



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.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



LETTRE À LA RÉDACTION

COVID-19, asthme sévère et biothérapies



COVID-19, severe asthma, and biologic

Mots clés COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; Asthme sévère ; Biothérapies

Keywords COVID-19; SARS-CoV-2; Severe asthma; Biologic

Cher éditeur,

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [*Corona Virus Disease-19*] est due à un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), apparu en Chine, en décembre 2019 et à l'origine de la pandémie actuelle [1]. L'asthme sévère est défini par :

- des symptômes respiratoires non contrôlés malgré un traitement optimal comprenant des corticoïdes inhalés à forte dose et un bronchodilatateur de longue durée d'action ;
- l'aggravation des symptômes lorsque le traitement maximal est diminué.

L'asthme sévère a pour conséquences un recours accru aux soins lié aux exacerbations de l'asthme (ex. visite aux urgences, hospitalisation, admission en service de réanimation, et utilisation des biothérapies) [2] et une surmortalité [3]. Environ 3 à 10 % des patients asthmatiques présentent un asthme sévère [4]. Bien que l'influence de l'asthme et de son traitement sur l'évolution de la COVID-19 soit controversée [5], plusieurs études épidémiologiques montrent que les patients asthmatiques ne semblent pas présenter de risque accru de formes graves de COVID-19, contrairement à d'autres pathologies chroniques comme l'hypertension, l'obésité, le diabète ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) [6]. Dans une méta-analyse [7], incluant 131 études (410 382 patients), Liu et al. montrent que la prévalence de l'asthme chez les patients souffrant de la COVID-19 est variable selon les pays ou les régions, allant de 1,1 % à 16,9 %. En France, deux séries [8,9] rapportent que les patients asthmatiques représentaient 4,8 et 5,7 % des patients hospitalisés pour une pneumopathie à SARS-CoV-2 dans 2 régions de forte endémie (Ile de France et Grand-Est [Alsace]). Cette faible prévalence d'asthme parmi les patients hospitalisés est également retrouvée dans une étude italienne (2,1 %) [10]. D'autre part, l'infection à COVID-19 ne semble pas associée à la survenue d'une exacerbation d'asthme [8,11], contrairement à ce qui est

observée avec d'autres virus respiratoires, notamment le rhinovirus, et l'asthme ne semble pas associée à une forme plus grave de COVID-19. Plusieurs études [7,12,13], menées chez des patients hospitalisés pour COVID-19, ont montré que l'asthme n'était pas un facteur de risque de formes graves de la COVID-19 (en termes d'admissions en réanimation, de recours à la ventilation mécanique ou de décès). Enfin, Liao et al. [14] ont montré l'absence d'association significative entre l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (CSI) et le taux de positivité des tests PCR chez des patients souffrant d'asthme et/ou de BPCO.

Il existe actuellement peu de données sur les relations entre l'infection par le SARS-CoV-2 et l'asthme sévère, notamment lorsqu'il nécessite un traitement par biothérapies, ciblant les IgE libres (omalizumab), l'IL-5 (mépilizumab, reslizumab), le récepteur de l'IL-5 (benralizumab) et le récepteur de l'IL-4/IL-13 (dupilumab).

Il nous a semblé intéressant de rapporter brièvement les résultats des études portant sur :

- les relations entre la COVID-19, l'asthme sévère et les biothérapies ;
- les mécanismes physiopathologiques.

Une recherche sur Medline a été réalisée sur l'année 2020 en utilisant les mots-clés : « COVID-19 » ou « SARS-CoV-2 » ou « coronavirus 2019 » et « severe asthma » et « biologic » ou « omalizumab » ou « mepilizumab » ou « reslizumab » ou « benralizumab » ou « dupilumab », avec les limites « Title/Abstract ». Ceci nous a conduits à retenir 15 articles.

Les premières publications concernent des rapports de cas. Lommatzsch et al. [15], chez un homme de 52 ans ayant un asthme sévère traité par omalizumab, présentant une forme symptomatique non grave d'infection à SARS-CoV-2 confirmée par un test PCR positif, avec fièvre, asthénie, anorexie et anosmie, n'ont pas noté d'exacerbation ni de diminution du contrôle de l'asthme. De même, Garcia-Moguel et al. [16] ont rapporté deux cas d'asthme sévère traité par biothérapie chez des patients ayant des symptômes de la COVID-19 : une femme de 56 ans, traitée par benralizumab et un homme de 62 ans, obèse, traité par benralizumab. Le diagnostic de COVID-19, symptomatique chez les deux patients, était confirmé par un test PCR positif chez la première patiente et très probable chez le second patient qui présentait une pneumonie à la radiographie thoracique. L'évolution était favorable chez les deux patients. Une étude basée sur les données du registre italien des asthmes sévères (IRSA : *Italian Registry of Severe Asthma*), menée entre le 24 février et le 18 mai 2020 [17], montrait que parmi

les 558 sujets souffrant d'asthme sévère, 7 d'entre eux (1,25 %) avaient contracté la COVID-19 (formes symptomatiques [$n=2$], test PCR positif [$n=4$], sérologie positive [$n=1$]). Tous les patients présentaient une ou plusieurs comorbidités, et recevaient une biothérapie (omalizumab [$n=3$], mépolizumab [$n=4$]). Le taux d'hospitalisation pour COVID-19 chez ces patients ayant un asthme sévère n'était pas significativement différent de celui de la population générale (24,1 % ; IC95 % : 23,6-24,6 ; $p=0,25$) et aucune admission en service de réanimation n'était rapportée. Dans cette population, la fréquence de la COVID-19 ne différait pas significativement entre les patients traités par de fortes doses de CSI, LABA et biothérapies et ceux traités uniquement par CSI à fortes doses et LABA ($p=0,09$). L'étude de Hanon et al. [18] était basée sur un recueil de données fait soit lors d'un questionnaire téléphonique soit lors d'une consultation, entre le 30 avril et le 8 juillet 2020 chez 676 patients inclus dans le registre belge de asthmes sévères (BSAR : *Belgian Severe Asthma Registry*). L'incidence de la COVID-19 (confirmée par un test PCR positif) était faible, intéressant seulement 2,1 % (9/66) des patients testés. Aucun patient n'avait présenté d'exacerbation de l'asthme, ni nécessité une admission en service de réanimation ou de ventilation mécanique ou non invasive. Un seul patient avait reçu une oxygénothérapie par sonde nasale. Aucun décès n'était observé. L'incidence de la COVID-19 ne différait pas significativement entre les patients ayant un asthme sévère traités par biothérapies et ceux n'en recevant pas ($p > 0,05$). L'étude rétrospective de cohorte espagnole de Rial et al. [19], conduite entre mars et juin 2020, et basée sur le *Spanish Network of Asthma*, incluait 545 patients ayant un asthme sévère traité CSI à fortes doses et par biothérapies (omalizumab : $n=263$; 8,3 %, mépolizumab : $n=154$; 28,2 %, benralizumab : $n=98$; 18,0 %, reslizumab : $n=26$; 4,8 %, et dupilumab : $n=4$; 0,7 %). Le diagnostic de COVID-19 était porté chez 35 des 545 patients (6,4 %) (test PCR positif : $n=17$; sérologie positive $n=18$), soit un pourcentage similaire à celui de la population générale espagnole (5,2 %). Huit patients (22,9 %) avaient été hospitalisés, dont deux présentant une forme sévère de COVID-19 nécessitant une admission en réanimation. Parmi ces deux patients, l'un était traité par omalizumab et l'autre, un homme de 82 ans souffrant de plusieurs comorbidités (hypertension, diabète, cardiopathie ischémique), était traité par mépolizumab et décéda de complications de la COVID-19. Il n'était pas noté de différence significative concernant la prévalence de la COVID-19 dans le groupe de patients asthmatiques sévères recevant une biothérapie anti IL-5/5R (mépolizumab, reslizumab, benralizumab) comparativement au groupe traité par omalizumab (OR=1,45 ; IC95 % : 0,73-2,9 ; $p=0,30$). Dans cette cohorte de patients, il n'était pas observé de différences en termes de sévérité de la COVID-19, de présence de comorbidités, d'admission en service de réanimation, ou de mortalité, comparativement aux patients souffrant de la COVID-19 et ayant un asthme ne nécessitant pas de biothérapies. En Italie, Heffler et al. [20] ont rapporté l'incidence de la COVID-19 à partir des données du registre du réseau SANI (*Severe Asthma Network in Italy*) et du Centre « *Azienda Ospedaliero Univeritaria di Ferrara* » à Ferrare. Parmi les 1504 patients asthmatiques sévères inclus, 26 patients (1,73 %) avaient eu un diagnostic confirmé ou fortement

probable de COVID-19 (sur la base des symptômes cliniques et/ou des anomalies radiologiques pulmonaires, la réalisation de tests PCR ou sérologiques n'étant pas disponibles au moment de l'étude). Parmi eux, neuf (34,6 %) d'entre eux avaient présenté une exacerbation de l'asthme au cours de la période symptomatique de la COVID-19. Quatre patients (4/16 ; 15,3 %) avaient été hospitalisés, dont un en service de réanimation. Parmi ces 4 patients hospitalisés, deux (2/26 ; 7,7 %) étaient décédés d'une atteinte pulmonaire de la COVID. Parmi les 26 patients ayant la COVID-19, 21 (80,7 %) recevaient une biothérapie pour leur asthme sévère : anti-IL-5 ou anti-IL5R ($n=15$; 71 %) [mépolizumab : $n=13$; benralizumab : $n=2$] ou omalizumab ($n=6$; 29 %). Ainsi, dans cette étude descriptive, basée sur une large cohorte d'asthmatiques sévères, la COVID-19 était peu fréquente, suggérant que l'asthme n'est pas un facteur de risque d'infection à SARS-CoV2. L'enquête téléphonique de Matucci et al. [21], menée entre le 1^{er} et le 20 avril 2020 auprès de six centres spécialisés dans la prise en charge des patients asthmatiques dans cinq régions d'Italie, incluait 473 patients ayant un asthme sévère traités par biothérapies (benralizumab : $n=124$, dupilumab : $n=4$, mépolizumab : $n=200$, omalizumab : $n=145$). Quinze patients (3,17 %) présentant des symptômes évocateurs de la COVID-19 avaient eu un test PCR qui était positif chez 4 d'entre eux (cas confirmés). Les auteurs estimaient la prévalence des cas confirmés d'infection par le SARS-CoV-2 à 0,8 % (4/473). Certaines séries suggèrent que la sévérité de l'asthme est associée à un moins bon pronostic de l'infection à COVID-19, mais est rarement un facteur indépendant, contrairement à l'âge et aux comorbidités [10,22].

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer le fait que les patients souffrant d'un asthme sévère ne seraient pas une population à haut risque d'infection par le SARS-CoV-2 ou de formes sévères de la COVID-19, notamment par un potentiel effet protecteur de l'inflammation de type Th2 [23]. En effet, il a été montré une diminution de l'expression du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2 : *angiotensin-converting enzyme-2*), récepteur de la protéine S du SARS-CoV-2, au niveau des cellules épithéliales bronchiques des sujets atopiques ou souffrant d'asthme allergique [24,25]. Kimura et al. [26] ont montré que l'expression de l'ACE-2 était inversement corrélée au taux d'IL13. L'expression du récepteur ACE-2 est également diminuée dans les cellules épithéliales des voies aériennes chez des patients traités par corticostéroïdes, ce qui pourrait éventuellement conférer aux corticoïdes inhalés un effet protecteur vis-à-vis du virus [27]. Cette hypothèse fait l'objet de plusieurs essais cliniques en cours, testant l'effet des corticoïdes inhalés dans les infections pulmonaires non graves à SARS-CoV-2 (NCT04331054, NCT04355637, NCT04416399). Les biothérapies, en réduisant l'inflammation de type 2 et en restaurant la réponse interféron, pourraient également contribuer à réduire la susceptibilité des asthmatiques aux virus. Un tel mécanisme est démontré sur l'infection à rhinovirus avec l'omalizumab [28].

Maintenir un bon contrôle de l'asthme est un élément majeur pour réduire le risque d'exacerbation d'asthme. Pour cette raison, toutes les sociétés savantes recommandent de maintenir le traitement de fond, y compris les

biothérapies [4] et de ne pas différer l'introduction d'une biothérapie, si elle est nécessaire, pendant la pandémie de COVID-19 [29–31]. Selon les recommandations d'un panel d'experts américains et canadiens, les biothérapies doivent être poursuivies pendant la pandémie de COVID-19, avec une administration au domicile dès que cela est possible. En Europe, [30] et en France [31] l'auto-administration au domicile des biothérapies est autorisée, facilitée par l'utilisation de seringues pré-remplies.

En conclusion, les études actuelles montrent que les patients souffrant d'asthme sévère ne semblent pas présenter de sur-risque de formes sévères par le SARS-CoV-2 et que les infections par SARS-CoV-2 ne sont pas associées à la survenue d'exacerbations d'asthme, sans que les raisons de ces observations ne soient clairement étudiées. Toutefois, l'ensemble de ces résultats doivent encore être confirmés sur des effectifs plus importants.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
- [2] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [3] Bourdin A, Fabry-Vendrand C, Ostinelli J, et al. The burden of severe asthma in France: A case-control study using a medical claims database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1477–87.
- [4] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2020. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report.-final.-wms.pdf> (consulté le 20 janvier 2021).
- [5] Matsumoto K, Saito H. Does asthma affect morbidity or severity of COVID-19? *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:55–7.
- [6] Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:307–14 [e4].
- [7] Liu S, Cao Y, Du T, et al. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:693–701.
- [8] Beurnier A, Jutant EM, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur Respir J* 2020;56:2001875.
- [9] Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill* 2020;25 [2000895].
- [10] Caminati M, Vultaggio A, Matucci A, et al. Asthma in a large COVID-19 cohort: Prevalence, features, and determinants of COVID-19 disease severity. *Respir Med* 2020;177:106287.
- [11] Grandbastien M, Piotin A, Godet J, et al. SARS-CoV-2 pneumonia in hospitalized asthmatic patients did not induce severe exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2600–7.
- [12] Hussein MH, Toraih EA, Attia AS, et al. Asthma in COVID-19 patients: An extra chain fitting around the neck? *Respir Med* 2020;175:106205.
- [13] Robinson LB, Fu X, Bassett IV, et al. COVID-19 severity in hospitalized patients with asthma: A matched cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 [S2213-2198(20)31132-6].
- [14] Liao SY, Petrache I, Fingerlin TE, et al. Association of inhaled and systemic corticosteroid use with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) test positivity in patients with chronic pulmonary diseases. *Respir Med* 2020;176 [106275].
- [15] Lommatzsch M, Stoll P, Virchow JC. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy* 2020;75:2705–8.
- [16] Garcia-Moguel I, Diaz Campos R, Alonso Charterina S, et al. COVID-19, severe asthma, and biologics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:357–9 [e1].
- [17] Antonicelli L, Tontini C, Manzotti G, et al. Severe asthma in adults does not significantly affect the outcome of COVID-19 disease: Results from the Italian Severe Asthma Registry. *Allergy* 2021;76:902–5.
- [18] Hanon S, Brusselle G, Deschamphelleire M, et al. COVID-19 and biologics in severe asthma: data from the Belgian Severe Asthma Registry. *Eur Respir J* 2020;56 [2002857].
- [19] Rial MJ, Valverde M, Del Pozo V, et al. Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:487–9 [e1].
- [20] Heffler E, Detoraki A, Contoli M, et al. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: Clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy* 2021;76:887–92.
- [21] Matucci A, Caminati M, Vivarelli E, et al. COVID-19 in severe asthmatic patients during ongoing treatment with biologics targeting type 2 inflammation: Results from a multicenter Italian survey. *Allergy* 2021;76:871–4.
- [22] Eger K, Hashimoto S, Braunstahl GJ, et al. Poor outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with severe asthma on biologic therapy. *Respir Med* 2020;177:106287.
- [23] Carli G, Cecchi L, Stebbing J, et al. Is asthma protective against COVID-19? *Allergy* 2021;76:866–8.
- [24] Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:203–6 [e3].
- [25] Wark PAB, Pathinayake PS, Kaiko G, et al. ACE2 expression is elevated in airway epithelial cells from older and male healthy individuals but reduced in asthma. *Respirology* 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.14003> [Online ahead of print].
- [26] Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:80–8 [e8].
- [27] Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:83–90.
- [28] Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985–92.
- [29] Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: Pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1477–88 [e5].
- [30] COVID-19 rapid guideline: severe asthma. NICE guideline [NG166]. Published 03 April 2020. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng166/resources/covid19-rapid-guideline-severe-asthma-pdf-66141904108741>. (consulté le 20 janvier 2021).
- [31] Position du groupe de travail Asthme et Allergies de la SPLF sur la prise en charge des asthmatiques pendant l'épidémie de COVID-19. Disponibles sur: <https://splf.fr/asthme-et-allergie-g2a/>. (consulté le 20 janvier 2021).

M. Underner^{a,*}, C. Taillé^b, G. Peiffer^c,
J. Perriot^d, N. Jaafari^a

^a *Unité de Recherche Clinique, Centre Hospitalier
Henri Laborit, Université de Poitiers, 370, avenue
Jacques Cœur, CS 10587, 86021 Poitiers, France*

^b *AP-HP, Hôpital Bichat, Service de Pneumologie,
Centre de référence des maladies pulmonaires
rares et Université de Paris, Inserm 1152, 75018
Paris, France*

^c *Service de pneumologie, CHR Metz-Thionville,
57038 Metz, France*

^d *Dispensaire Emile Roux, Centre de Tabacologie,
63100 Clermont-Ferrand, France*

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mike.underner@orange.fr

(M. Underner)

Reçu le 23 janvier 2021 ;

accepté le 8 mars 2021

Disponible sur Internet le 18 mars 2021

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.03.002>

0761-8425/© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.