



Asthme et infection : un duo récurrent

Dr Stéphane DEBELLEIX

Pédiatre – Pneumologie Pédiatrique CHU Bordeaux

Médecin de Recherche Clinique



Conflits d'intérêt

- Participation actuelle à une étude de phase Ib bronchiolite à VRS et inhib nucléosidique (ALIOS)

- Faire une bronchiolite tôt rend t'il les enfants asthmatiques?
- Pourquoi certains nourrissons ne sont pas bien contrôlés par les thérapeutiques anti asthmatiques?
- Faut il traiter les atypiques *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae* lors d'une crise d'asthme?

Viral infections and asthma: an inflammatory interface?

STATE OF THE ART
INFECTIONS AND ASTHMA



Eur Respir J 2014; 44: 1666–1681

Brian G.G. Oliver and Judy Black. Australia

- Quelles explications physiopath expliquent que les ttt actuels n'inhibent pas complètement les exacerbations viro induites :
 - Désensibilisation β 2 adrenergique
 - Moindre sensibilité aux corticostéroïdes
- Asthme du nourrisson : inflammation à PNN

Viral infections and asthma: an inflammatory interface?

- Exacerbations d'asthme clairement liées aux infections virales :
 - Plus chez l'enfant que chez l'adulte?
 - Rôle du rhinovirus ++
- Rôle causal dans le développement de l'asthme?
 - Séquelles respiratoires après infections à VRS
 - Le risque est sans doute encore plus fort pour le rhinovirus

Association Rhinovirus-Asthme

- Epidémiologie : Association infection respiratoire basse durant la petite enfance et risque ultérieur de développement d'un asthme.
- 2 pics épidémiques : automne et printemps. 100 sérotypes
- Espoo Cohort Study (n=2228) (hazard ratio : 2,11 ; IC95 % : 1,48–3,00) IRB et asthme à 27 ans
- cohorte TABS (n = 95 310) : naissance quatre mois avant le pic épidémique hivernal associée à + 29 % du risque de développer un asthme
- Association ne signifie pas causalité
- étude danoise portant sur 8280 paires de jumeaux : synergie entre l'exposition allergénique et l'agression virale

Do early-life viral infections cause asthma?

SLY, KUSEL, AND HOLT

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 125, NUMBER 6

- Les infections causent l'asthme ou réveillent l'asthme chez des patients prédisposés?
- Le risque d'asthme après une infection virale des VRIInf est augmenté si il existe une sensibilisation allergenique et plus l'infection est sévère

- Comment déterminer quels patients sont à risque d'exacerbation viro induite si ils ont par ailleurs un bon controle de l'asthme?
 - Par monitoring strict de l'asthme?
 - Par l'utilisation de biomarqueurs : interferon-c-induced protein 10 (IP-10).

Et *M. pneumoniae*?

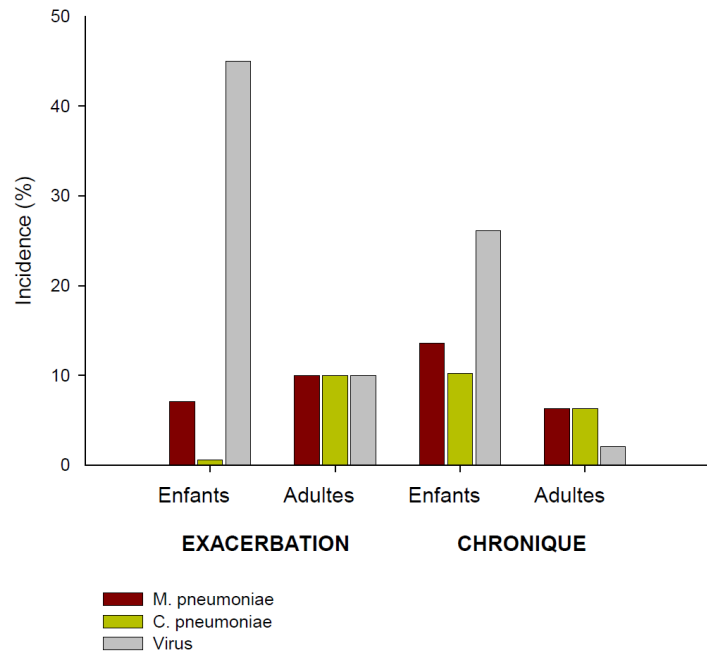
Comparison of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Asthmatic Children Versus Asthmatic Adults

The Pediatric Infectious Disease Journal
Volume XX, Number XX,
XXX 2014

Bébéar et al.

TABLE 1. Prevalence of *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* and Viral Infections in Children and Adults With an Asthma Exacerbation (Group 1) or Chronic Asthma (Group 2)

Microbe	All	Children	Adults
<i>M. pneumoniae</i>			
All (%)	29/324 (9.1)	24/256 (9.4)	5/68 (7.4)
Group 1 (%)	14/188 (7.4)	12/168 (7.1)	2/20 (10.0)
Group 2 (%)	15/136 (11.0)	12/88 (13.6)	3/48 (6.3)
<i>P</i> -value (Group 1 vs. 2)	0.27	0.096	0.59
<i>C. pneumoniae</i>			
All (%)	15/324 (4.6)	10/256 (3.9)	5/68 (7.4)
Group 1 (%)	3/188 (1.6)	1/168 (0.6)	2/20 (10.0)
Group 2 (%)	12/136 (8.8)	9/88 (10.2)	3/48 (6.3)
<i>P</i> -value (Group 1 vs. 2)	0.006	0.006	0.59
Viruses			
All (%)	93/304 (30.6)	90/237 (38)	3/67 (4.5)
Group 1 (%)	69/169 (40.8)	67/149 (45.0)	2/20 (10.0)
Group 2 (%)	24/135 (17.8)	23/88 (26.1)	1/47 (2.1)
<i>P</i> -value (Group 1 vs. 2)	<0.0001	0.004	0.19



Bébéar et al.

209 patients
 3 mois à 16 ans
 80% d'identification (PCR, pas de sérologie)
 RVirus et VRS +++
Mycoplasma pneumoniae 4%
Chlamydia pneumoniae 2,5%

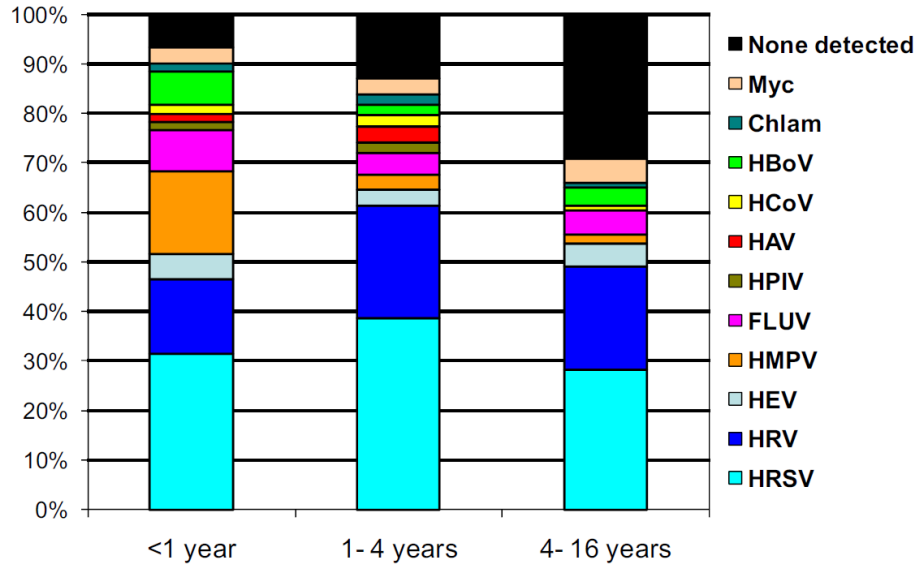
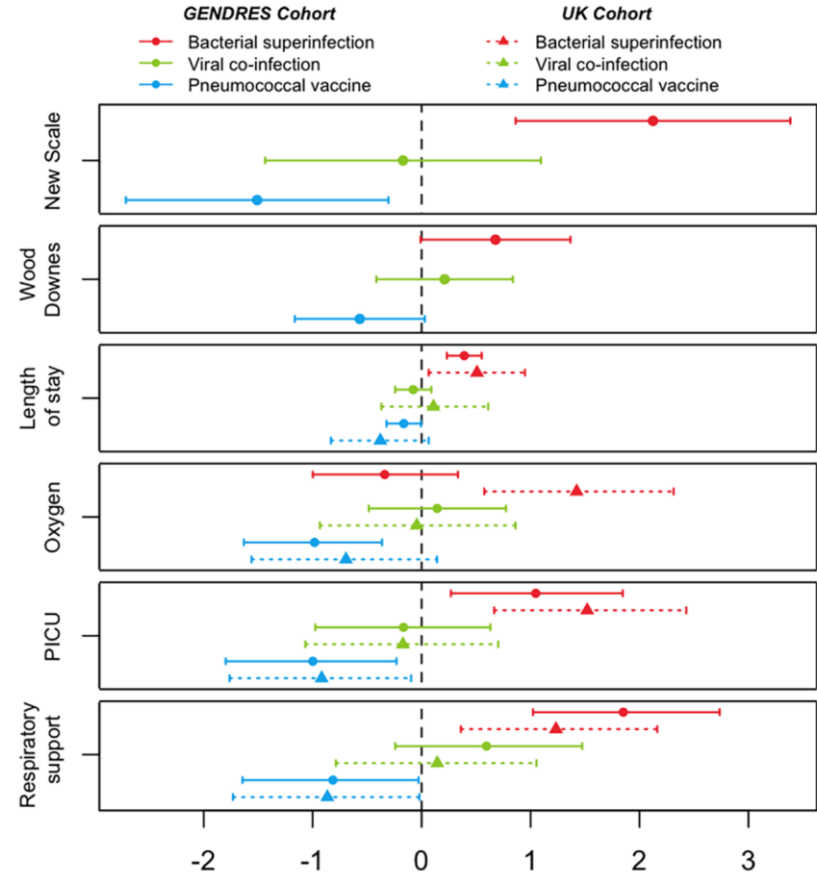


Fig. 1. Distribution of the different respiratory viruses, *M. pneumoniae*, and *C. pneumoniae*, grouped by age.

Viruses and Atypical Bacteria Associated With Asthma Exacerbations in Hospitalized Children

Does Viral Co-Infection Influence the Severity of Acute Respiratory Infection in Children?

PLOS ONE | April 20, 2016

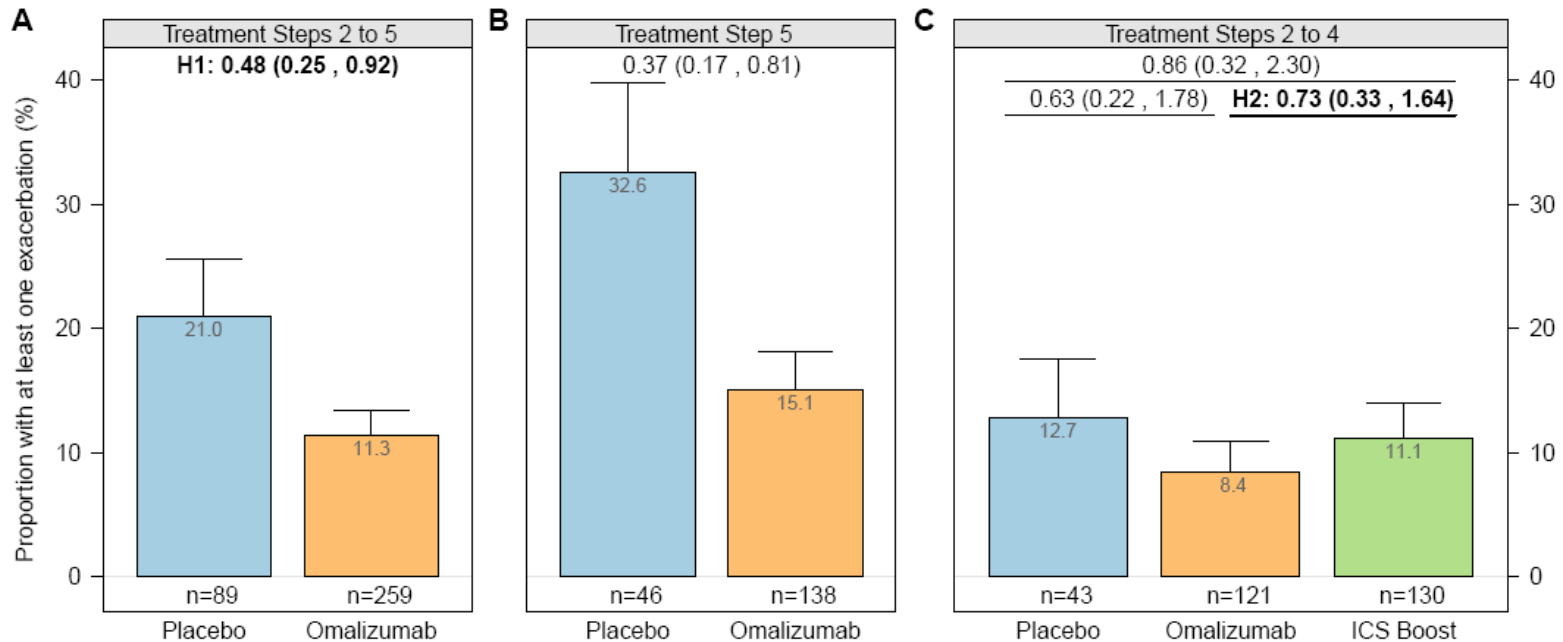


Omalizumab comme traitement additionnel saisonnier ?

Teach et al. J Allergy Clin Immunol 2015 Oct 23 [Epub ahead of print]

513 enfants 6-17 ans avec exacerbation sévère < 19 mois, sensibilisation allergénique, habitat en zone urbaine défavorisé, et au moins 200 µg/j fluticasone. Phase préalable de run-in (4-9 mois) pour optimiser contrôle puis randomisation (3:3:1) omalizumab/doses x2 fluticasone/placebo [si Flu < 500 µg/j] ou (3:1) omalizumab/placebo [si Flu ≥ 500 µg/j]. Début 4-6 sem avant rentrée scolaire, et évaluation à 90 j après la rentrée.

Critère principal = exacerbation d'asthme (avec corticothérapie orale ou hospitalisation)

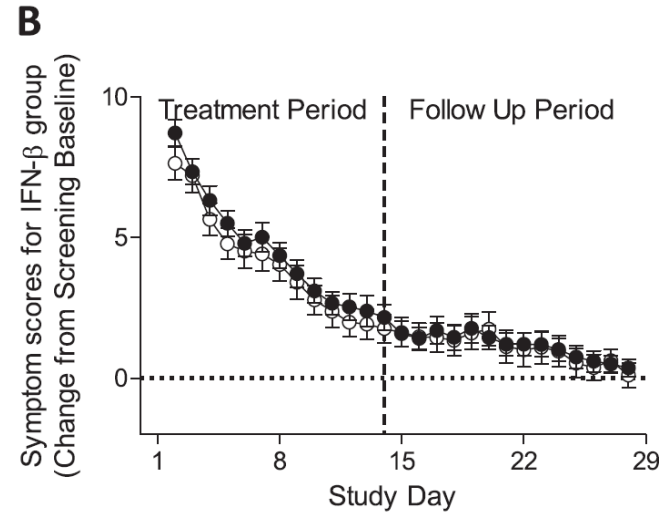
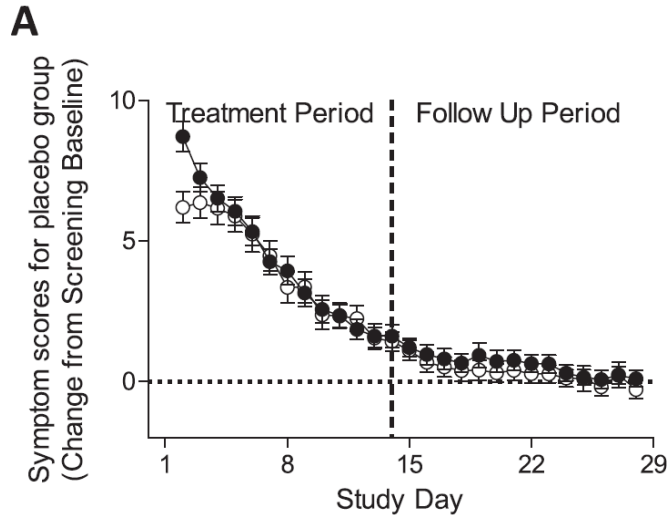


- Infection virale et orientation TH2
- Pas de vaccin Rhinovirus à venir
- molécules à activité antivirale : études avec l'IFN α 2b et l'ICAM1 recombinant = résultats mitigés.

The Effect of Inhaled IFN- β on Worsening of Asthma Symptoms caused by Viral Infections : A Randomized Trial

Am J Respir Crit Care Med Vol 190, Iss 2, pp 145–154, Jul 15, 2014

Djukanovic , Harrison, Johnston, et al.



Impact of bacterial colonization on the severity, and accompanying airway inflammation, of virus-induced wheezing in children

Clinical Microbiology and Infection, Volume 16 Number 9, September 2010 16, 1399–1404

TABLE 3. Microorganism detection in children with bronchiolitis and children with recurrent wheezing

Aspirations nasopharyngées :
PCR virale et
culture bactérienne

Microorganism detection	Bronchiolitis (n = 68), n (%)	Recurrent wheezing (n = 85), n (%)	p
Virus detection	56 (82.35)	63 (74.12)	0.246
Single virus-positive	29 (42.65)	32 (37.65)	0.619
RSV	22 (32.35)	5 (5.88)	<0.01
PIV 3	4 (5.88)	7 (8.24)	0.756
RV	2 (2.94)	3 (3.53)	1
PIV 1	1 (1.47)	0 (0)	–
HBoV	0 (0)	11 (12.94)	–
Flu A	0 (0)	6 (7.06)	–
More than one virus-positive	27 (39.71)	31 (36.47)	0.739
Bacterial colonization	38 (55.88)	70 (82.35)	0.001

Faut-il mettre des antibiotiques dans la crise d'asthme aiguë ?

- **NON, même si fébrile**
 - × Infection essentiellement virale
 - × Place MP et CP rare
 - × Aucune étude réalisée chez l'enfant (quelques chez l'adulte, discordances)
- **Révision consensus**
 - × Que si problématique de pneumopathie = pneumocoque = β -lactamine

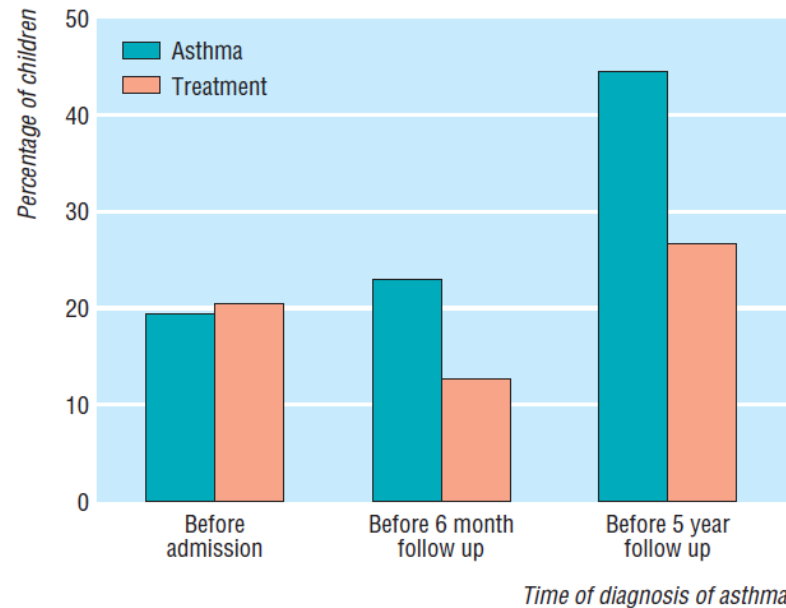
Asthma after childhood pneumonia: six year follow up study

Christopher E Clark, Jacqueline M Coote, David A T Silver, David M G Halpin

BMJ 2000;320:1514-6

- 78 enfants suivis en moy 68 mois
- Prévalence cumulée d'asthme 45%
- Augmentation du risque d'asthme si ATCD familiaux d'asthme (OR 11,23)

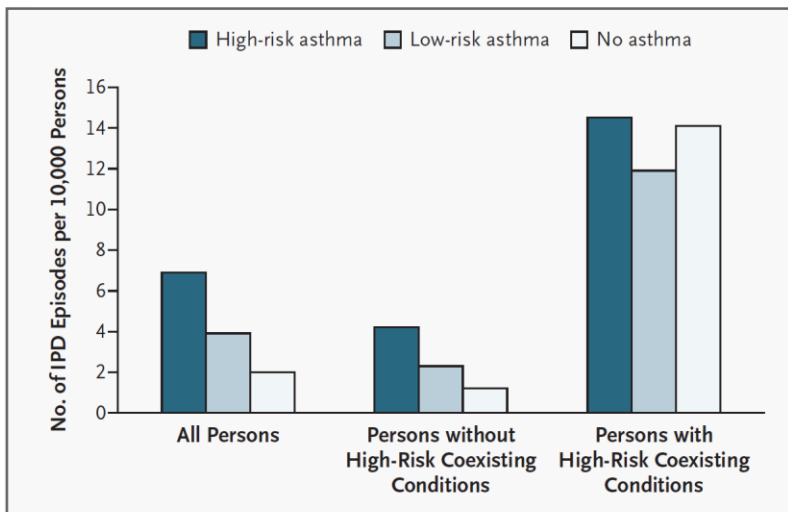
Conclusions A considerable proportion of children presenting to a district general hospital with pneumonia either already have unrecognised asthma or subsequently develop asthma.



Prevalence of asthma and treatment for asthma in 78 children admitted to hospital for pneumonia

Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease

N Engl J Med 2005;352:2082-90.



Thomas R. Talbot, M.D., M.P.H.,
Tina V. Hartert, M.D., M.P.H., Ed Mitchel, M.S.,

2-4 ans : OR 2,3 (1,4-4)
5-17 ans : OR 4,0 (1,5-10,7)

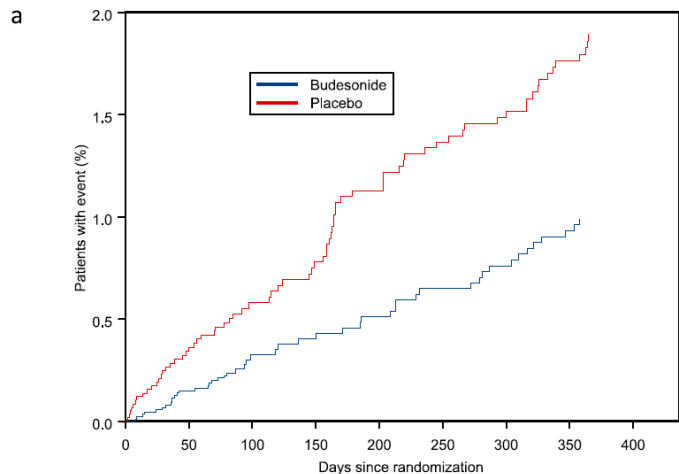
Figure 2. Incidence of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) among Persons 2 to 49 Years Old, According to Asthma Status and the Presence or Absence of High-Risk Coexisting Conditions.

Coexisting conditions that were identified as conferring a high risk of invasive pneumococcal disease were infection with the human immunodeficiency virus (HIV), sickle cell disease, diabetes mellitus, cardiac disease, renal disease, hepatic disease, alcohol abuse, tobacco use, cancer or immunosuppression (in the absence of HIV infection), and chronic obstructive pulmonary disease in the absence of asthma.

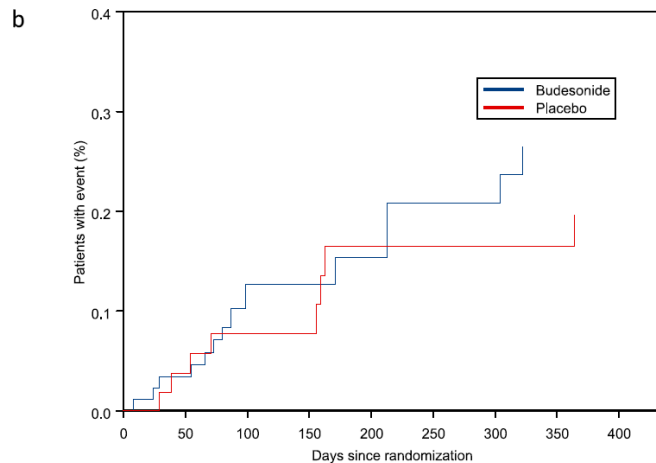
Risks of Pneumonia in Patients with Asthma Taking Inhaled Corticosteroids

Paul M. O'Byrne¹, Soren Pedersen², Lars-Göran Carlsson³, Finn Radner³, Anders Thorén³, Stefan Peterson³, Pierre Ernst⁴, and Samy Suissa⁴

Am J Respir Crit Care Med Vol 183, pp 589–595, 2011

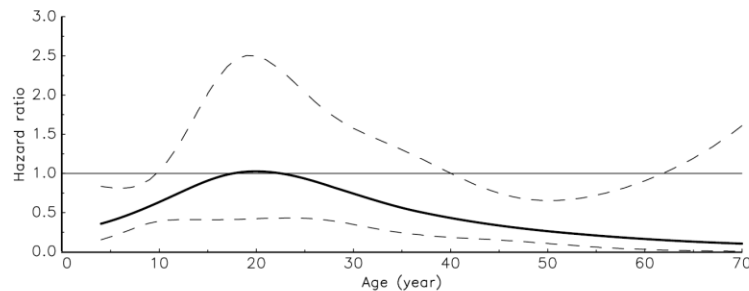
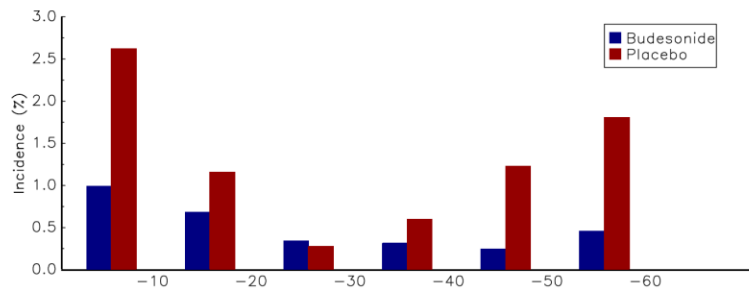


N at risk at day	90	180	270	360
Placebo:	3818	3357	3259	3099
Budesonide:	4889	3681	3559	3280



N at risk at day	90	180	270	360
Placebo:	3818	3357	3259	3099
Budesonide:	4889	3681	3559	3280

Subgroup	Number on ICS	Number on Non-ICS	Exposure on ICS	Exposure on Non-ICS	No. (%; Rate per TTY) of Patients Reporting Pneumonia AEs		No. (%; Rate per TTY) of Patients Reporting Pneumonia SAEs	
					ICS	Non-ICS	ICS	Non-ICS
Patients aged 4–11 yr	2,185	1,474	1,283	1,081	25 (1.1; 19.5)	38 (2.6; 35.2)	7 (0.32; 5.5)	6 (0.41; 5.6)



LES POINTS FORTS

- L'exacerbation : le trigger est viral, pas d'antibiotique
- Ce n'est pas le virus comme facteur déclenchant de cette crise qui est important c'est l'inflammation bronchique chronique
- Les dx différentiels : on ne traite pas une pneumopathie comme une crise d'asthme
- Les asthmatiques : première cause d'infection respiratoires basses récidivantes

Interaction Germe-Hôte...



BIBLIOGRAPHIE

- Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur Respir J* 2014; 44: 1666–1681
- Djukanovic´ R, Harrison T, Johnston SL, et al. The effect of inhaled interferon- β on worsening of asthma symptoms caused by viral infections: a randomised trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 145–154.
- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005–1015.
- Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1008–1014.
- O’Byrne, Pedersen, Carlsson, et al. Risks of Pneumonia in Patients with Asthma Taking Inhaled Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 589–595, 2011
- J. Brouard et al. Rhinovirus durant l’enfance : asthme à l’adolescence ? Paradoxe de l’oeuf et de la poule? *Archives de Pédiatrie* 2016;23:557-560
- Rantala AK, Jaakkola MS, Mäkikyro¨ EM, et al. Early respiratory infections and the development of asthma in the first 27 years of life. *Am J Epidemiol* 2015;182:615–23.
- Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1123–9.
- Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1476–85.