

Comorbidités dans l'asthme

Infections bactériennes

Jacques Brouard
Service de Pédiatrie
CHU Caen



Une seule question ?

- Rôle des bactéries atypiques
 - Exacerbation, asthme chronique, développement de l'asthme
- Rôle des bactéries banales
 - Exacerbation, Infections focales, développement de l'asthme
- Antibiothérapie chez les enfants asthmatiques
 - Exacerbation, asthme chronique, infections focales, conséquences
- Bactéries and antibiotiques comme facteurs de risque de l'asthme de l'enfant

- **McIntosh J Pediatr 1973; 82: 578**
« Infection with pathogenic bacteria was not statistically associated with wheezing »
65 wheezing/178 non wheezing
- **Pattemore Clin Exp Allergy 1992; 22: 325**

taux d'identification agent si l'enfant est:

	sifflant	asymptomatique	RR
virus			
Mitchell 78	14,3%	0,8%	17,9
Horn 79	26,4%	3,2%	8,3
Johnston 95	44%	12%	3,7
bactéries			
McIntosh 73	6-32%	7-37%	0,9-1,2
Hudgel 79	9%	9%	1

Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children

BMJ VOLUME 310 13 MAY 1995

Sebastian L Johnston, Philip K Pattemore, Gwendolyn Sanderson, Sandra Smith, Fiona Lampe,

Subjects—108 Children aged 9-11 years who had reported wheeze or cough, or both, in a questionnaire.

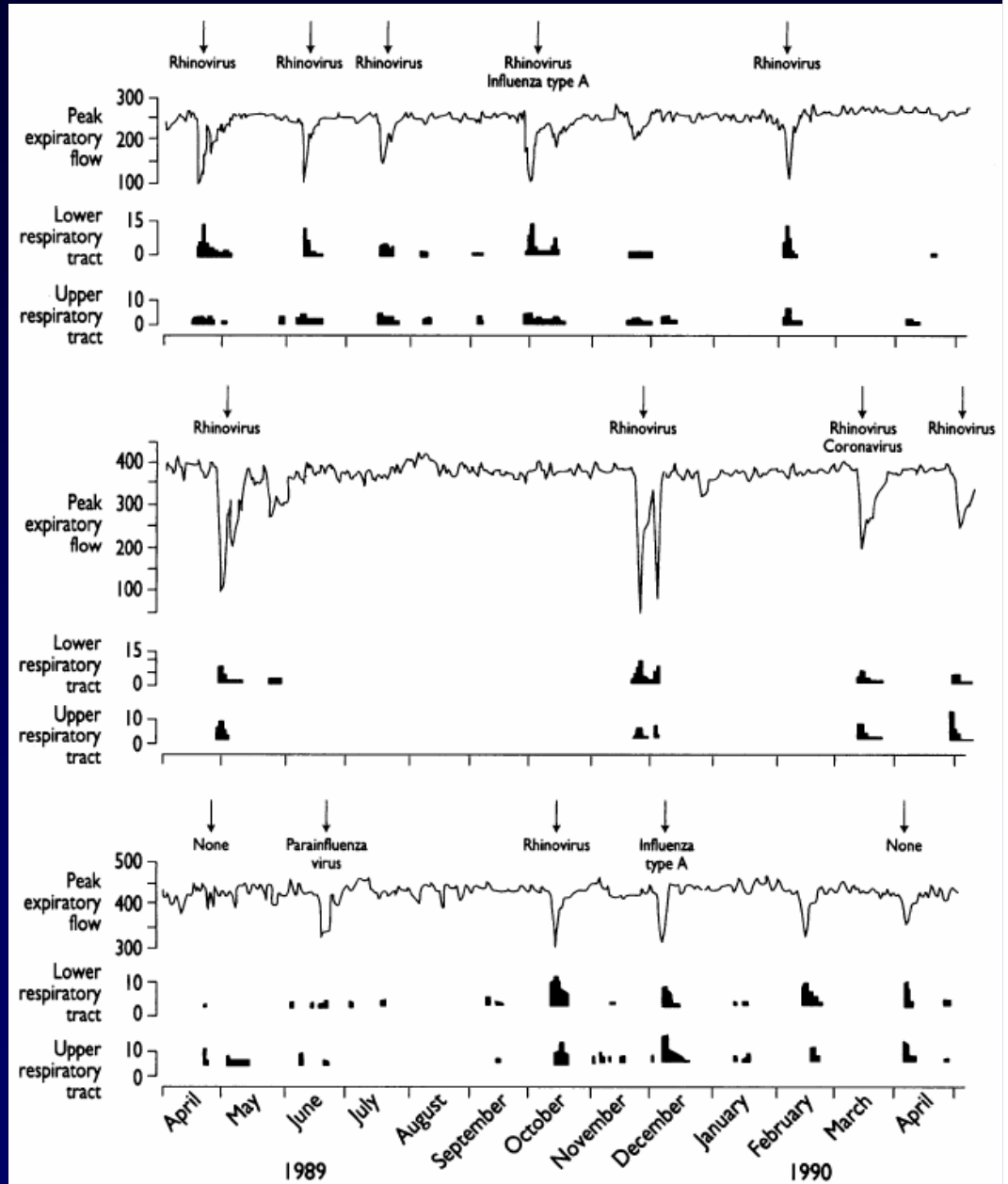


FIG 1—Examples of charts of

Enquêtes épidémiologiques exacerbations asthmatiques : contexte essentiellement viral

	Johnston BMJ 1995;310:1225-9 <i>9 à 11 ans</i>	Brouard Rev Fr Allergol 2001;41:389 <i>6 mois à 9 ans</i>
n	292	118
% positif	77,3	77
n (%)		
RV	84 (28,7)	48 (45)
EV	63 (21,5) 50,2%	9 (8,5) 53,5%
VRS	12 (4,1)	29 (28)
VI	21 (7,1)	6 (5,5)
AdV	---	6 (5,5)
VPI	21 (7,1)	5 (4,5)
CV	38 (13)	3 (3)
CP	--	3
MP	--	3

Viruses and Atypical Bacteria Associated With Asthma Exacerbations in Hospitalized Children

Pediatric Pulmonology 45:619–625 (2010)

Alberto F. Maffey, MD,^{1*} Paola R. Barrero, PhD,^{2,3} Carolina Venialgo, MD,¹

209 enfants entre 3 mois et 16 ans
80% identification VRS et RV +++
MP = 4,5%
CP = 2%
(PCR pas de sérologie)

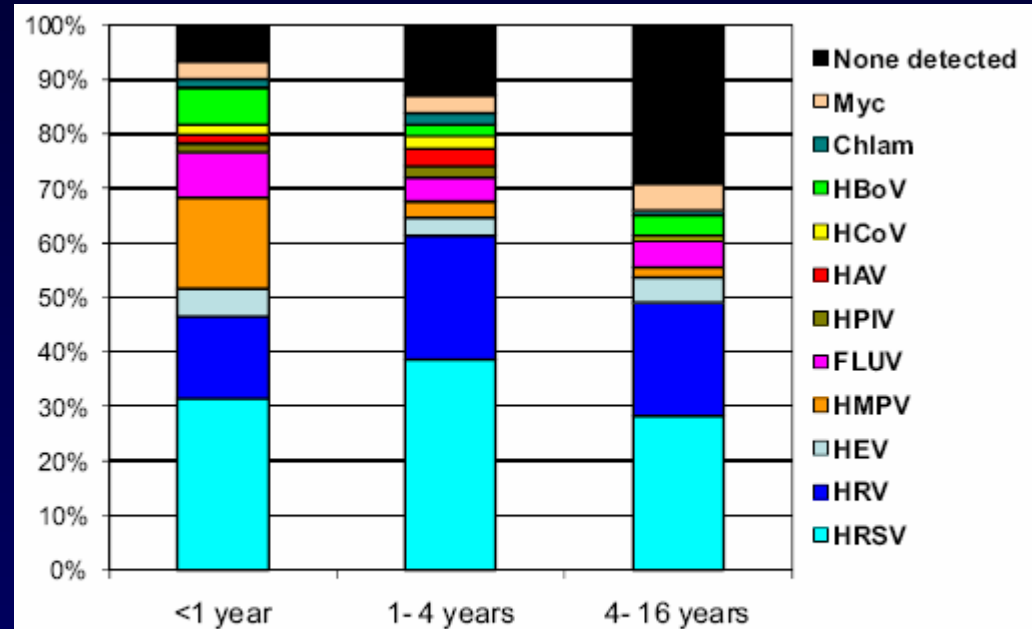


Fig. 1. Distribution of the different respiratory viruses, *M. pneumoniae*, and *C. pneumoniae*, grouped by age.

Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study

Hans Bisgaard, professor,¹ Mette Northman Hermansen, medical doctor,¹ Klaus Bønnelykke, senior scientist,¹

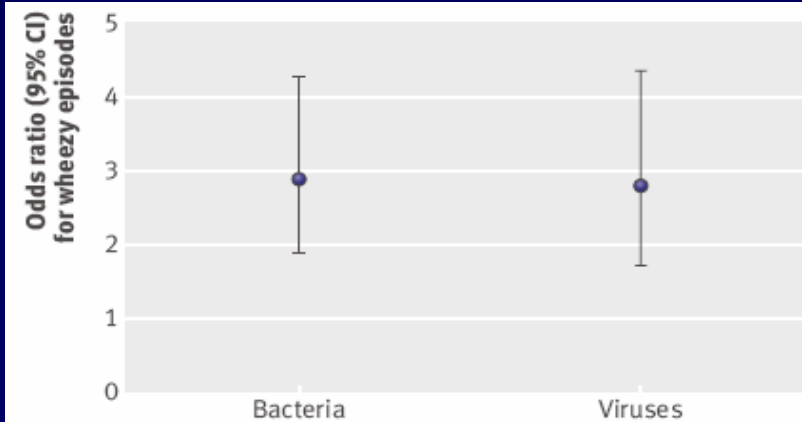
BMJ 2010;341:c4978

- Cohorte Copenhagen NN à risque
- Prélèvement lors W ou routine
- Identification virale associée aux épisodes de W
- Infection (colonisation?) bactérienne également
- Ceci INDEPENDAMMENT : autre modalité de prise en charge des exacerbations ?

NB : germe atypique 2% W rec et 1% pneumopathie

Table 2 | Distribution of bacteria and viruses during periods of no wheeze, signs of clinical pneumonia, and wheezy episodes. Values are percentages (numbers) unless stated otherwise

Variables	No wheeze	Clinical pneumonia	Wheezy episodes
Median age of sampling (months)	12	15	14
Bacteria:	n=279	n=144	n=400
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38 (105)	59 (85)	46 (185)
<i>Haemophilus influenzae</i>	26 (73)	47 (67)	44 (174)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	29 (81)	52 (76)	50 (199)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (57)	9 (13)	15 (61)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<1 (2)	<1 (1)	1 (4)
Percentage ciliated columnar epithelium	60	79	76
Viruses:	n=87	n=181	n=481
Picornaviruses	22 (19)	27 (48)	29 (141)
Respiratory syncytial virus	9 (8)	30 (55)	17 (80)
Coronaviruses	10 (9)	12 (22)	13 (61)
Parainfluenza viruses 1 to 3	0 (0)	7 (13)	8 (39)
Influenza viruses	2 (2)	8 (14)	6 (31)
Bocavirus	1 (1)	6 (10)	8 (40)
Human metapneumoviruses	0 (0)	4 (7)	4 (18)
Adenoviruses	1 (1)	<1 (1)	1 (5)
Any virus type	40 (35)	70 (127)	65 (315)
Multiple types	6 (5)	22 (40)	18 (85)



Association of viruses and bacteria with wheezy episodes in young children

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

Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1399–1404

D. Yu¹, L. Wei², L. Zhengxiu¹, L. Jian¹, W. Lijia³, L. Wei³, Y. Xiqiang⁴, Z. Xiaodong⁴, F. Zhou¹ and L. Enmei¹

➤ Aspirations naso-pharyngées :

- PCR viro, culture bactérienne
- 64 bronchiolites hospitalisées
- 85 nourrissons W récurrent

➤ Fréquence présence de bactéries est

supérieure chez W récurrent versus bronchiolite

➤ Co-infection Bactérie-Virus :

- Si 1^{ère} bronchiolite = pas de modification gravité clinique, DH, [marqueurs], [PNN]
- Si W récurrent = // gravité clinique, ↗DH, ↗[marqueurs] et [PNN]

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

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

Jartti

Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2011; 30: 233

- Étude observationnelle des conséquences de la colonisation nasopharyngée (SPn, Hi, Mc, MP, CP) lors du premier épisode W sur la survenue d'épisodes sifflants ultérieurs
- Objectif principal = délai ré-hospitalisation
- Objectifs secondaires = rechute dans les 2 mois, début W récurrent avant 12 mois (déf > 3W diagnostiqués par MT)
- Résultats sur **106 nourrissons**
 - ❖ La moitié des sifflants ont une colonisation bactérienne
 - ❖ Si NP+ = RR durée hospitalisation prolongée 2,4; Rechute dans les 2 mois OR 7,3
- Bactérie // au risque ? Conséquences thérapeutiques ?

AB et Asthme est-ce si commun ?

- Paul Pediatrics 2011;127:1014
 - USA, National Ambulatory Medical Care Surveys et National Hospital Ambulatory Medical Care Survey
 - 1998-2007 :
 - AB 16% des 60M de visites pour asthme
 - ~1/2 macrolides
 - Analyse MultiVariée = prescription de CS systémique OR 2,69 (1,68-4,30) et Tt durant l'hiver OR 1,92 (1,05-3,52) associées à celle des AB. Par ailleurs si action d'ET durant consultation relation inverse avec OR 0,46 (0,24-0,86)
 - ~1/6 visite ambulatoire asthme = prescription AB
- De Broeck Pediatrics 2011;127:1022
 - Belgique, Christelijke Mualiteiten protection ~ 45% population
 - 2005-2006 :
 - AB chez 44% enfants (73% <1 an)
 - AB sans Tt asthme 38% versus 73,50% si Tt asthme associé (OR 1,90; 1,89-1,91) quelquesoit âge
 - Dans 35% des cas où Tt anti-asthmatique prescrit existence le même jour AB
- Coexistence de l'asthme avec une co-infection bactérienne ?

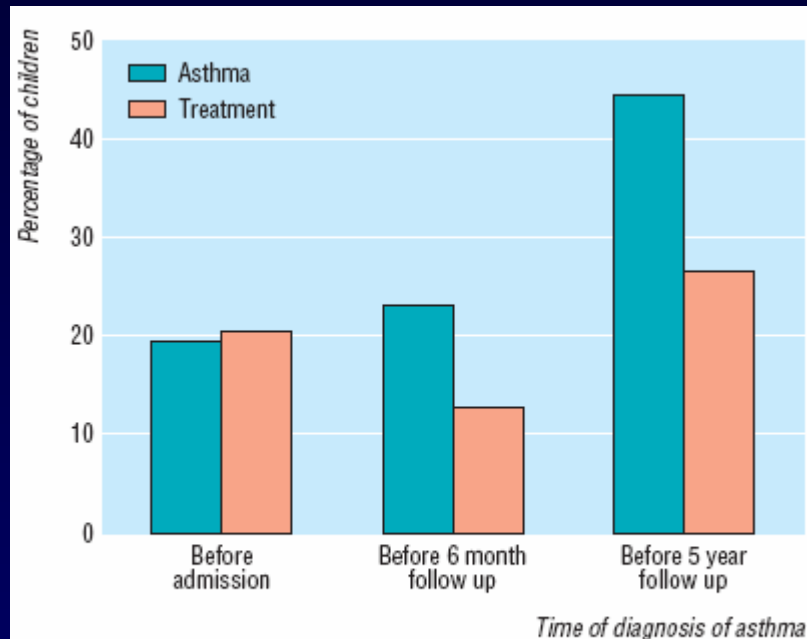
Faut-il mettre des antibiotiques dans la crise d'asthme aiguë ?

- **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 VOLUME 320 3 JUNE 2000



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

- Entre 1989 et 1991, 78 enfants hospitalisés pour pneumonie Rx à l'âge moyen de 4 ans, suivis en moyenne 68 mois
- Prévalence cumulée d'asthme 45%
- Augmentation du risque si ATCD familiaux (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. The high cumulative

Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease

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

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

➤ Asthme et Infections Invasives

Pneumocoque

• 2 ans – 4 ans : OR 2,3 (1,4-4,0)

• 5 ans – 17 ans : OR 4,0 (1,5-10,7)

➤ Asthme à haut risque versus Ø asthme =

• Définition retenue : visite Urgences dans l'année, corticothérapie systémique de recours ou Tt > 120j, prescriptions > 3 fois de BDCA.....

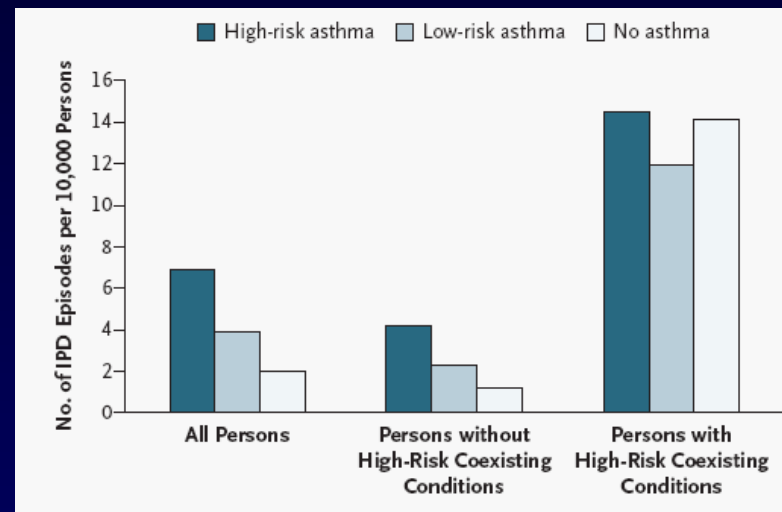


Figure 2. Incidence of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) among Persons 2 to 49 Years Old, According to Asthma Status and the Presence or Absence of High-Risk Coexisting Conditions.

Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma

(J Allergy Clin Immunol 2008;122:719-23.)

Young J. Juhn, MD, MPH,^a Hirohito Kita, MD,^a Barbara P. Yawn, MD, MSc,^b Thomas G. Boyce, MD, MPH,^a Kwang H. Yoo,

Etude rétrospective « Cas/Témoins

174/348

Total 522, dont > 18 ans 459

Variables	All subjects		Adult subjects only	
	Unadjusted OR for SPD with 95% CI, P value	Adjusted OR for SPD with 95% CI, P value	Unadjusted OR for SPD with 95% CI, P value	Adjusted OR for SPD with 95% CI, P value
Asthma status				
No	Referent	Referent	Referent	Referent
Yes	1.79 (0.76-4.18), .18	2.40 (0.88-6.56), .09	2.91 (1.04-8.13), .04	6.70 (1.64-27.30), .01

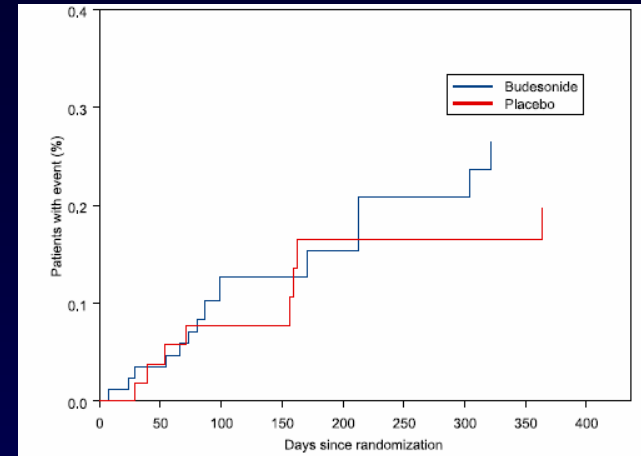
Semble toucher plutôt les adultes

Risks of Pneumonia in Patients with Asthma Taking Inhaled Corticosteroids

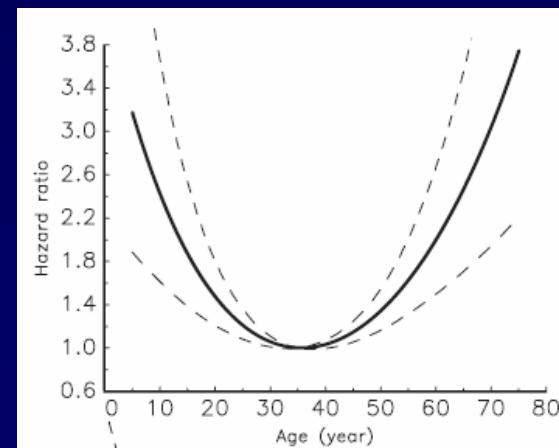
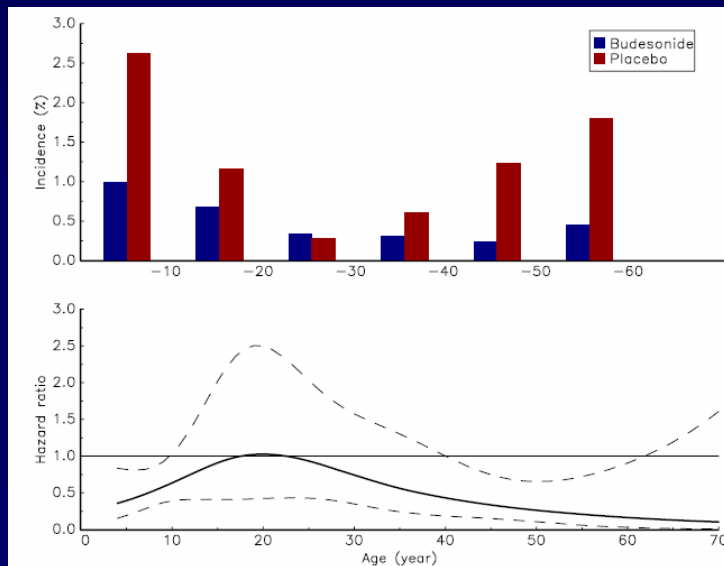
Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 589–595, 2011

Paul M. O'Byrne¹, Soren Pedersen², Lars-Göran Carlsson³, Finn Radner³, Anders Thorén³, Stefan Peterson³,

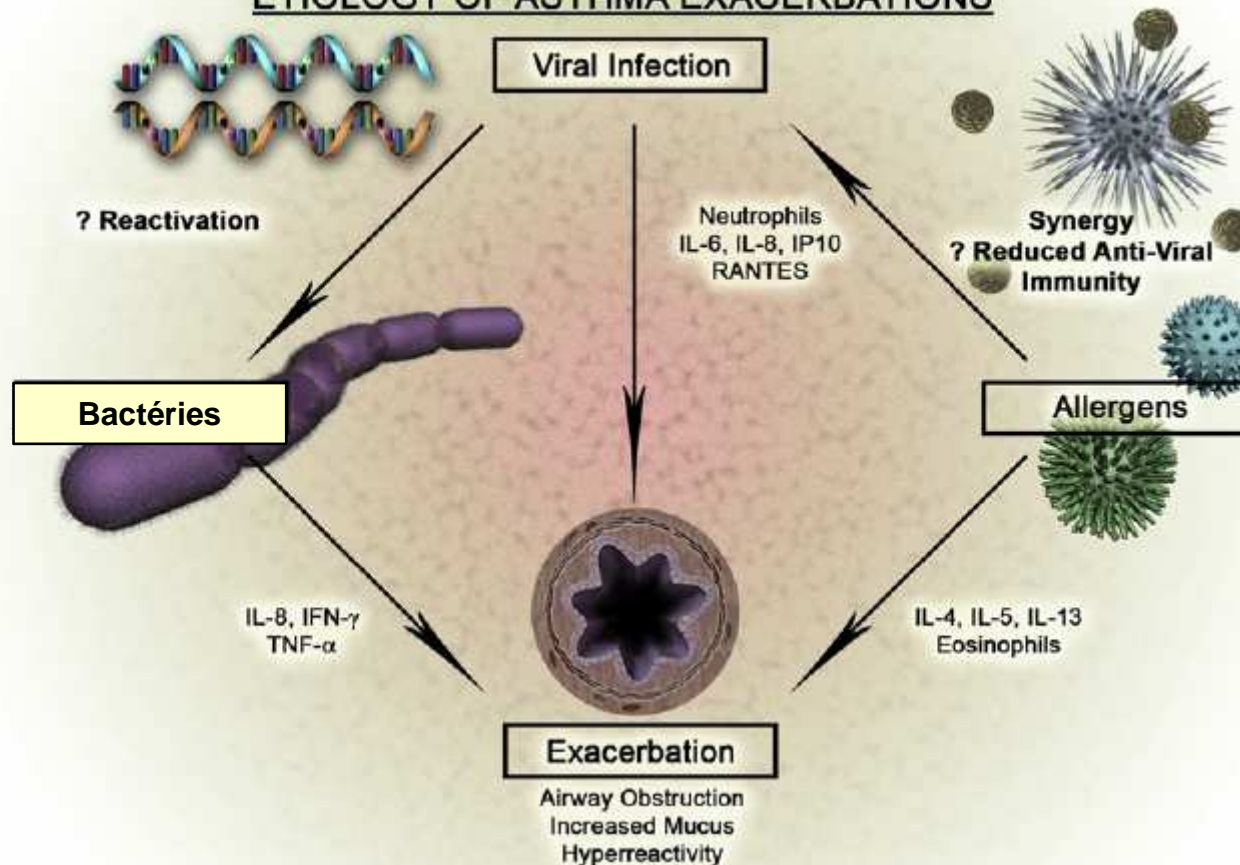
- Analyse rétrospective de 60 études
- Survenue pneumonie SAE : RR 1,29 (0,53-3,12)
- Donc pas d'augmentation du risque voire protecteur pour seuls AE
- Cependant dans la population pédiatrique...



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)



ETIOLOGY OF ASTHMA EXACERBATIONS



Association Between Nasopharyngeal Load of *Streptococcus pneumoniae*, Viral Coinfection, and Radiologically Confirmed Pneumonia in Vietnamese Children

(*Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 11–18)

Huong Thi Thu Vu, MD,*† Lay Myint Yoshida, MB BS, PhD,* Motoi Suzuki, MD, MPH,*

- Etude de la charge bactérienne par PCR sur aspiration nasale :
- Charge significativement supérieure chez ceux ayant pneumonie (RxT) versus rien ou IVRI
- Charge en *S. pneumoniae* 15 fois supérieure si coinfection avec virus
- Association non retrouvée pour *H. influenzae* ou *M. catarrhalis*

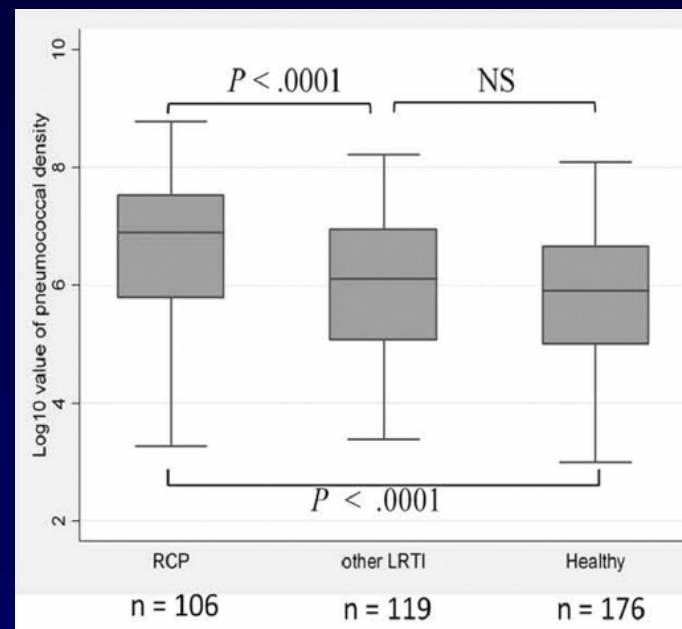


TABLE 3. Multiple Regression Analysis for Factors Associated With an Increased Pneumococcal Load in Nasopharynx of Radiologically Confirmed Pneumonia and Other LRTI Children

Variable	RCP		Other LRTI	
	Coefficient (95% CI)	P	Coefficient (95% CI)	P
Gender	-0.08 (-0.47 to 0.32)	0.70	-0.11 (-0.46 to 0.25)	0.55
Age group	-0.03 (-0.32-0.26)	0.86	-0.02 (-0.28 to 0.25)	0.91
Presence of viral coinfection	0.75 (0.28 to 1.22)	0.002	-0.18 (-0.61 to 0.24)	0.40

Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase

VILLE T. PELTOLA, MD, PHD AND JONATHAN A. MCCULLERS, MD

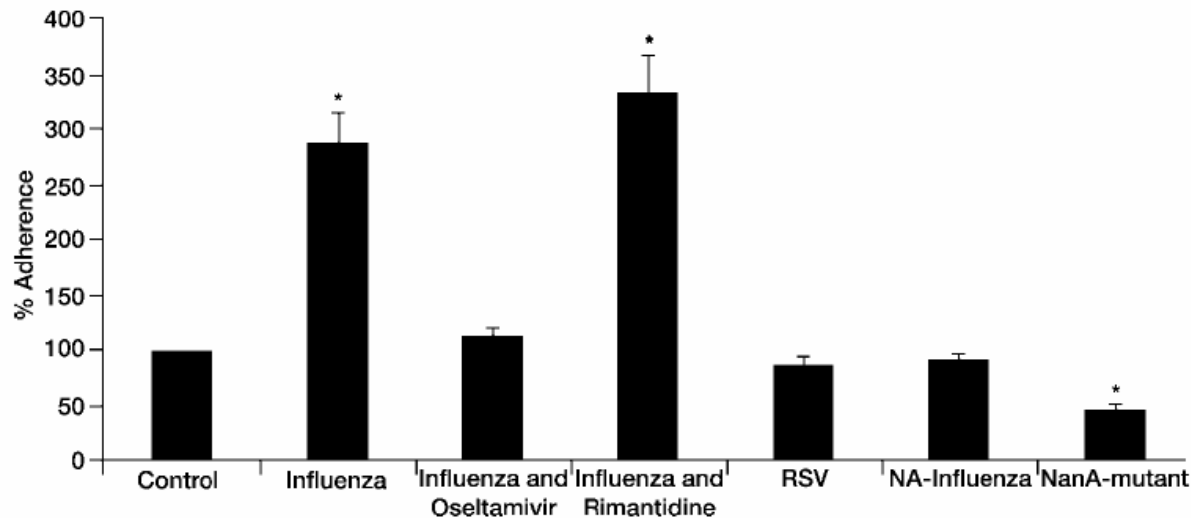
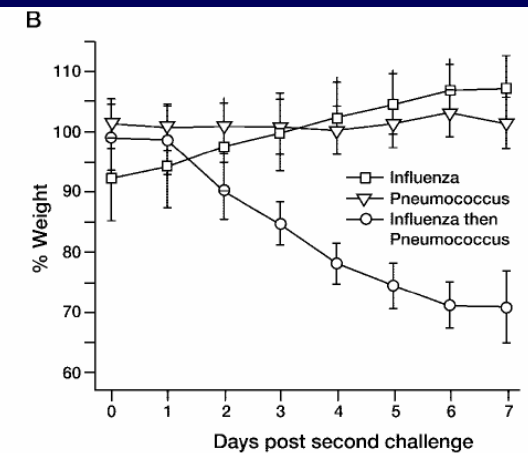
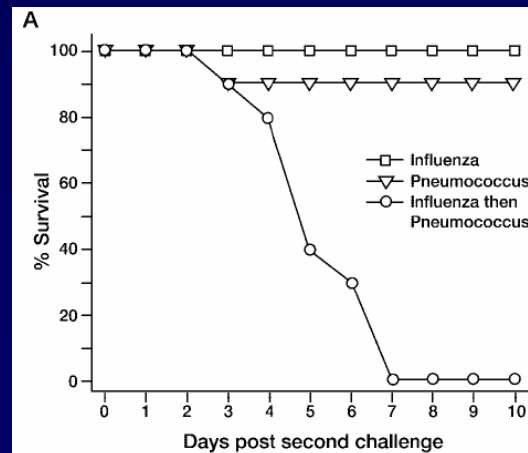


FIG. 1. Adherence of pneumococcus to A549 cells after preincubation with virus. Adherence of pneumococcus R6 or D39

- Synergie bactérie/virus :
 - Atteinte épithéliale
 - Déficit immunitaire
 - Facteur de virulence
- L'effet des inhibiteurs de la neuraminidase = action indépendant de l'activité antivirale
- Importance vaccination ?

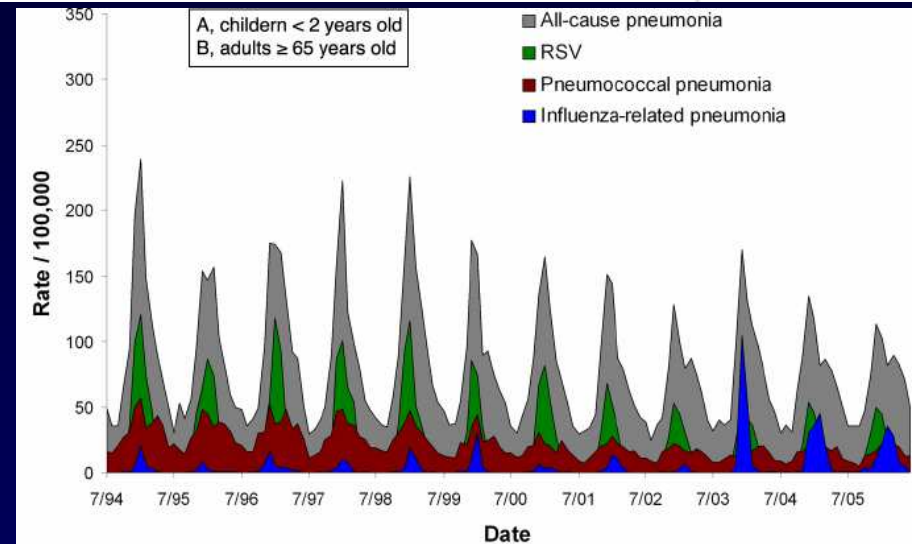
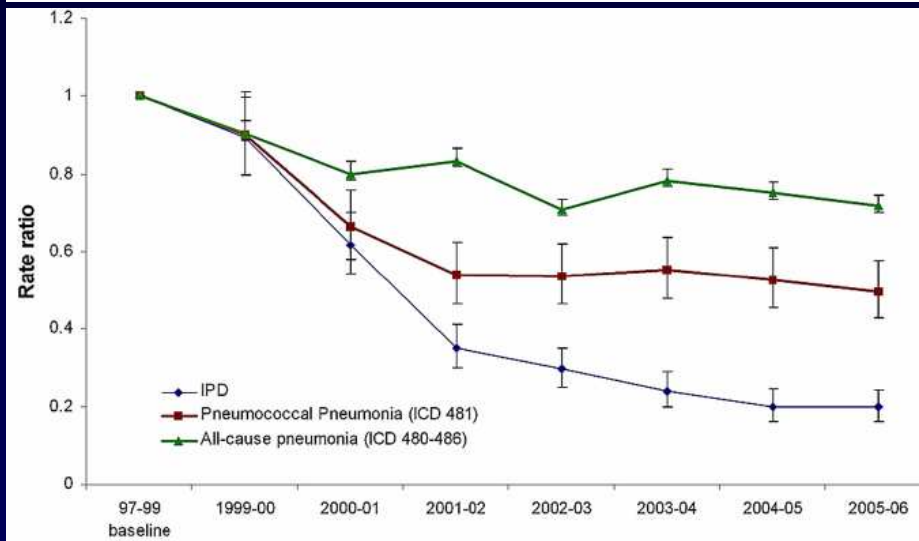


Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Infants on Pneumonia and Influenza Hospitalization and Mortality in All Age Groups in the United States

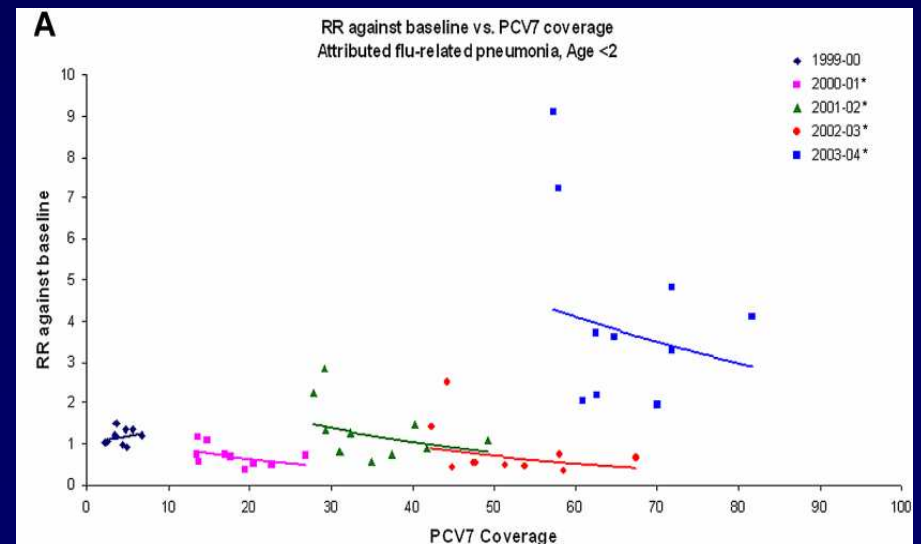
Lone Simonsen,^{a,b} Robert J. Taylor,^a Yinong Young-Xu,^c Michael Haber,^d Larissa May,^{a,e} and Keith P. Klugman^f

January/February 2011 Volume 2 Issue 1 e00309-10

mbio mbio.asm.org



- Diminution de 47% (38-54%) des pneumonies à pneumocoque chez enfants grâce au PCV7 (...13)
- Par ailleurs l'augmentation du taux de couverture parallèle à diminution des pneumopathies grippales, **PCV7 participe donc à réduction des gripes hospitalisées** : ➡ « poids » d'une maladie virale !



Interaction Germe-Hôte...



Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates

Hans Bisgaard, M.D., D.M.Sc., Mette Northman Hermansen, M.D.,

N ENGL J MED 357;15 WWW.NEJM.ORG OCTOBER 11, 2007

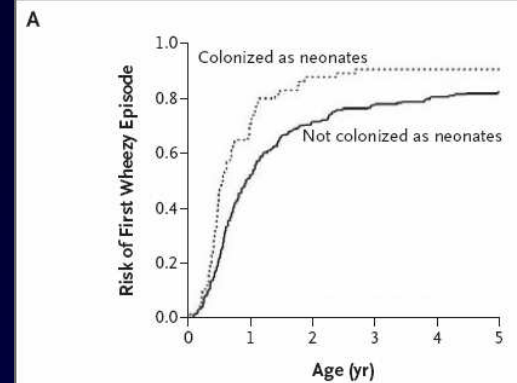
- Cohorte de Copenhague « à risque »
- Prélèvement bactériologique M1 asymptomatique
- Suivi prospectif A5

N = 321, positivité recherche 21%

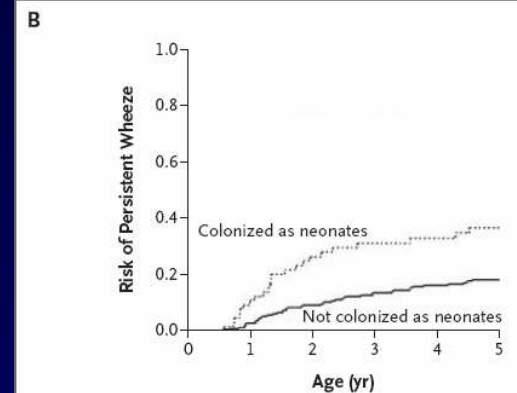
S. pneumoniae, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* association

- persistance W HR 2,4 (1,45-3,99)
- exacerbation sévère HR 2,99 (1,66-5,39)
- hospitalisation HR 3,85 (1,90-7,75)
- idem pour ↗PNE, ↗IgE, réversibilité EFR

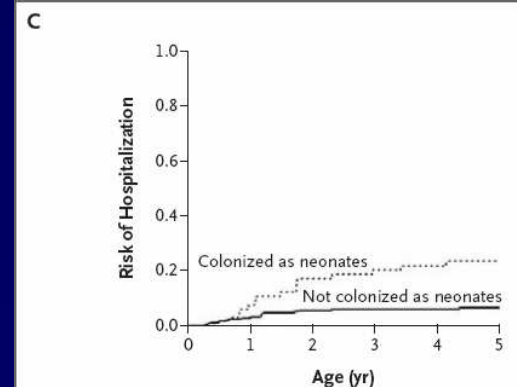
Aucune association avec *S. aureus*



No. at Risk		0	1	2	3	4	5
Colonized		66	19	8	6	6	6
Not colonized		225	119	69	51	44	39



No. at Risk		0	1	2	3	4	5
Colonized		66	58	46	42	37	33
Not colonized		255	244	218	200	185	178



No. at Risk		0	1	2	3	4	5
Colonized		66	60	52	50	45	41
Not colonized		255	243	227	218	208	204

Colonisation bactérienne des voies aériennes des nouveau-nés associée au risque d'asthme infantile

- Colonisation bactérienne inductrice inflammation neutrophilique ? = Efficacité Tt antibiotique 1er mois...plutôt le contraire !!!
- Colonisation bactérienne **témoin déficit immunité innée** précoce dans la vie favorisant développement de l'asthme ?
Déjà connu pour les virus...donc plutôt marqueur sentinelle intéressant que signe de causalité

Pre- et postnatal exposition aux bactéries et antibiotiques versus risque asthme

<i>Streptococcus pneumoniae,</i> <i>Haemophilus influenzae,</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Colonisation à l'âge <4 semaines	Augmentation risque asthme à 5 ans	Bisgaard et al. 2007
<i>Staphylococcus aureus</i>	colonisation vaginale maternelle	Augmentation risque asthme à 5 ans	Benn et al. 2002
Tt antibiotique	Mères au cours de la grossesse	Augmentation risque asthme à 5 ans	Benn et al. 2002
Tt antibiotique	enfant	Augmentation risque asthme à 6-7 ans	Kozyrskyj et al. 2007 Foliaki et al. 2009 Sobko et al. 2010

Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis

J. Penders*,[#], I. Kummeling^{#,†} and C. Thijs[#]

➤ Méta-analyse études longitudinales :

Antibiothérapie // développement W et/ou Asthme

➤ Etude globale versus prise en compte biais :

- causalité inverse = W provoque prescription AB
- confusion indication = les IVR sont le facteur Asthme

➤ ~20 études répondant aux stricts critères

- Poolé OR = 1,27 (1,12-1,43)
- Prise en compte biais OR = 1,12 (0,96-1,26) NS

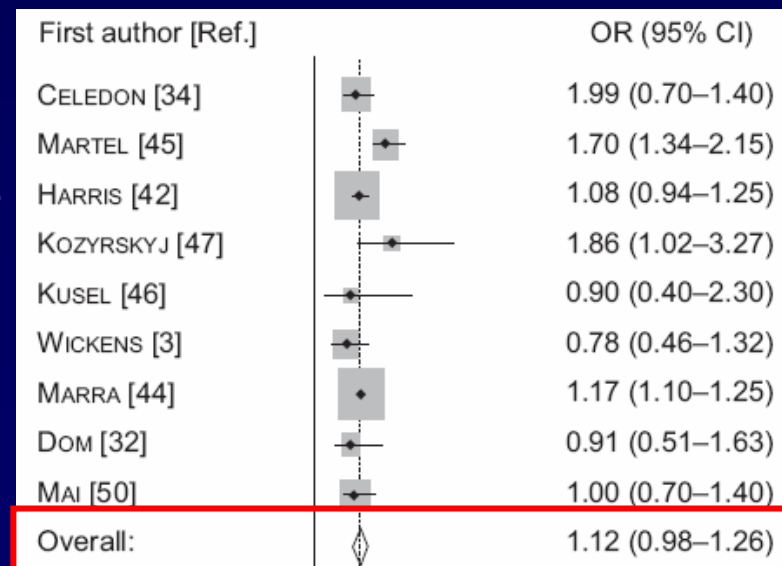
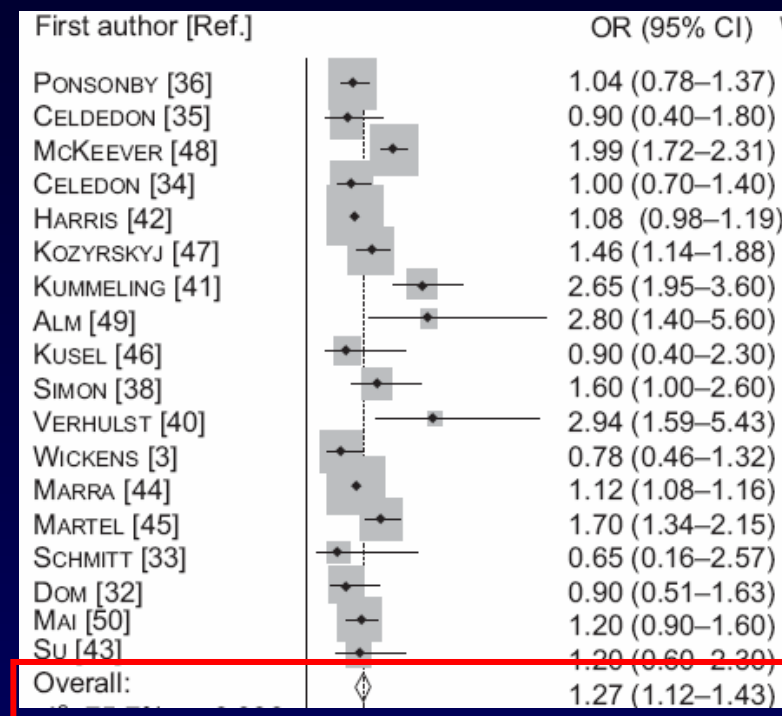
❖ Les biais font surestimer association Antibiothérapie/Asthme

❖ Si lien existant = très faible

❖ Hétérogénéité définition de la maladie....

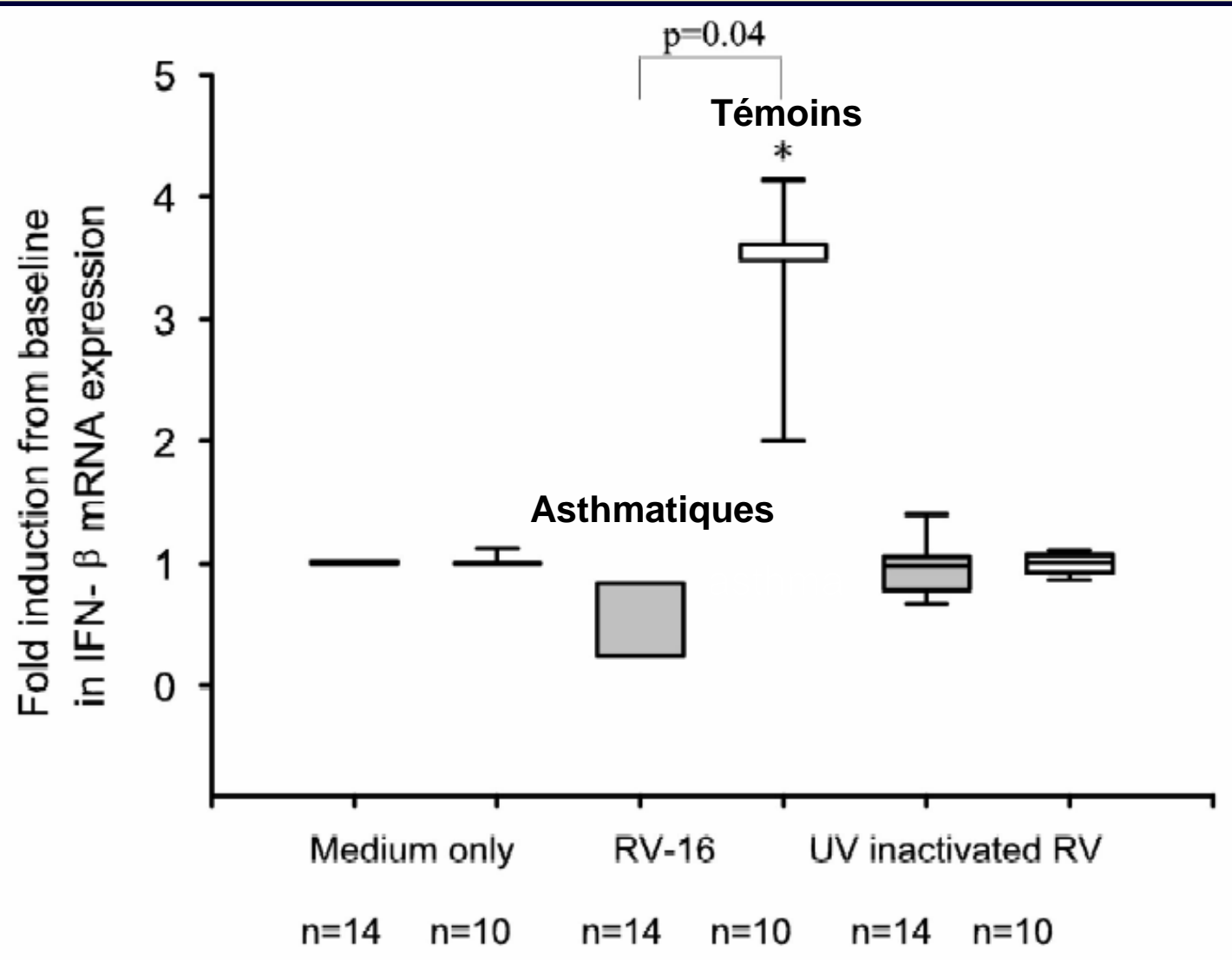
❖ Autre analyse *Murk Pediatrics 2011;127:1125*

- OR = 1;52 (1,3-1,77)
- Mais biais protopathique non pris en compte



Impaired IFN- β expression by rhinovirus-infected primary bronchial epithelial cells in asthma

Wark *et al.* J Exp Med 2005;201:937-947



Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations



Contoli et al. Nature Med 2006;12:1023



Gènes

Environnement

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 24, 2011

VOL. 364 NO. 8

Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma

Markus J. Ege, M.D., Melanie Mayer, Ph.D., Anne-Cécile Normand, Ph.D., Jon Genuneit, M.D., William O.C.M. Cookson, M.D., D.Phil., Charlotte Braun-Fahrlander, M.D., Dick Heederik, Ph.D., Renaud Piarroux, M.D., Ph.D., and Erika von Mutius, M.D., for the GABRIELA Transregio 22 Study Group

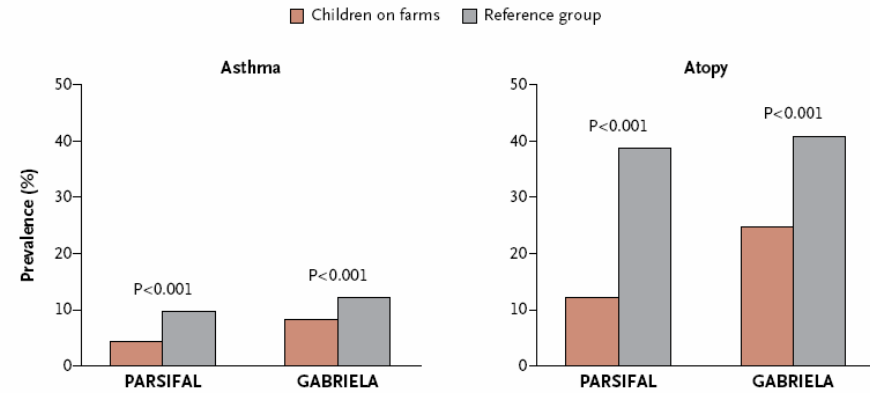
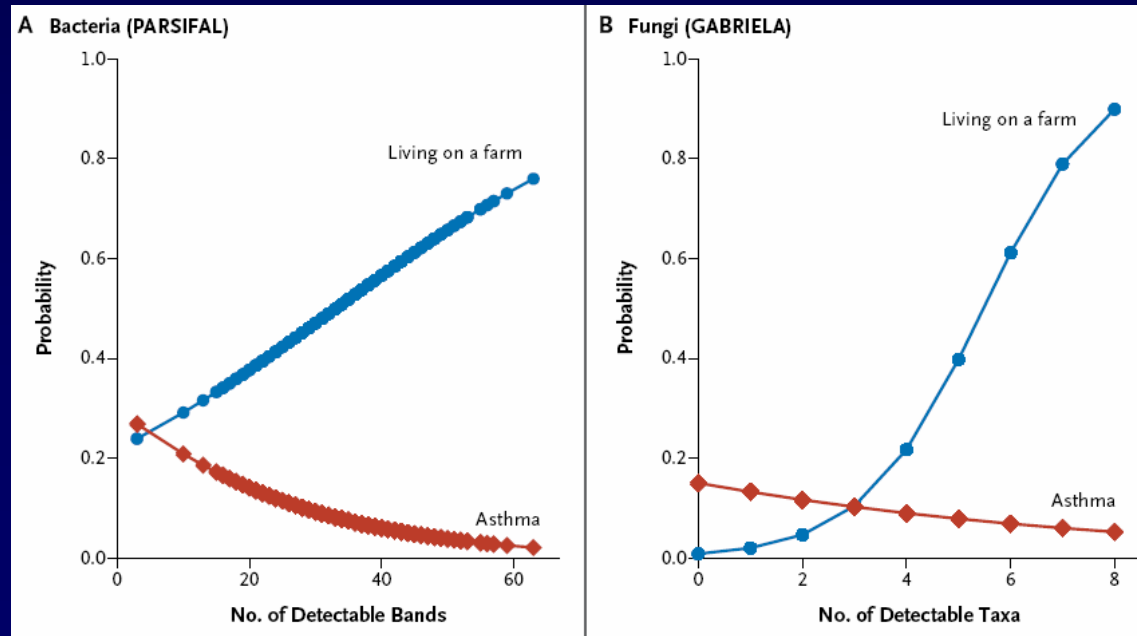
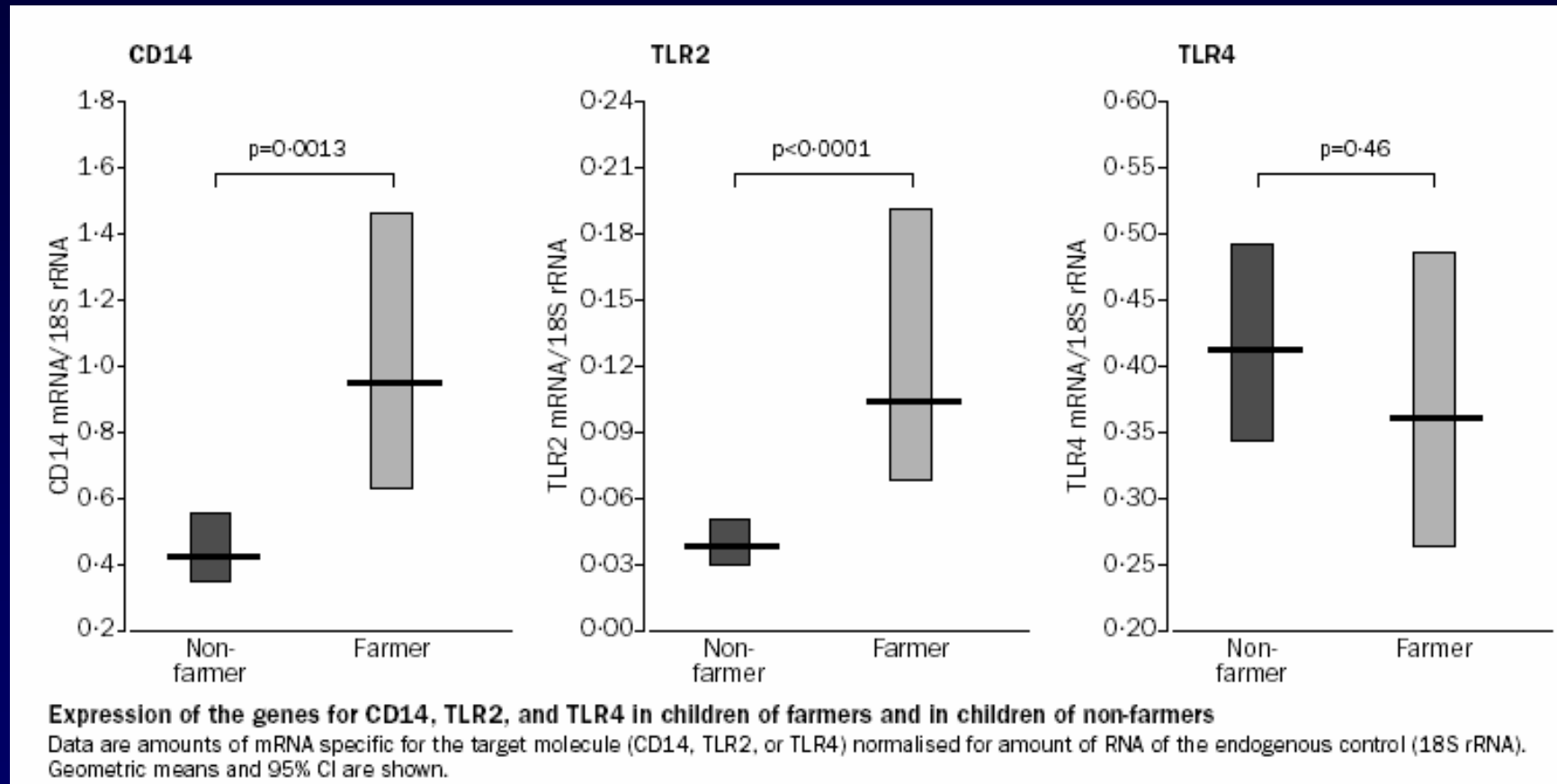


Figure 1. Prevalence of Asthma and Atopy among Children Living on Farms as Compared with Reference Groups.

Characteristic	PARSIFAL	GABRIELA
Study population (no.)	6843	9668
Origin	Elementary schools in rural and suburban areas of Bavaria (South Germany)	Elementary schools in rural areas of Austria, South Germany, and Switzerland



L'environnement microbien induit les gènes de l'immunité innée



Microbiome pulmonaire ?

- LBA et technique identification ARN 16s : **remise en cause du dogme** des VAI inférieures stériles...
- Chez les sujets normaux : microbiome différent dans le nez, l'oropharynx, les VAI
- **Microbiome asthmatique # sujet sain**
- Sur-représentation de certaines espèces : *M. catarrhalis*, *H. influenzae*
- **Liée à l'impact des AB ?**
Ou a des anomalies intrinsèques de la muqueuse ?
- Interaction avec microbiome digestif = origine de l'allergie ?
- Facteurs modifiant microbiome dans les premières semaines de vie : génétique mais aussi environnementaux (AB chez mère, chez NN, tabagisme maternel, césarienne...) = théorie hygiéniste revisitée

CONCLUSION

- ✓ L'intérêt d'une antibiothérapie systématique dans l'asthme n'est pas démontré
 - Même en cas de fièvre,
 - sauf si surinfection bactérienne prouvée
- ✓ La place de CP voire MP et leur traitement dans la persistance de l'asthme ne sont pas suffisamment argumentées chez l'enfant
- ✓ Le pneumocoque peut être délétère : en dehors d'une antibiothérapie lors d'infection focale, ne pas oublier vaccination PCV13 et antigrippale
- ✓ Les théories hygiénistes revisitées par les études sur le microbiome pulmonaire