



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.

Session :
Traitement médical de la crise d'asthme aux urgences

Infections virales et à germes atypiques au cours des crises d'asthme de l'enfant

C. Thumerelle, C. Santos, A. Deschildre

*Unité de pneumologie-allergologie infantile, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille,
2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France*

L'asthme est un syndrome clinique défini par l'association d'une obstruction des voies aériennes inférieures réversible spontanément ou à la suite d'un traitement, d'une inflammation des voies aériennes et d'une hyper-réactivité bronchique [1]. La majoration du phénomène inflammatoire chronique est responsable d'un bronchospasme aigu. Classiquement, les principaux facteurs incriminés dans le déclenchement des crises sont les contacts allergéniques spécifiques, l'exercice physique, certaines conditions climatiques, l'inhalation de polluant, comme la fumée de tabac, et les infections.

Le rôle joué par les infections est depuis longtemps suspecté, principalement sur des données épidémiologiques, les crises d'asthme étant plus fréquentes en période automno-hivernale, lors du pic de fréquence des infections des voies respiratoires. Récemment, grâce à l'application de nouvelles méthodes de diagnostic viral et notamment les amplifications génomiques spécifiques par *polymerase-chain reaction* (PCR), des études ont démontré le rôle prépondérant des infections virales. En associant les recherches virales par PCR aux méthodes conventionnelles (immunofluorescence directe, culture virale et sérologies), la présence de virus a été objectivée dans 80 % des crises d'asthme survenues dans une population communautaire d'enfants de Southampton, âgés de 9 à 11 ans [2]. Des études ultérieures, portant sur des enfants hospitalisés, montraient des taux de détection virale de 38 à 72 % [3, 4].

Les principaux virus mis en évidence appartiennent à la famille des picornaviridae : rhinovirus et entérovirus. Pour ces virus, la méthode diagnostique de référence est actuellement la recherche par amplification PCR. Ils sont les agents infectieux les plus fréquemment incriminés dans les infections des voies aériennes respiratoires hautes [5]. Ils sont présents chez 12 à 65 % des enfants ayant une exacerbation de l'asthme, et principalement chez les

enfants de plus de 2 ans [2–4]. La présentation clinique des entéroviroses aiguës est polymorphe. Au cours des crises d'asthme de l'enfant, les entérovirus sont présents dans 10 à 16 % des cas [2–4]. Les autres virus incriminés dans les exacerbations de l'asthme sont le virus respiratoire syncytial (VRS), les myxovirus influenza et parainfluenza et coronavirus. Le taux d'infections à VRS varie de 5 à 18 % [2–4]. Une infection grippale était mise en évidence dans 5 % des cas dans l'étude de Freymuth et al. [4], dans 7 % des cas dans l'étude de Johnston et al. [2] et dans 3,6 % des cas dans notre étude [3]. Le coronavirus est un virus à ARN, incriminé dans les infections respiratoires basses survenant chez des patients ayant une affection respiratoire chronique. Au cours des exacerbations de l'asthme, le taux d'infection à coronavirus varie entre 4,5 et 13 % [2, 4]. Les adénovirus, retrouvés dans 1,2 % [3] et 1,5 % des cas [4], ne semblent pas fréquemment incriminés dans les crises d'asthme de l'enfant. La plupart des infections respiratoires basses à adénovirus concerne en fait les nourrissons.

Les virus ne sont pas les seuls agents infectieux incriminés dans le déclenchement des crises d'asthme. De nombreux travaux ont étudié le rôle des bactéries dans l'asthme. Il semblerait que les infections respiratoires à *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus* ne contribuent pas aux exacerbations de la maladie asthmatique. Le rôle des bactéries à développement intracellulaire, dites atypiques, telles que *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*, n'est pas encore élucidé.

C. pneumoniae est responsable de différentes manifestations respiratoires chez les adolescents et les adultes jeunes (pneumopathie interstitielle, bronchite, pharyngite et sinusite). Ces infections peuvent déclencher un bronchospasme tant chez l'enfant que l'adulte. Le diagnostic d'infection à *C. pneumoniae* est difficile, d'autant qu'il

existe un portage asymptomatique. La recherche directe par PCR ou culture peut donner des résultats faussement positifs. Concernant la sérologie, l'immunofluorescence manque de sensibilité pour les IgM et l'ascension des anticorps est lente chez l'enfant. Les IgM apparaissent en trois semaines et les IgG en 6 à 8 semaines après le début de l'infection. Un taux d'IgG supérieur à 1/512 est rarement rencontré en pédiatrie. Les IgA ont une demi-vie sérique inférieure à une semaine en l'absence de stimulation antigénique, et seraient un marqueur d'infection chronique [6]. Les sérologies ont donc une sensibilité médiocre lors des primo-infections, mais ont un intérêt dans le diagnostic d'infection chronique. Emre et al. ont identifié une infection à *C. pneumoniae* chez des enfants ayant une crise d'asthme (dans 11 % des cas par culture et dans 23 % par sérologie) et ont décrit une amélioration des manifestations respiratoires après traitement antibiotique [7]. Dans l'étude de Southampton, 45 % des enfants asthmatiques en période d'exacerbation avaient une PCR positive pour *C. pneumoniae* [8]. Les contrôles réalisés à distance de la crise restaient positifs chez la plupart des patients. Dans notre étude, quatre enfants (5 %) avaient une infection à *C. pneumoniae* (ascension des taux à trois semaines d'intervalle), celle-ci étant chronique dans trois cas sur quatre (élévation concomitante des IgG et des IgA) [3]. Les infections chroniques sont fréquemment décrites au cours de la maladie asthmatique et seraient responsables d'une corticorésistance et d'une augmentation de la fréquence des exacerbations [7, 8].

Dans les pays industrialisés, *M. pneumoniae* est le principal agent infectieux des pneumonies communautaires des enfants de 2 à 15 ans, notamment après l'âge de 3 à 4 ans. Sa présence dans les voies aériennes hautes peut être toutefois asymptomatique et mise en évidence par PCR chez 20 % des sujets contacts au cours d'épidémies intra-familiales. Le portage après infection dure plusieurs semaines à plusieurs mois [8]. La positivité de la PCR ou de la culture ne suffit pas à affirmer le diagnostic ; la sérologie par réaction de fixation du complément ou méthode Elisa, en objectivant la synthèse d'anticorps, garde donc toute sa valeur. L'ascension des anticorps peut nécessiter une à trois semaines ; les IgM peuvent persister ou ne pas apparaître.

Les infections à *M. pneumoniae* peuvent s'accompagner de râles sibilants, mais l'asthme est rarement la conséquence de l'infection à *M. pneumoniae* [9]. Le choix des techniques et le cycle épidémique de ce germe (qui est de 5 ans) expliquent en grande partie les disparités de résultats épidémiologiques. Au cours des exacerbations de l'asthme, la fréquence des infections à *M. pneumoniae* varie de 5 et 25 % [4, 8]. Dans notre étude, 5 % des enfants avaient une telle infection [3]. Dans la moitié des

cas, il existait une co-infection virale. *M. pneumoniae* semble donc n'avoir qu'une influence modeste dans le déclenchement des crises d'asthme, comparativement aux infections virales, mais pourrait être un agent de surinfection responsable de la pérennisation des manifestations asthmatiques.

Les infections étant fréquentes au cours des crises d'asthme de l'enfant, nous avons essayé de déterminer s'il existait des facteurs cliniques ou radiologiques prédictifs d'infection, notamment à germes atypiques [3]. Les paramètres, qui étaient les plus liés à la présence d'une infection, étaient l'existence de troubles digestifs, de fièvre et la persistance de manifestations asthmatiques trois semaines après la crise. Les troubles digestifs d'accompagnement sont habituels au cours des infections virales, notamment à entérovirus ou rhinovirus, ou des infections à *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae*. L'absence de guérison complète des manifestations d'asthme après trois semaines était particulièrement fréquente chez les enfants ayant une infection à bactéries atypiques ; ceci est en faveur du rôle de ces micro-organismes dans l'instabilité de l'asthme. En ce qui concerne le niveau de sévérité, nous n'avons pas montré de différence entre les crises accompagnées ou non d'une infection.

En conclusion, le diagnostic microbiologique est difficile, notamment pour certains virus et pour les bactéries intracellulaires. Au cours des crises d'asthme de l'enfant, la prépondérance des virus est nette. Quant aux bactéries atypiques, elles paraissent plutôt impliquées dans l'asthme instable que dans le déclenchement des crises. Leur faible prévalence dans les exacerbations de l'asthme ne justifie pas de traitement prophylactique, ni de traitement présomptif en l'absence d'infection prouvée. La recherche d'infection chronique à *C. pneumoniae* devrait être réalisée chez les enfants présentant un asthme instable ou devenu cortico-résistant. En effet, au cours des infections à *C. pneumoniae*, les manifestations asthmatiques résistent à la corticothérapie jusqu'à ce que l'infection soit traitée [8]. Ces infections sont difficiles à éradiquer et nécessitent une antibiothérapie par macrolide prolongée, plus de 3 à 6 semaines. Devant la fréquence des infections virales dans l'exacerbation de l'asthme de l'enfant, se pose le problème de la prévention. Actuellement, celle-ci est limitée à la vaccination antigrippale recommandée. L'importance de l'asthme en terme de santé publique, le coût de la prise en charge des crises en ambulatoire, mais aussi à l'hôpital, sont des arguments pour le développement des programmes de recherche de molécules et/ou de vaccins protégeant l'enfant asthmatique des conséquences des infections virales.

RÉFÉRENCES

- 1 Scheffer AL. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart Lung and Blood Institute, National Education Program Expert Panel Report. J Allergy Clin Immunol 1991 ; 88 : 425-34.
- 2 Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. Br Med J 1995 ; 310 : 1225-9.
- 3 Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Sardet A, et al. Role of virus and intracellular pathogens in exacerbation of asthma in hospitalized children : Prospective study in Nord-Pas de Calais area (France) (soumis pour publication).
- 4 Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, et al. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in exacerbations of asthma in children. J Clin Virol 1999 ; 13 : 131-9.
- 5 Makela M, Puhaka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kim-pimaki M. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. J Clin Microbiol 1998 ; 36 : 539-42.
- 6 Gendrel D. Intracellular pathogens and asthma : *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric patients. Eur Respir Rev 1996 ; 38 : 231-4.
- 7 Emre U, Roblin P, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, et al. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1994 ; 148 : 727-32.
- 8 Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. Eur Respir J 1998 ; 11 : 345-9.
- 9 Mok JY, Waugh PR, Simpson H. Mycoplasma infection. A follow-up study of 50 children with respiratory illness. Arch Dis Child 1979 ; 54 : 506-11.