



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Antibiothérapie et asthme de l'enfant

Antibiotic therapy in childhood asthma

C. Marguet *, L. Couderc, M. Lubrano

Unité de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital Charles-Nicolle, CHU, 76031 Rouen cedex, France

L'antibiothérapie dans l'asthme de l'enfant est une réalité, dans la mesure où les crises d'asthme sont parfois fébriles et peuvent s'accompagner de pneumopathies. De plus dans un étude américain récente, les auteurs ont observé une corrélation positive entre l'utilisation des médicaments anti-asthmatiques et celle des antibiotiques, suggérant que le simple fait de poser le diagnostic d'asthme est un facteur favorisant la prescription d'antibiotiques. Répondre à la question est envisager le rôle des bactéries dans l'asthme de l'enfant, ou dans certaines présentations cliniques de l'asthme de l'enfant. Nous analyserons successivement le rôle des infections dans la crise d'asthme, la place possible des germes intracellulaires dans l'asthme chronique et les recommandations disponibles. Nous nous limiterons à l'asthme avéré, c'est-à-dire chez l'enfant de plus de six ans. En effet, l'asthme du nourrisson est une entité particulière dont les mécanismes peuvent être différents.

Rôle des infections comme facteurs déclenchant de crises d'asthme de l'enfant

Les infections des voies aériennes sont probablement le premier facteur déclenchant des crises d'asthme de l'enfant. Une étude multicentrique récente réalisée dans les services d'urgences pédiatriques dans la région Nord-Pas-de-Calais montre qu'un agent microbien est décelé chez 45 % des enfants âgés de 2 à 16 ans. Les infections seraient et apparaissent indépendantes à l'âge. La fréquence des infections incriminées dépend des moyens diagnostiques utilisés, comme le démontrent d'autres études au cours desquelles celles-ci sont détectées chez 77,3 % de patients âgés de 9 à 11 ans et 81,8 % de patients âgés de 3 mois à 14 ans. Ainsi, il est habituel d'associer le facteur infectieux à la rhinite inaugurale de la crise d'asthme. La fièvre est plus fréquente mais non constante et, paradoxalement, la radiographie de thorax n'apparaît pas contributive au diagnostic d'infection associée. Les études pédiatriques sont peu nombreuses et ne

permettent pas de conclure définitivement sur la relation entre infection déclenchante et gravité de l'asthme chronique ou de la crise elle-même. Une telle relation n'a pas été retrouvée par Thumerelle et al. En revanche, chez l'adulte, la présence d'une pneumopathie sous-jacente s'avère être une cause d'hospitalisation, responsable d'un tiers des hospitalisations pour Teichtahl et al.

Les bactéries sont-elles susceptibles de déclencher des crises d'asthmes ?

Les études sont cohérentes entre elles pour affirmer que les virus sont les principaux agents microbiens (Tableau I) associés aux crises d'asthme, de 33 à 75 % selon les études. Ainsi, les bactéries intracellulaires que sont *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* sont isolées en France dans au plus 5 % des cas. Chez l'adulte, *M. pneumoniae* est un facteur déclenchant retrouvé dans des proportions parfois plus élevées (18 %). Cette dernière étude a surtout le mérite d'insister sur les co-infections virales ou virales/bactériennes, compliquant l'interprétation de la causalité des agents isolés dans les sécrétions des voies aériennes supérieures. Chez l'enfant, la co-infection *M. pneumoniae* et virus apparaît particulièrement fréquente. À notre connaissance, il ne semble pas y avoir d'études concernant

Tableau I
Principaux agents microbiens associés aux crises d'asthme chez l'enfant

	Jonhston 1995	Freytmuth 1999	Thumerelle 2003
<i>n</i>	108	75	82
Âge (ans)	9–11	0,3–13	2–16
% positifs	77,3	81,8	45
<i>Rhinovirus</i>	28,7	46,9	12
VRS	4,1	21,2	7,3
Entérovirus	21,5	9,8	15,8
Influenza	7,1	5,1	3,6
<i>Coronavirus</i>	13	4,5	NR
Adénovirus	NR	4,5	1
Para-influenza	7,1	3,7	2,5
<i>M. Pneumoniae</i>	NR	2,2	5
<i>C. Pneumoniae</i>	NR	4,5	5

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.marguet@chu-rouen.fr (C. Marguet).

NR : non rapporté ; VRS : virus respiratoire syncytial.

la colonisation des voies aériennes par d'autres bactéries chez l'asthmatique en crise.

Rôle des bactéries dans l'asthme chronique

Chez l'adulte, *Chlamydia pneumoniae* est incriminé dans la genèse de l'asthme et dans sa sévérité. L'hypothèse repose essentiellement sur une étude qui a montré une relation entre la sévérité de l'asthme et l'élévation secondaire des anticorps vis-à-vis de *Chlamydia pneumoniae*, relation non constatée avec les autres agents microbiens (virus et *M. pneumoniae*). *C. pneumoniae* a la possibilité de rester quiescent au sein des macrophages alvéolaires, cellules épithéliales, cellules à mucus et du muscle lisse. Il peut ainsi entretenir l'inflammation bronchopulmonaire à l'occasion de ré-infections locales, elles mêmes favorisées par une corticothérapie inhalée à forte dose. Chez l'enfant, les taux d'IgA dans les sécrétions nasales sont sept fois plus élevés chez ceux ayant subi plus de quatre exacerbations, comparés à ceux n'en ayant expérimenté qu'une seule. À noter que ces auteurs observent une haute prévalence d'infection chronique à *C. pneumoniae* soit 28 %. Toujours chez l'enfant, un des mécanismes possibles serait immuno-allergique avec la présence d'IgE anti-*Chlamydia pneumoniae* dans le sérum : 86 % chez les asthmatiques avec une culture positive contre 18-22 % chez ceux asthmatiques ou témoins avec une culture négative.

Concernant les autres bactéries, quelques études montrent, chez les enfants de plus de six ans ayant un asthme chronique, une colonisation bronchique à *Haemophilus influenzae* ou à *Streptococcus pneumoniae* ou par une flore considérée comme non pathogène dans un tiers des cas. Ces colonisations sont compatibles avec le fait que les virus soient un facteur déclenchant des crises d'asthme ; l'adage « le virus faisant le lit de la bactérie » étant maintenant bien démontré. Cependant, ces études portent sur un faible nombre de patients et sont donc difficiles à interpréter. Si, sur le plan théorique, la présence de ces germes peut majorer l'afflux des polynucléaires neutrophiles, et par conséquent entretenir une inflammation bronchique et une hyper-réactivité bronchique, cette hypothèse reste à démontrer en clinique.

L'antibiothérapie est-elle efficace dans l'asthme ?

Les données pédiatriques sont rares. Dans l'asthme aigu, Shapiro et al. ont utilisé une pénicilline chez 37 enfants et adolescents de 1 à 18 ans (44 exacerbations graves) dans une étude, ancienne, randomisée contre placebo. La durée d'hospitalisation et l'amélioration des fonctions respiratoires étaient identiques dans les deux groupes. À noter que 20 % ont été identifiés comme porteurs de virus ou *M. pneu-*

moniae. Emre et al. ont montré dans une étude ouverte que le traitement par macrolides chez des enfants porteurs de *Chlamydia pneumoniae* améliorerait notablement leur asthme. Dans une revue systématique, les auteurs n'ont retenu que deux articles dont le précédent comme susceptibles d'être analysés parmi 128 références. Ces mêmes auteurs concluent qu'il est impossible de justifier l'utilisation d'une antibiothérapie dans la crise d'asthme.

Récemment, deux études randomisées en double aveugle ont été menées chez l'adulte en considérant le rôle possible de *C. pneumoniae* dans l'asthme chronique. La première évalue l'effet de la roxithromycine chez des asthmatiques stables ayant des taux sériques élevés d'AC anti-*Chlamydia pneumoniae*. Il apparaît une efficacité modérée sur le débit expiratoire de pointe (+ 18 L/min contre + 4 L/min) à la fin du traitement de six semaines. À trois et six mois, il n'y a aucune différence entre les deux groupes sur le plan fonctionnel et clinique. L'efficacité n'est donc pas démontrée. La deuxième étude concerne un traitement de six semaines par clarithromycine chez des asthmatiques stables. La présence de *C. pneumoniae* (7/55) ou *M. pneumoniae* (23/55) était déterminée par PCR. Dans cette étude, chez les patients ayant une PCR positive, les auteurs observent une amélioration de leur VEMS et de certains marqueurs de l'inflammation bronchique (TNF α , IL-5 et IL-12) mesurés par hybridation in situ. Dans cette étude, la clarithromycine apparaît être utile dans la prise en charge des asthmatiques à condition que ceux-ci soient exposés aux germes intracellulaires. Or, il est impossible en pratique quotidienne de cibler cette population à un niveau individuel.

L'antibiothérapie peut-elle être recommandée dans l'asthme de l'enfant ?

Il n'y a actuellement aucun argument qui permet de recommander un traitement dans l'asthme de l'enfant. Les virus sont les principaux facteurs déclenchants. De plus, la gravité n'est pas une indication à l'antibiothérapie comme le rappelle la révision de la Conférence de consensus sur la prise en charge de la crise d'asthme aiguë grave. Une indication pourrait être retenue lorsque la crise d'asthme est provoquée par une infection à germe intracellulaire. En effet, l'évolution dans ce contexte semble moins favorable, un enfant sur deux étant encore symptomatique trois semaines plus tard. Mais comme nous l'avons vu, cette situation clinique est relativement rare, et il est fréquemment retrouvé une co-infection virale associée. Le diagnostic d'une infection à germe atypique est très difficile sans s'aider de prélèvements à visée diagnostique. La fièvre (75 contre 54 %) et une bronchopneumopathie (50 contre 24 %) sont plus fréquentes que dans les infections virales sans que cette différence soit significative. D'autre part, la clinique et la

radiographie de thorax sont insuffisantes pour identifier une bronchopneumopathie à germes atypiques.

Conclusion

Ainsi, en pratique, il est quasi impossible de cibler le patient susceptible d'être amélioré par une antibiothérapie,

la classe la plus intéressante apparaissant être celle des macrolides. L'antibiothérapie reste donc indiquée uniquement lorsqu'il existe une surinfection ou une co-infection bactérienne prouvées. La fièvre isolée ou la gravité de la crise ne peuvent suffire à poser l'indication d'une antibiothérapie. La rationalisation de son indication doit par conséquent être améliorée.