerai le tutorat d'un travail de Master 2 à venir (Fanny Mathieu).

Etudiant.e	Diplôme	Titre du projet	Objectifs et Méthodes	Principaux résultats
<p>Constance Morel 2020 2021</p> <p>2 publications acceptées Développé dans le chapitre II paragraphe 13/</p>	<p>Direction de mémoire de DES Direction de mémoire de DIU de Pneumologie Pédiatrique</p>	<p>Cohorte VIRASTHMA 2 : Virémies à Entérovirus / Rhinovirus chez les enfants d'âge préscolaire</p>	<p>Objectif : Rechercher la présence d'une virémie à rhinovirus au moment de l'exacerbation induite par le virus et de décrire les caractéristiques biologiques et cliniques associées à la virémie.</p> <p>Méthode : Au sein de la cohorte VIRASTHMA 2 : 105 enfants d'âge préscolaire (1-5 ans) hospitalisés pour une exacerbation sévère, avec disponibilité d'échantillons pour réaliser RT-PCR et typage moléculaire des rhinovirus/entérovirus (sur écouvillons nasopharyngés et échantillons de plasma)</p>	<p>Résultats : 36 échantillons (34,3 %) avaient une virémie positive, la majorité d'entre eux étant des RV-C (26 ; 72,2 %). Les patients virémiques étaient plus souvent des garçons que les patients non virémiques (69,4 % contre 49,3 %, $p=0,041$), et moins souvent traités par des CSI (19,4 % contre 39,1 %, $p=0,041$). Il n'y avait pas de différence dans l'exposition environnementale, le statut atopique personnel et les paramètres cliniques de l'exacerbation. Il n'y avait pas de différence dans les z-scores plasmatiques des cytokines. Les z-scores d'IL-5, IL-22 et IL-29 dans les expectorations étaient significativement plus élevés chez les patients avec virémie que chez ceux sans virémie.</p> <p>Conclusion : La virémie à rhinovirus/entérovirus est fréquente lors des exacerbations sévères d'asthme chez le préscolaire, en particulier en cas d'infection à RV-C</p>
<p>Victoire Bohuon 2022</p> <p>Non publié</p> <p>Développé dans le chapitre II paragraphe 14/</p>	<p>Direction Master 2 (obtenu avec la note de 12,4/20) Université de Rennes</p>	<p>Réponses antivirales et inflammatoires des cellules épithéliales respiratoires à l'infection à différents sérotypes de RV dans un environnement Th2</p>	<p>Objectif : Caractériser les réponses antivirales et inflammatoires des cellules épithéliales respiratoires (AEC) à l'infection par différentes espèces de RV, et la survenue de lésions épithéliales, dans 2 contextes : à l'état basal et dans un contexte asthmatique.</p> <p>Méthode : À l'état basal, des infections <i>in-vitro</i> par différentes espèces de RV ont été réalisées sur cultures d'AEC humaines (lignée Beas2B), après amplification, production et quantification des souches de RV. Pour étudier la réponse en contexte asthmatique, l'expression des molécules des réponses anti-virales et inflammatoires, a été mesurée sur des échantillons d'expectorations induites (EI) des enfants inclus dans la cohorte VIRASTHMA 2, prélevés au moment d'une crise d'asthme déclenchée par une infection à RV.</p>	<p>Résultats : A l'état basal, l'inoculation de RV sur des AEC induit une forte cytotoxicité à 24h. Sous réserve d'une mauvaise estimation du titre du stock viral, le RV-1B induit une plus forte transcription des médiateurs de la réponse inflammatoire et antivirale que les autres sérotypes, et le RV-C15 semble induire une réponse plus tardive. Au sein des cellules d'EI prélevées au cours d'une crise d'asthme, l'induction de CXCL8 et IFN-β est significativement plus importante chez les patients infectés par RV-C versus RV-A, sans impact de la présence d'une virémie.</p> <p>Conclusion : En réponse au RV-C, les AEC développent une réponse anti-virale et inflammatoire spécifique et plus tardive, dans un contexte basal et asthmatique.</p>

<p>Margaux Sauvère 2022 2024</p> <p><i>Manuscrit soumis</i></p> <p>Développé dans le chapitre II paragraphe 15/</p>	<p>Direction de Thèse d'exercice Direction de mémoire de DES</p>	<p>Impact de l'exposition à l'humidité et aux moisissures sur le contrôle de l'asthme chez l'enfant</p>	<p>Objectif : Mesurer l'association entre l'exposition à l'humidité et/ou aux moisissures (EHM) et le contrôle de l'asthme chez les enfants asthmatiques Méthode : Etude CHAMPIASTHMA : étude observationnelle transversale multicentrique chez 424 enfants asthmatiques (1-17 ans) inclus dans 11 centres hospitaliers régionaux. EHM évaluée par questionnaires standardisés remis aux parents. Evaluation du contrôle de l'asthme : GINA, ACT, exacerbations (visites non programmées, utilisation de corticostéroïdes oraux et hospitalisation), paliers de traitement de l'asthme et sensibilisation aux moisissures.</p>	<p>Résultats : Parmi les 424 patients inclus dans l'étude, 146 (34 %) avaient déclaré une EHM. Les patients avec EHM étaient plus souvent non contrôlés selon les critères GINA (64 [45 %] contre 90 [33 %] ; P = 0,03), et avaient des scores ACT plus bas (22 [19-25] contre 24 [21-25] ; P = .02). Ils avaient plus d'exacerbations dans l'année : plus de consultations d'urgence non programmées pour asthme (65 [45%] vs. 86 [32%] ; P = .02), tendance à une utilisation plus importante de corticostéroïdes oraux [37%] vs. 74 [27%] ; P = .09). Au total, 42/341 (12 %) enfants étaient sensibilisés aux moisissures, sans différence entre les groupes d'exposition. Conclusion : L'étude CHAMPIASTHMA confirme que l'EHM est associée à un moins bon contrôle de l'asthme chez l'enfant. La recherche d'une EHM en consultation devrait être systématique, en particulier en cas d'asthme non contrôlé.</p>
<p>Laure-Anne Huët 2022</p> <p><i>Manuscrit en préparation</i></p> <p>Développé dans le chapitre II paragraphe 16/</p>	<p>Direction de Thèse d'exercice</p>	<p>Association entre taux de polluants environnementaux et survenue de crises d'asthme chez l'enfant dans la métropole lilloise</p>	<p>Objectif : Décrire l'association entre les taux de polluants environnementaux et la survenue des crises d'asthme de l'enfant dans la métropole lilloise. Méthode : sélection des passages d'enfants de 1 à 16 ans résidant en métropole lilloise, pour une crise d'asthme, aux urgences pédiatriques ou en soins critiques au CHU de Lille (sur données CIM-10), obtention des taux quotidiens des principaux polluants fournies par ATMO Haut-de-France, ajustés aux données météorologiques. Modèle de régression logistique binaire conditionnelle pour obtenir des Odds ratio (IC 95%) selon différents lags d'exposition (J0 à J-6)</p>	<p>Résultats : Nous avons mis en évidence une association entre les taux de polluants et les passages aux urgences pour crises d'asthme, en cas d'augmentation de l'exposition 2 jours avant pour les PM2.5 : OR 1,22 (1,09-1,36) et les PM10 : OR 1,20 (1,07-1,35), et de l'exposition moyenne de 1 à 5 jours avant pour le NO2 : OR 1,34 (1,10-1,62) et le NO à taux élevés : OR 1.27 (1.01 à 1.61). Un cumul de plusieurs jours d'exposition avait un impact d'autant plus important. Conclusion : Notre étude illustre l'impact négatif de la pollution industrielle et automobile sur la survenue de crises d'asthme chez l'enfant.</p>
<p>Guillaume Pouessel Soutenance : 2026 <i>Publications à venir</i></p> <p>Développé dans le chapitre II paragraphe 23/</p>	<p>Co-encadrement Thèse d'université, avec le Pr François Dubos (METRICS – ULR2694)</p>	<p>Constitution d'un registre national sur l'anaphylaxie sévère en France : connaissances de registres dans le monde, mise en œuvre du registre</p>	<p>1/ Définir le concept d'anaphylaxie réfractaire (revue de la littérature) 2/ Identifier les facteurs de risque d'anaphylaxie réfractaire, en particulier dans la situation de l'allergie alimentaire (données du Réseau d'Allergo-Vigilance) 3/ Aboutir à la création d'un registre national des cas d'anaphylaxie sévère en France.</p>	<p>Encadrement débuté en 2023-2024, résultats en attente</p>

<p>Laure-Anne Huët 2023</p> <p><i>Manuscrit en préparation</i></p> <p>Développé dans le chapitre II paragraphe 31/</p>	<p>Direction de mémoire de DES et option Pneumologie</p>	<p>Facteurs de risque d'asthme persistant à l'âge de 7 ans chez les enfants présentant un asthme du jeune enfant (<5ans) : cohorte VIRASTHMA 2</p>	<p>Objectif : La cohorte VIRASTHMA2 a inclus des enfants (1-5 ans) atteints d'asthme préscolaire, qui ont fait l'objet d'un suivi prospectif. L'étude présentée ici vise à décrire leur évolution à l'âge de 7 ans.</p> <p>Méthodes : Cohorte multicentrique, prospective et observationnelle. Les enfants atteints d'asthme avant l'âge scolaire ont été inclus au cours d'une exacerbation sévère nécessitant une hospitalisation et une corticothérapie par voie générale. Nous avons recueilli les caractéristiques de l'asthme, ainsi que réalisé des prélèvements sanguins, et de sécrétions nasales. Les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 7 ans avec recueil des données suivantes : évolution de l'asthme, prélèvements sanguins et étude de la fonction pulmonaire.</p>	<p>Résultats : Parmi les 106 enfants évalués à l'âge de 7 ans, 17% étaient en rémission, 56% recevaient un traitement d'entretien, 15% avaient un asthme sévère. Les phénotypes d'asthme décrits dans les années préscolaires (asthme viro-induit, asthme intermittent sévère, asthme multi-trigger) étaient instables, 39% des enfants ayant changé de phénotype à l'âge de 7 ans. Les facteurs de risque identifiés pour l'asthme persistant étaient : l'atopie (56% vs 29%, p=0,046), la sensibilisation aux pneumallergènes (56% vs 24%, p=0,015), un taux plus élevé d'éosinophilie sanguine (p=0,018) et d'IgE totales (p=0,015). Les facteurs de risque associés au besoin de traitement de fond à l'âge de 7 ans étaient : la présence d'un traitement de fond à l'inclusion (46% vs 17%, p=0,002) et la rhinoconjonctivite allergique (37% vs 9%, p<0.001).</p> <p>Conclusion : La plupart des enfants hospitalisés pour une crise d'asthme à l'âge préscolaire évoluent vers l'asthme persistant à l'âge scolaire, bien que les phénotypes cliniques puissent varier dans le temps. L'atopie et l'éosinophilie apparaissent comme facteurs prédictifs d'asthme persistant à l'âge de 7 ans</p>
<p>Victor Margelidon-Cozollino Soutenance : déc 2024</p> <p><i>Manuscrit en préparation</i></p> <p>Développé dans le chapitre II paragraphe 33/</p>	<p>Co-encadrement Thèse d'université, avec le Dr Patricia de Nadai (CIIL – INSERM 1019)</p>	<p>Voies des IL-20s et de l'IL-22 comme cibles thérapeutiques de l'inflammation et du remodelage bronchiques dans l'asthme neutrophilique</p>	<p>1/ Evaluer la corticorésistance du modèle murin d'asthme allergique à l'allergène de chien et donc sa capacité à mimer l'asthme sévère humain</p> <p>2/ Etudier l'impact de la neutralisation de l'IL-22 sur les différents paramètres de ce modèle (Inflammation neutrophilique, remodelage bronchique) pour évaluer l'intérêt d'en faire une cible thérapeutique.</p> <p>3/ Etudier l'impact de l'inhibition des IL-20 par la neutralisation de leurs récepteurs sur les différents paramètres de ce modèle</p>	<p>Résultats pour l'objectif 1/ : Les principales caractéristiques du modèle sont corticorésistantes : hyperréactivité bronchique, réponse cytokinique IL-17 et IL-13, inflammation tissulaire, polarisation lymphocytaire Th17 et remodelage bronchique.</p> <p>Résultats pour l'objectif 2/ (préliminaires) : Pas d'effet de la neutralisation de l'IL-22 sur l'inflammation des voies aériennes et tissulaire, que ce soit en termes d'infiltrat cellulaire ou de réponse cytokinique, amélioration de l'hyperréactivité bronchique et du remodelage bronchique</p> <p>Résultats en attente pour l'objectif 3/</p> <p>Conclusion : La première partie du projet de thèse nous permet de conclure à la corticorésistance du modèle, étape importante pour montrer que ce modèle s'approche bien des caractéristiques des patients avec asthme sévère non T2.</p>

<p>Fanny Mathieu 2022</p> <p><i>Non publié</i> Développé dans le chapitre III paragraphe 11/</p>	<p>Direction de mémoire de DES et option Pneumologie</p>	<p>Contrôle de l'asthme et antécédent d'infection à SARS-CoV2 : à propos de 294 patients</p>	<p>Objectif : Evaluer le lien entre l'antécédent d'infection à SARS-Cov2 (COVID-19) et le contrôle de l'asthme chez l'enfant. Méthode : Etude préliminaire sur la cohorte VIRASTHMA COVID G4 : étude transversale, observationnelle, multicentrique. Etude sur les inclusions faites à Lille, Amiens et Lens. Questionnaires concernant l'asthme et la pandémie COVID-19 remis aux parents et complétés par les médecins investigateurs. Contrôle de l'asthme évalué selon les critères GINA et le score ACT</p>	<p>Résultats : 294 patients ont été inclus dans cette étude préliminaire, dont un tiers avait présenté une infection à COVID-19 (COVID +). Le contrôle de l'asthme évalué selon les critères du GINA ou selon l'ACT n'était pas différent chez les patients COVID + et COVID -. Les patients COVID + avaient plus souvent un antécédent d'allergie alimentaire (p = 0,026), une technique d'inhalation incorrecte (p = 0,031), un père travaillant à l'extérieur du foyer (p < 0,01). Il n'y avait pas de différence en termes de nombre d'exacerbations, de cures de corticothérapies ou d'hospitalisations. Conclusion : Comme dans les données de la littérature, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre COVID-19 et contrôle de l'asthme.</p>
<p>Fanny Mathieu Soutenance : 2025 (à venir)</p> <p><i>Non publié</i> Développé dans le chapitre III paragraphe 32/</p>	<p>Direction de Master 2 à venir, Obtention de la bourse de mobilité de la SP2A en avril 2024</p>	<p>Rôle de l'IL-22 dans le remodelage bronchique : évaluation au cours d'une exacerbation viro-induite chez l'enfant asthmatique</p>	<p>Objectif : Etablir s'il existe une association entre les taux d'IL-22 et les marqueurs du remodelage bronchique au cours d'une infection virale à RV chez l'asthmatique. 1/ Impact de l'IL-22 sur le remodelage et la réponse inflammatoire épithéliale <i>in vitro</i>, après infection par RV-C15, dans un contexte d'inflammation de type « T2 » : travail sur cultures cellulaires de cellules épithéliales bronchiques humaines (lignée 16HBE14o) en interface Air-Liquide (ALI) 2/ Impact de l'IL-22 sur le phénotype clinique du remodelage bronchique et la réponse inflammatoire : corrélation <i>in vivo</i>. Mesure de l'IL-22 plasmatique au cours d'une exacerbation viro-induite à RV chez l'enfant asthmatique 3-16 ans (cohorte VIRASTHMA COVID G4)</p>	<p>Encadrement à venir en 2024-2025</p>

VII - PROJETS DE RECHERCHE

Dans les prochaines années, j'envisage de poursuivre ces travaux et de les compléter, en développant une recherche translationnelle et des modèles précliniques visant à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et des voies impliquées au cours de l'asthme de l'enfant. Ces projets s'articuleront autour des 3 axes présentés dans mon bilan.

1/ Recherche translationnelle portant sur la réponse immunitaire aux virus, en particulier de l'épithélium respiratoire, et son rôle dans l'asthme du jeune enfant

11/ Etude des profils inflammatoires, ou endotypes associés à l'asthme de l'enfant

Je poursuivrai dans les prochaines années les travaux menés sur les cohortes VIRASTHMA, en particulier sur la cohorte VIRASTHMA 2. L'utilisation des nouveaux outils de bio-informatique, permettant des analyses multivariées sans classification a priori (de type analyses en composante principale, étude de clusters en regroupement hiérarchique, etc.) nous permettront d'identifier de potentiels nouveaux endotypes dans l'asthme pédiatrique. Bien qu'une collaboration étroite avec les bio-informaticiens soit nécessaire pour mener ces analyses, j'ai pu m'y familiariser lors du travail mené au cours de la mobilité au Sean Parker Center (117). Ainsi, dans le but d'identifier des endotypes chez l'enfant d'âge préscolaire, nous avons initié une collaboration avec la plateforme BiLille (réponse à un appel à projet interne). Les analyses incluent des données dont nous disposons déjà : concentrations de cytokines à l'exacerbation et à l'état stable, avant et après mise en culture de cellules mononuclées sanguines (PBMC).

En parallèle, nous disposons de données de cytométrie de flux, portant sur les profils d'activation des cellules mononuclées sanguines et des expectorations induites, prélevées au moment d'une crise d'asthme et à un état stable. L'analyse conjointe de ces données,

couplée aux vastes informations offertes par les données de métabolomique pourrait nous permettre d'identifier des biomarqueurs associés à certains profils d'asthme de l'enfant.

Enfin, nous comparerons les données issues de nos cohortes de référence VIRASTHMA aux données cliniques et aux profils inflammatoires d'enfants inclus depuis septembre 2021 dans l'étude VIRASTHMA COVID, dont je suis investigateur principal, et visant à étudier l'impact de la pandémie COVID-19 sur le contrôle de l'asthme chez l'enfant dans la grande région G4 (collaboration avec les équipes de pneumologie pédiatrique des CHU d'Amiens, Rouen, Caen, NCT : 04821908). La pandémie à SARS-CoV2, qui a émergé au 1^{er} trimestre de l'année 2020, a entraîné une crise sanitaire sans précédent dans notre système de santé moderne, et a donné lieu à des mesures fortes de santé publique. Les conséquences de la pandémie sur l'asthme pédiatrique ont principalement été de 2 types : 1/ Conséquences directes de l'infection à SARS-CoV2 ; 2/ Conséquences indirectes des mesures de santé publique et de la modification des comportements humains liés à la pandémie (confinement, gestes barrières, expositions) (123,124). De plus, nous savons maintenant que la période de la pandémie et les années qui ont suivi ont été à l'origine d'une forte modification de l'écologie microbienne, virale en particulier, avec la disparition de certaines espèces dans les années qui ont suivi, et leur réémergence forte au décours, à l'instar du VRS (comme illustré par le graphique représentant l'évolution des espèces virales trouvées dans les prélèvements respiratoires dans la ville de Seattle aux USA, disponible en ligne sur le site : *Pathogens (seattleflu.org)*). Ces modifications de l'écologie microbienne sont particulièrement importantes pour nous, pédiatres, car elles pourraient modifier les expositions précoces aux pathogènes et la maturation du système immunitaire chez les jeunes enfants. C'est le concept de la dette immunitaire qui a émergé au décours de la pandémie (126). L'objectif de notre travail, élaboré en 2020, était d'étudier l'impact de la pandémie COVID-19 sur le contrôle de l'asthme, le risque d'exacerbations, l'observance, la qualité de vie et le suivi, par recueil transversal dans une population d'enfants asthmatiques (n=800 enfants, inclusions terminées en juin 2023). Nous avons également inclus une population ancillaire d'enfants asthmatiques hospitalisés pour crise d'asthme au CHU de

Lille (sous-population « Exacerbation », n=60, inclusions terminées en juin 2024), avec l'objectif d'étudier l'impact de la pandémie sur les profils cliniques, microbiologiques et immunologiques au moment d'une crise d'asthme.

Un travail préliminaire sur les données de la population générale a déjà été mené par Fanny Mathieu pour soutenir son option de Pneumologie et son DES de Pédiatrie, travail que j'ai encadré. Parmi les 294 premiers patients inclus aux CHU de Lille, Amiens et au CH de Lens, un tiers avait présenté une infection à COVID-19 (COVID +). Le contrôle de l'asthme évalué selon les critères du GINA ou selon l'ACT n'était pas différent chez les patients COVID + et COVID -. Des travaux complémentaires, évaluant plus spécifiquement l'impact des mesures barrières sur le contrôle de l'asthme seront nécessaires pour comprendre ces observations. A l'avenir, la comparaison des données de la cohorte VIRASTHMA COVID G4 avec des cohortes antérieures permettra de mieux comprendre l'impact de la pandémie sur l'asthme pédiatrique dans notre grande région. Les données de la population ancillaire nous permettront de mieux appréhender les espèces microbiologiques, virales (évolution des RV, en particulier de type C, rôle et circulation des nouveaux coronavirus), mais aussi bactériennes par étude de l'ARN 16S bactérien sur prélèvement nasal, et les mécanismes immunologiques impactés par ces modifications de comportement.

Au total, ces différentes approches viseront à mieux comprendre les interactions entre phénotypes et endotypes, sous l'influence de l'environnement.

12/ Recherche centrée sur le compartiment local et le rôle de l'épithélium respiratoire

Nos travaux de recherche, confrontés aux données de la littérature, nous ont montré que l'étude de l'immunité locale est essentielle. Une originalité de l'étude VIRASTHMA 2 est l'obtention de sputum de jeunes patients asthmatiques, modes de prélèvement peu rapportés dans les études antérieures chez les enfants d'âge préscolaire (127). Ainsi, nous souhaiterions diriger une partie des travaux précédemment décrits sur ces expectorations induites (analyses multivariées, analyses par cytométrie en flux). De plus, des analyses de

transcriptomiques sur les cellules d'expectorations induites pourraient permettre d'identifier des voies de signalisation impliquées. L'ajout des données de métabolomiques sur ce type de prélèvement pourraient permettre de décrire les interactions entre microbiote et réponse immune locale et ses conséquences sur les phénotypes cliniques. A terme, l'identification de biomarqueurs dans les sputum pourraient être d'intérêt en pratique clinique, car il s'agit de prélèvements peu invasifs chez l'enfant.

Comme indiqué précédemment, en parallèle des travaux de recherche translationnelle, nous avons développé au laboratoire des modèles expérimentaux précliniques. Nous avons ainsi développé un modèle murin d'infection virale chez le nouveau-né, en collaboration avec l'équipe des Dr David Torres et Dr Véronique Flamand (Institut d'Immunologie Médicale, Université Libre de Bruxelles). La poursuite du développement de ce modèle au laboratoire est envisagée dans les prochaines années, afin de caractériser la réponse inflammatoire induite par les virus pneumotropes chez le nouveau-né, puis l'impact sur le développement de l'asthme chez la souris. Nous envisagerons ensuite la répétition du modèle d'infection chez des souris ayant une prédisposition à une inflammation T2, par sensibilisation *in utero* aux acariens.

Un autre projet mené dans notre laboratoire est le développement de modèles précliniques cellulaires. Nous avons une expertise reconnue dans la culture de cellules épithéliales respiratoires, avec l'utilisation de lignées cellulaires, et des cultures en interface air-liquide (ALI), meilleur reflet des conditions physiologiques (128). Nous souhaiterions développer à l'avenir des travaux sur des modèles cellulaires humains plus pertinents, avec l'établissement d'organoïdes de poumons, obtenues à partir de matériel pédiatrique : biopsies bronchiques (réalisées dans le cadre du soin courant chez des patients avec un AS), ou de pièces d'anatomopathologie (contrôles « sains », obtention de zones de poumons sains sur pièces d'exérèses de malformations pulmonaires congénitales). Ces travaux seront menés avec le Dr Audrey Vincent (CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, Univ. Lille, Lille, France), qui dispose de l'expertise dans ce domaine (129). Ils font suite à des

premiers essais menés au laboratoire, à ce jour non publiés, sur du matériel murin (Dr Muriel Pichavant). Je me propose dans les prochains mois de porter un nouveau projet de recherche basé d'une part sur la faisabilité de ce modèle, et d'autre part sur sa réponse à l'infection virale, en menant les démarches réglementaires (obtention d'un CPP, dépôts de demandes de financements de type « Agence Nationale de la Recherche », possiblement en collaboration avec d'autres centres pédiatriques experts de l'AS français (Dr Julie Mazonq, CHU de Marseille, UMR Inserm 1067 CNRS 7333, Laboratoire d'Immunologie, Marseille, France).

13/ Poursuite du travail collaboratif avec l'équipe de virologie, avec un focus sur l'impact des rhinovirus de type C

Comme décrit précédemment, nous avons initié en 2021 une collaboration avec le Pr Yuri Bochkov (University of Wisconsin-Madison, USA) (130) pour l'utilisation d'une souche de RV de sérotype C15, dont la culture et production est en cours de mise au point par le laboratoire de virologie du CHU de Lille (Pr Didier Hober). Afin d'appréhender les particularités des sérotypes C de RV et leurs interactions avec l'épithélium respiratoire, nous mènerons les travaux expérimentaux cités précédemment plus particulièrement avec cette souche virale, en comparaison avec des souches de RV de type A (RV16).

2/ Rôle de l'atopie et de l'environnement dans la sévérité et la précocité de l'asthme pédiatrique

21/ Recherche clinique visant à une meilleure connaissance du paysage de l'anaphylaxie sévère pédiatrique en France

Comme décrit précédemment, notre unité d'hospitalisation est impliquée dans la thématique des allergies alimentaires et de l'anaphylaxie, et je co-encadre le Dr Guillaume Pouessel (directeur : Pr François Dubos, METRICS ULR2694), pour sa thèse d'université, sur cette thématique. Ce travail, qui mènera à la constitution d'un registre national sur l'anaphylaxie sévère en France permettra de préciser les liens entre anaphylaxie sévère et asthme pédiatrique. Il pourrait aboutir secondairement à la constitution d'une bio-banque d'échantillons qui nous permettront l'étude des mécanismes immunologiques, ayant notamment lieu dans les compartiments systémique et respiratoire, associés à l'anaphylaxie sévère, voire réfractaire.

22/ Exposition aux polluants et interactions avec le terrain atopique

En 2025, notre équipe de recherche rejoindra, avec la création d'une nouvelle équipe, l'équipe des Pr Cécile Chenivresse, Dr Patricia de Nadaï. Depuis quelques années, elles ont développé une expertise sur les interactions entre pollution aux particules de diesel et particulaire et allergènes (131–133). En effet, l'adsorption d'allergènes tels que les pollens sur des particules entraîne des modifications de ces protéines qui peuvent renforcer leur allergénicité (102,103). En collaboration avec le Dr Pichavant (future directrice de cette nouvelle équipe), elles développent également des modèles précliniques visant à étudier l'impact de la pollution particulaire sur le développement pulmonaire, en cas d'exposition précoce, et sur l'inflammation pulmonaire (134).

L'étude préliminaire menée pour la thèse d'exercice de Laure-Anne Huët illustre l'impact négatif de la pollution industrielle et automobile sur la survenue de crises d'asthme chez l'enfant. Je souhaite poursuivre ce travail dans une seconde étude centrée sur la sous-

population des enfants inclus au sein des cohortes VIRASTHMA et VIRASTHMA 2, ayant pour objectif de mesurer l'association entre les taux de polluants atmosphériques et les données cliniques, microbiologiques et immunologiques au moment de la crise. Ce travail pourra être complété par l'exposition des modèles cellulaires précités dans la partie 12/ aux particules fines représentatives de la pollution urbaine. En particulier, nous analyserons leur impact sur la production d'alarmines par l'épithélium, qui jouent un rôle clé dans la réponse allergique.

3/ Recherche fondamentale et translationnelle portant sur l'implication de certaines cibles thérapeutiques, dont l'IL-22, dans le remodelage et les trajectoires de l'asthme sévère au cours de l'enfance.

31/ Analyses des trajectoires cliniques et fonctionnelles d'évolution des enfants inclus dans les cohortes COBRAPed et VIRASTHMA 2

Au cours des prochaines années, nous mettrons les profils cliniques, biologiques et fonctionnels à l'âge préscolaire et scolaire en perspective de l'évolution de l'asthme, en étudiant les trajectoires cliniques et fonctionnelles des enfants inclus. En effet, les enfants de la cohorte COBRAPed sont entrés dans un suivi prospectif jusqu'à l'âge adulte avec évaluations annuelles. Nous avons également constitué à partir de l'étude VIRASTHMA 2 une étude ancillaire portant sur les patients inclus à Lille (n=104) et proposant un suivi jusqu'à l'âge de 17 ans. D'après les données déjà décrites de la littérature (119), nous émettons l'hypothèse que plusieurs trajectoires vont être mises en évidence, en particulier sur le plan fonctionnel et que certains patients auront une altération précoce de la fonction respiratoire, pouvant évoluer vers la BPCO du jeune adulte. Nous disposerons également pour ces 2 cohortes des données d'évolution des profils de sensibilisations allergiques. Il sera également intéressant de mettre en parallèle ces trajectoires d'évolution avec la réponse inflammatoire observée à l'âge préscolaire. Ceci nous permettra d'appréhender le caractère dynamique des mécanismes intervenant dans l'asthme de l'enfant.

32/ Etude du remodelage et de l'implication de l'IL-22

Dans le cadre du travail de thèse de Victor Margelidon-Cozzolino, afin de confirmer le rôle des cytokines IL-17 dans le remodelage des voies aériennes dans l'asthme sévère, nous avons obtenu un budget en mon nom (bonus H du CIIL 2023) pour mener un travail complémentaire sur des échantillons humains. L'objectif est d'évaluer la corrélation entre les concentrations d'IL-17 et d'IL-22 dans les expectorations d'une population unique de patients asthmatiques pédiatriques issus des cohortes VIRASTHMA (n=140 échantillons

environ) et adultes (n=19 échantillons) avec un phénotype inflammatoire cellulaire (neutrophile ou éosinophile) et avec des marqueurs indirects du remodelage des voies aériennes (fonction pulmonaire, résultats radiologiques et marqueurs biologiques). Un criblage des biomarqueurs locaux d'inflammation corrélés au remodelage au sein de ces échantillons vient d'être réalisé, via la méthode Olink®, et nous allons en faire les analyses dans les prochains mois, à l'aide de bio-informaticiens spécialisés (Cécile Lecoer, CIIL).

Pour poursuivre ce travail, j'envisage l'encadrement d'une étudiante en Master 2 au cours de l'année universitaire 2024-2025. Le Dr Fanny Matthieu, pédiatre spécialisée en pneumologie, établira s'il existe une association entre les taux d'IL-22 et les marqueurs du remodelage bronchique au cours d'une infection virale à RV chez l'asthmatique. Le travail s'articulera autour de 2 axes. Le premier aura pour but d'évaluer l'impact de l'IL-22 sur le remodelage et la réponse inflammatoire épithéliale *in vitro*, après infection par un RV-C15 de cultures cellulaires de cellules épithéliales bronchiques humaines en ALI, dans un contexte d'inflammation de type T2. De plus, nous évaluerons l'intérêt du blocage de cette voie sur le remodelage épithélial observé dans ce contexte. Nous analyserons l'intégrité épithéliale (par mesure de la résistance électrique transépithéliale), la réplication virale, la réponse antivirale et inflammatoire, la production de mucus, les paramètres du remodelage, avec un focus sur les voies de signalisation impliquées. En cas d'identification de l'induction de l'expression de certains gènes, une signature transcriptomique de réponse des cellules épithéliales à l'IL-22 pourrait être recherchée au décours de ce travail de M2 (projet en cours de soumission à des appels d'offre, investigateur principal Pr C Chenivresse).

Le 2^{ème} axe de travail aura pour but d'établir une corrélation entre l'IL-22 plasmatique au cours d'une exacerbation viro-induite à RV chez l'enfant asthmatique, les autres biomarqueurs inflammatoires, et le phénotype clinique de remodelage bronchique (TVO). Ce travail sera réalisé à partir des données et de la bio-banque de la population ancillaire « exacerbation » VIRASTHMA COVID G4. Des dosages protéiques (ELISA, dosages Multiplex par Luminex®, ThermoFisher Scientific) seront réalisés pour caractériser le profil inflammatoire, dont l'IL-22. Ces dosages pourraient permettre de confirmer le lien déjà

observé entre IL-22 et mauvaise réponse au traitement de l'asthme chez l'enfant, en précisant la relation avec le phénotype clinique de remodelage bronchique (degré du TVO et de la réversibilité) (122). Si notre hypothèse de travail se confirme, la neutralisation de l'IL-22 par un anticorps monoclonal ou par un inhibiteur pharmacologique pourrait constituer une perspective thérapeutique, pour certains phénotypes de patients difficiles à traiter avec les traitements conventionnels, notamment les CSI. Les enfants asthmatiques sévères d'âge préscolaire non T2 pourraient en particulier bénéficier de cette thérapeutique, avec comme autre objectif de modifier l'histoire naturelle.

VII- CONCLUSION

En conclusion, mes travaux de recherche et d'encadrement ont pour objet une meilleure caractérisation de l'asthme de l'enfant, et de l'asthme sévère en particulier. Ces travaux de recherche clinique, fondamentale, et translationnelle nous confirment la grande hétérogénéité des mécanismes sous-tendant l'asthme chez l'enfant. Les points qui émergent sont : le rôle des interactions épithélium – virus respiratoires, avec la mise en évidence de l'importance des rhinovirus de sérotype C ; l'impact de l'exposome dans la petite enfance, et celui de l'atopie chez l'enfant après 6 ans ; la trajectoire d'évolution au cours de l'enfance, avec la survenue d'un remodelage précoce impliquant l'IL-22 qui pourrait être contrôlé par des biothérapies ciblant cette cytokine. A l'ère de la médecine personnalisée et des biothérapies, avancer dans le phénotypage et l'endotypage des patients permettra d'initier des interventions personnalisées et précoces, de mieux prédire la réponse au traitement et de favoriser la croissance pulmonaire optimale. Il est clair que le risque d'asthme chez l'enfant a évolué au cours de la dernière génération, mais c'est en identifiant les causes profondes (comportements, exposition virale et aux autres microbes, exposition environnementale, etc.) et en les ciblant que l'on obtiendra la meilleure fenêtre thérapeutique et un profil évolutif favorable.

VIII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol*. sept 2014;10(9):1171-84.
2. Belderbos M, Levy O, Bont L. Neonatal innate immunity in allergy development. *Curr Opin Pediatr*. déc 2009;21(6):762-9.
3. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*. mai 2007;7(5):379-90.
4. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2017;140(1):24-40.
5. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. janv 2011;131(1):67-73.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2014;133(2):291-307; quiz 308.
7. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
8. Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Moisy M, Marguet C, Fuhrman C. [Increase in asthma prevalence among young children in France]. *Rev Mal Respir*. mai 2017;34(5):525-34.
9. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2007;176(9):858-64.
10. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2012;130(1):103-110.e8.
11. 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*. juill 2012;40(1):55-60.
12. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2011;127(2):382-389.e1-13.
13. Saglani S, Fleming L, Sonnappa S, Bush A. Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children. *Lancet Child Adolesc Health*. mai 2019;3(5):354-64.
14. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2007;119(3):604-10.
15. Beigelman A, Bacharier LB. Management of Preschool Children with Recurrent Wheezing: Lessons from the NHLBI's Asthma Research Networks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. févr 2016;4(1):1-8; quiz 9-10.
16. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melén E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. juill 2010;36(1):196-201.
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. févr 2014;43(2):343-73.
18. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cité 25 avr 2020]. 2020 GINA Main Report. Disponible sur: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
19. Marguet C, Groupe de Recherche Sur Les Avancées En PneumoPédiatrie. [Management of acute asthma in infants and children: recommendations from the French Pediatric Society of Pneumology and Allergy]. *Rev Mal Respir*. avr 2007;24(4 Pt 1):427-39.

20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_796722/fr/asthme-de-l-enfant-de-moins-de-36-mois-diagnostic-prise-en-charge-et-traitement-en-dehors-des-episodes-aigus
21. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* août 2017;5(4):918-27.
22. Lejeune S, Nadeau Kari C., Scott David W., Milner Joshua D. Immunological mechanisms of allergic disorders. In: William Paul's *Fundamental Immunology* 8th Edition, Flajnik M, Singh N, and Holland S. Wolters Kluver;
23. Lejeune S, Deschildre A, Le Rouzic O, Engelmann I, Dessein R, Pichavant M, et al. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: Modulating the immune response or the microbiota for the management of asthma attack. *Biochem Pharmacol.* sept 2020;179:114046.
24. Just J, Deschildre A, Lejeune S, Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(2):159-71.
25. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemièrè C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2009;123(5):1185-7.
26. Besnard AG, Sabat R, Dumoutier L, Renaud JC, Willart M, Lambrecht B, et al. Dual Role of IL-22 in allergic airway inflammation and its cross-talk with IL-17A. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2011;183(9):1153-63.
27. Margelidon-Cozzolino V, Tscopoulos A, Chenivresse C, de Nadai P. Role of Th17 Cytokines in Airway Remodeling in Asthma and Therapy Perspectives. *Front Allergy.* 2022;3:806391.
28. 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.* oct 2017;5(5):1351-1361.e2.
29. Teague WG, Lawrence MG, Williams S, Garrod AS, Froh D, Early SV, et al. Novel Treatment-Refractory Preschool Wheeze Phenotypes Identified by Cluster Analysis of Lung Lavage Constituents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juill 2021;9(7):2792-2801.e4.
30. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2005;171(7):722-7.
31. Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F, Wallaert B, Scheinmann P, Gosset P. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy.* mai 2008;63(5):533-41.
32. Lezmi G, Gosset P, Deschildre A, Abou-Taam R, Mahut B, Beydon N, et al. Airway Remodeling in Preschool Children with Severe Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2015;192(2):164-71.
33. Bergeron C, Al-Ramli W, Hamid Q. Remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(3):301-5.
34. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med [Internet].* 21 mai 2020 [cité 16 sept 2021];7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509793/>
35. Margelidon-Cozzolino V, Tscopoulos A, Chenivresse C, de Nadai P. Role of Th17 Cytokines in Airway Remodeling in Asthma and Therapy Perspectives. *Front Allergy.* 2 févr 2022;3:806391.
36. Choi H, Song WM, Zhang B. Linking childhood allergic asthma phenotypes with endotype through integrated systems biology: current evidence and research needs. *Rev Environ Health.* 1 mars 2017;32(1-2):55-63.
37. Deschildre A, Rancé F. La marche atopique existe-t-elle ? *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2009;49(3):244-6.
38. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2004;113(5):925-31.
39. Belgrave DCM, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* oct 2014;11(10):e1001748.

40. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, Baseggio Conrado A, Deschildre A, Gerdtts J, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*. sept 2022;77(9):2634-52.
41. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan C -H., Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy*. sept 2016;71(9):1241-55.
42. Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, et al. Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. déc 2018;48(12):1584-93.
43. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J*. nov 2015;46(5):1322-33.
44. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. nov 2013;42(5):1224-33.
45. Drake SM, Simpson A, Fowler SJ. Asthma Diagnosis: The Changing Face of Guidelines. *Pulm Ther*. déc 2019;5(2):103-15.
46. Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr Res*. 10 nov 2020;
47. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates*. *N Engl J Med*. 19 janv 1995;332(3):133-8.
48. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. oct 2008;32(4):1096-110.
49. Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PLP. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2010;99(1):56-60.
50. Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. avr 2014;43(4):1172-7.
51. Raaymakers MJA, Brand PLP, Landstra AM, Brouwer ML, Balemans WAF, Niers LEM, et al. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(9):1439-46.
52. van Wonderen KE, Geskus RB, van Aalderen WMC, Mohrs J, Bindels PJE, van der Mark LB, et al. Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2016;46(6):837-47.
53. Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, Cullinan P, Quint JK. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax*. 2018;73(4):313-20.
54. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skytt NL, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ*. 4 oct 2010;341:c4978.
55. Edwards MR, Regamey N, Vareille M, Kieninger E, Gupta A, Shoemark A, et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol*. juill 2013;6(4):797-806.
56. Parsons KS, Hsu AC, Wark P a. B. TLR3 and MDA5 signalling, although not expression, is impaired in asthmatic epithelial cells in response to rhinovirus infection. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. janv 2014;44(1):91-101.
57. Deschildre A, Pichavant M, Engelmann I, Langlois C, Drumez E, Pouessel G, et al. Virus-triggered exacerbation in allergic asthmatic children: neutrophilic airway inflammation and alteration of virus sensors characterize a subgroup of patients. *Respir Res*. 14 nov 2017;18(1):191.
58. Baraldo S, Contoli M, Bazzan E, Turato G, Padovani A, Marku B, et al. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2012;130(6):1307-14.

59. Gielen V, Sykes A, Zhu J, Chan B, Macintyre J, Regamey N, et al. Increased nuclear suppressor of cytokine signaling 1 in asthmatic bronchial epithelium suppresses rhinovirus induction of innate interferons. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2015;136(1):177-188.e11.
60. Kicic A, Stevens PT, Sutanto EN, Kicic-Starcevic E, Ling KM, Looi K, et al. Impaired airway epithelial cell responses from children with asthma to rhinoviral infection. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2016;46(11):1441-55.
61. Engelmann I, Mordacq C, Gosset P, Tillie-Leblond I, Dewilde A, Thumerelle C, et al. Rhinovirus and asthma: reinfection, not persistence. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2013;188(9):1165-7.
62. Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, Vang F, Pappas T, Zhang G, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J.* mai 2011;37(5):1037-42.
63. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, Griggs TF, Devries MK, Jackson DJ, et al. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 avr 2015;112(17):5485-90.
64. Bergauer A, Soppel N, Kroß B, Vuorinen T, Xepapadaki P, Weiss ST, et al. IFN- α /IFN- λ responses to respiratory viruses in paediatric asthma. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
65. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sardet A, Scalbert M, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol.* févr 2003;35(2):75-82.
66. Licari A, Manti S, Castagnoli R, Marseglia A, Foiadelli T, Brambilla I, et al. Immunomodulation in Pediatric Asthma. *Front Pediatr.* 2019;7:289.
67. Teo SM, Tang HHF, Mok D, Judd LM, Watts SC, Pham K, et al. Airway Microbiota Dynamics Uncover a Critical Window for Interplay of Pathogenic Bacteria and Allergy in Childhood Respiratory Disease. *Cell Host Microbe.* 12 2018;24(3):341-352.e5.
68. Mansbach JM, Luna PN, Shaw CA, Hasegawa K, Petrosino JF, Piedra PA, et al. Increased *Moraxella* and *Streptococcus* species abundance after severe bronchiolitis is associated with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2020;145(2):518-527.e8.
69. Zhou Y, Jackson D, Bacharier LB, Mauger D, Boushey H, Castro M, et al. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children. *Nat Commun.* 16 déc 2019;10(1):5714.
70. Lejeune S, Deschildre A, Le Rouzic O, Engelmann I, Dessein R, Pichavant M, et al. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: Modulating the immune response or the microbiota for the management of asthma attack. *Biochem Pharmacol.* sept 2020;179:114046.
71. Lejeune S, Pichavant M, Engelmann I, Beghin L, Drumez E, Le Rouzic O, et al. Severe preschool asthmatics have altered cytokine and anti-viral responses during exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 30 avr 2020;
72. Lejeune S, Pichavant M, Engelmann I, Beghin L, Drumez E, Le Rouzic O, et al. Severe preschool asthmatics have altered cytokine and anti-viral responses during exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 30 avr 2020;
73. Lejeune S, Engelmann I, Dessein R, Pouessel G, Ducoin H, Delvart C, et al. Microbiological status in preschool asthma: the VIRASTHMA 2 study. *Eur Respir J [Internet].* 28 sept 2019 [cité 2 févr 2020];54(suppl 63). Disponible sur: https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/OA4938
74. Baillie VL, Moore DP, Mathunjwa A, Morailane P, Simões EAF, Madhi SA. A prospective case-control study on the association of Rhinovirus nasopharyngeal viral load and viremia in South African children hospitalized with severe pneumonia. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* avr 2020;125:104288.
75. Fuji N, Suzuki A, Lupisan S, Sombrero L, Galang H, Kamigaki T, et al. Detection of human rhinovirus C viral genome in blood among children with severe respiratory infections in the Philippines. *PLoS One.* 2011;6(11):e27247.

76. Lu X, Schneider E, Jain S, Bramley AM, Hymas W, Stockmann C, et al. Rhinovirus Viremia in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 27 nov 2017;216(9):1104-11.
77. Santiago HC, Nutman TB. Human Helminths and Allergic Disease: The Hygiene Hypothesis and Beyond. *Am J Trop Med Hyg*. 5 oct 2016;95(4):746-53.
78. Rook GAW. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Dig Dis Basel Switz*. 2011;29(2):144-53.
79. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, Finlay BB. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity*. 18 févr 2020;52(2):241-55.
80. Bartemes KR, Kita H. Innate and adaptive immune responses to fungi in the airway. *J Allergy Clin Immunol*. août 2018;142(2):353-63.
81. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2016;137(4):984-97.
82. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 18 2017;46(4):562-76.
83. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. mars 2011;60(1):25-35.
84. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. avr 2006;38(4):441-6.
85. Liu F, Singhal K, Matney R, Acharya S, Akdis CA, Nadeau KC, et al. Enhancing Data Reliability in TOMAHAQ for Large-Scale Protein Quantification. *Proteomics*. juin 2020;20(11):e1900105.
86. Parsons ES, Liu F, Kaushik A, Lee A, Schuetz J, Dunham D, et al. Detection of gut and mucosal peptides through TOMAHAQ in healthy individuals. *Allergy*. juill 2023;78(7):2052-5.
87. Wang B, Chen H, Chan YL, Wang G, Oliver BG. Why Do Intrauterine Exposure to Air Pollution and Cigarette Smoke Increase the Risk of Asthma? *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:38.
88. Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. nov 2015;115(5):396-401.e2.
89. Tinuoye O, Pell JP, Mackay DF. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and physician-diagnosed childhood asthma. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. sept 2013;15(9):1475-83.
90. Andrews AL, Shirley N, Ojukwu E, Robinson M, Torok M, Wilson KM. Is secondhand smoke exposure associated with increased exacerbation severity among children hospitalized for asthma? *Hosp Pediatr*. mai 2015;5(5):249-55.
91. Hollenbach JP, Schifano ED, Hammel C, Cloutier MM. Exposure to secondhand smoke and asthma severity among children in Connecticut. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174541.
92. Pyle RC, Divekar R, May SM, Narla N, Pianosi PT, Hartz MF, et al. Asthma-associated comorbidities in children with and without secondhand smoke exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. sept 2015;115(3):205-10.
93. Ganguly A, Martin RJ. Vulnerability of the developing airway. *Respir Physiol Neurobiol*. déc 2019;270:103263.
94. Stick S. Pediatric origins of adult lung disease. 1. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax*. juill 2000;55(7):587-94.
95. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev*. janv 2017;21:27-33.

96. Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest*. févr 2016;149(2):552-61.
97. Kalliola S, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Hämäläinen M, Mononen I, et al. Maternal smoking affects lung function and airway inflammation in young children with multiple-trigger wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2013;131(3):730-5.
98. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. juill 2018;6(7):535-44.
99. Prunicki M, Stell L, Dinakarparandian D, de Planell-Saguer M, Lucas RW, Hammond SK, et al. Exposure to NO₂, CO, and PM_{2.5} is linked to regional DNA methylation differences in asthma. *Clin Epigenetics*. 2018;10:2.
100. Rosser F, Forno E, Kurland KS, Han YY, Mair C, Acosta-Pérez E, et al. Annual SO₂ exposure, asthma, atopy, and lung function in Puerto Rican children. *Pediatr Pulmonol*. févr 2020;55(2):330-7.
101. Sbihi H, Tamburic L, Koehoorn M, Brauer M. Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years. *Eur Respir J*. avr 2016;47(4):1062-71.
102. Sompornrattanaphan M, Thongngarm T, Ratanawatkul P, Wongsas C, Swigris JJ. The contribution of particulate matter to respiratory allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. mars 2020;38(1):19-28.
103. Ribeiro H, Guimarães F, Duque L, Noronha F, Abreu I. Characterisation of particulate matter on airborne pollen grains. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. nov 2015;206:7-16.
104. Eguiluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, Vijverberg SJH, Fuertes E, Comberiat P, et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. sept 2020;75(9):2170-84.
105. Lezmi G, Lejeune S, Pin I, Blanchon S, Bouazza N, Jolaine V, et al. Factors Associated with Asthma Severity in Children: Data from the French COBRAPed Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. mai 2021;9(5):1969-79.
106. Lejeune S, Bouazza N, Nicaise PR, Jolaine V, Roditis L, Marguet C, et al. COBRAPed cohort: Do sensitization patterns differentiate children with severe asthma from those with a milder disease? *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mars 2024;35(3):e14112.
107. Pouessel G, Tanno LK, Claverie C, Lejeune S, Labreuche J, Dorkenoo A, et al. Fatal anaphylaxis in children in France: Analysis of national data. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. févr 2018;29(1):101-4.
108. Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin JM, Eb M, et al. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979-2011. *J Allergy Clin Immunol*. août 2017;140(2):610-612.e2.
109. Pouessel G, Balerdi M, Lejeune S, Deken V, Dubos F, Antoine M, et al. Recurrent food anaphylaxis and risk factors in children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mai 2021;32(4):779-82.
110. Pouessel G, Antoine M, Pierache A, Dubos F, Lejeune S, Deschildre A, et al. Factors associated with the underuse of adrenaline in children with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mai 2021;51(5):726-9.
111. Pouessel G, Chagnon F, Trochu C, Labreuche J, Lejeune S, Recher M, et al. Anaphylaxis admissions to pediatric intensive care units in France. *Allergy*. sept 2018;73(9):1902-5.
112. Pouessel G, Cerbelle V, Lejeune S, Leteurtre S, Ramdane N, Deschildre A, et al. Anaphylaxis admissions in pediatric intensive care units: Follow-up and risk of recurrence. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mai 2019;30(3):341-7.
113. Pouessel G, Deschildre A, Dribin TE, Ansotegui IJ, Cardona V, Chinthrajah RS, et al. Refractory Anaphylaxis: A New Entity for Severe Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juill 2023;11(7):2043-8.

114. Davis MM, Tato CM, Furman D. Systems immunology: just getting started. *Nat Immunol.* 20 juin 2017;18(7):725-32.
115. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2015;135(1):31-42.
116. Kim CH. Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology.* juin 2018;154(2):220-9.
117. Lejeune S, Kaushik A, Parsons ES, Chinthrajah S, Snyder M, Desai M, et al. Untargeted metabolomic profiling in children identifies novel pathways in asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2024;153(2):418-34.
118. Dhondalay GK, Rael E, Acharya S, Zhang W, Sampath V, Galli SJ, et al. Food allergy and omics. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):20-9.
119. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med.* 12 mai 2016;374(19):1842-52.
120. Saglani S, Bush A. Onset of Structural Airway Changes in Preschool Wheezers. A Window and Target for Secondary Asthma Prevention? *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2015;192(2):121-2.
121. Bouté M, Ait Yahia S, Nanou J, Alvarez-Simon D, Audousset C, Vorng H, et al. Direct activation of the aryl hydrocarbon receptor by dog allergen participates in airway neutrophilic inflammation. *Allergy.* juill 2021;76(7):2245-9.
122. Lejeune S, Mordacq C, Drumez E, Brisset S, Pouessel G, Pichavant M, et al. Relationship between immune parameters during a severe exacerbation in allergic asthmatic children and asthma outcomes in the following year. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 19 janv 2020;
123. Ruano FJ, Somoza Álvarez ML, Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, López González P, Prieto-Moreno A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 27 juill 2020;
124. Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A, Mathioudakis AG, Phipatanakul W, Wong G, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 17 juin 2020;
125. Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A, Mathioudakis AG, Phipatanakul W, Wong G, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 17 juin 2020;
126. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* août 2021;51(5):418-23.
127. Mussaffi H, Fireman EM, Mei-Zahav M, Prais D, Blau H. Induced sputum in the very young: a new key to infection and inflammation. *Chest.* janv 2008;133(1):176-82.
128. Dissanayake E, Brockman-Schneider RA, Stubbendieck RM, Helling BA, Zhang Z, Bochkov YA, et al. Rhinovirus increases *Moraxella catarrhalis* adhesion to the respiratory epithelium. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1060748.
129. Hadj Bachir E, Poiraud C, Paget S, Stoup N, El Moghrabi S, Duchêne B, et al. A new pancreatic adenocarcinoma-derived organoid model of acquired chemoresistance to FOLFIRINOX: First insight of the underlying mechanisms. *Biol Cell.* janv 2022;114(1):32-55.
130. Bochkov YA, Watters K, Basnet S, Sijapati S, Hill M, Palmenberg AC, et al. Mutations in VP1 and 3A proteins improve binding and replication of rhinovirus C15 in HeLa-E8 cells. *Virology.* déc 2016;499:350-60.
131. Plé C, Fan Y, Ait Yahia S, Vorng H, Everaere L, Chenivesse C, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons reciprocally regulate IL-22 and IL-17 cytokines in peripheral blood mononuclear cells from both healthy and asthmatic subjects. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122372.

132. Visez N, Hamzé M, Vandenbossche K, Occelli F, de Nadaï P, Tobon Y, et al. Uptake of ozone by allergenic pollen grains. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 15 août 2023;331(Pt 1):121793.
133. Chang Y, Sénéchal S, de Nadai P, Chenivresse C, Gilet J, Vorng H, et al. Diesel exhaust exposure favors TH2 cell recruitment in nonatopic subjects by differentially regulating chemokine production. *J Allergy Clin Immunol*. août 2006;118(2):354-60.
134. Vignal C, Pichavant M, Alleman LY, Djouina M, Dingreville F, Perdrix E, et al. Effects of urban coarse particles inhalation on oxidative and inflammatory parameters in the mouse lung and colon. *Part Fibre Toxicol*. 22 nov 2017;14(1):46.
135. Lejeune S, Mordacq C, Drumez E, Brisset S, Pouessel G, Pichavant M, et al. Relationship between immune parameters during a severe exacerbation in allergic asthmatic children and asthma outcomes in the following year. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mars 2020;50(3):406-11.