

# Quel est le rôle des Immunoglobulines G dans les exacerbations virales d'asthme ?

Morgane Verduyn

► **To cite this version:**

Morgane Verduyn. Quel est le rôle des Immunoglobulines G dans les exacerbations virales d'asthme ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01655046>

**HAL Id: dumas-01655046**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655046>**

Submitted on 4 Dec 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline de Pneumologie

Présentée et soutenue publiquement

Par Morgane VERDUYN

Née le 03 Mars 1989 à Villeneuve D'Ascq

le 19 Septembre 2017

## Quel est le rôle des Immunoglobulines G dans les exacerbations virales d'asthme ?

Directeur de thèse : Laurent GUILLEMINAULT, MCU-PH, Université de Toulouse III  
Paul Sabatier

Membres du jury:

Chantal RAHERISON-SEMJEN, PU-PH, Université de Bordeaux, Présidente

Fabrice PAGANIN, PU-PH, Université de la Réunion

Xavier COMBES, PU-PH, Université de la Réunion

Eric HUCHOT, PH, Université de la Réunion

Laurent GUILLEMINAULT, MCU-PH, Université de Toulouse III Paul Sabatier



## **Remerciements:**

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué par leur aide ou leur jugement à ce travail, et plus globalement à tous ceux qui m'ont entourée pendant ces 10 longues et passionnantes années d'études de médecine.

### **A Madame la Professeur Raheison-Semjen, professeur de Pneumologie,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous remercie de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté cette fonction. Je vous remercie pour votre grande qualité pédagogique et toute la formation dispensée au cours des différents stages que j'ai pu effectuer sur Bordeaux. Merci de m'avoir écoutée, encouragée et conseillée lors de mon passage. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Paganin, professeur de Pneumologie.**

Je vous remercie pour l'enseignement dispensé concernant la discipline de la pneumologie à la Réunion. Je vous remercie également de juger ce travail. Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Combes , professeur de médecine d'urgences,**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur Huchot Eric, chef de service de pneumologie,**

La qualité de ton enseignement et ta gentillesse ont marqué mon internat. Tu me fais l'honneur de juger mon travail et je t'en remercie.

### **A Monsieur le Docteur Laurent Guillemainault, maître de conférences des universités- praticien hospitalier en Pneumologie, directeur de thèse.**

Merci de m'avoir proposée ce sujet passionnant, d'avoir été à l'origine de ce travail et de m'avoir guidée dans sa réalisation. Merci pour tous ces conseils avisés, cette patience à relire mes pages et cette grande qualité de rigueur scientifique qui ont permis à ce beau travail de se développer et d'en arriver là où il en est aujourd'hui. Tes connaissances, ta disponibilité et tes qualités humaines sont pour moi un modèle.

### **Au Docteur Elodie Blanchard,**

Merci pour ta disponibilité pour répondre à toutes mes questions.

Je suis heureuse et fière d'avoir pu profiter de ton enseignement, de ton expérience, de ta rigueur et de ta gentillesse pendant mon semestre dans le service des maladies respiratoires à Bordeaux.

Tu m'as alors accordée ta confiance et je m'emploierai à en être digne pendant l'exercice de mes fonctions futures. J'ai un grand respect pour toi, la femme et la merveilleuse clinicienne que tu es.

### **Au Docteur Claire Dromer,**

Tu m'as guidé avec la disponibilité, la rigueur et la bienveillance qui te caractérise. Ca n'a pas été facile tous les jours au G4, mais ce stage fut pour moi une source d'enrichissement tant professionnel que personnel et j'espère conserver l'ouverture d'esprit, la rigueur et les connaissances que tu as

partagée avec moi. Merci de ta disponibilité et de l'intérêt que tu as porté également pour le travail de mon mémoire de DES.

**Au Docteur Rémi Veillon,**

Je te remercie de m'avoir fait découvrir et aimer l'oncologie thoracique. J'ai vraiment apprécié de travailler avec toi à Haut-Levéque. J'espère que nos chemins se croiseront à nouveau bientôt, et pas qu'en visio. Reçois ici mon immense reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Charles Hugo-Marquette,** professeur de pneumologie,

Merci de m'avoir fait découvrir le concept de la pneumologie pendant mon externat, d'être et de rester disponible pour vos anciens élèves de sous-colle en toute circonstance. Soyez assuré de mon profond respect.

**Au Docteur Rigaud Matthieu,**

J'aurai énormément appris avec toi lors de mon passage à Bordeaux. Merci de m'avoir aidée pour la réalisation de mon mémoire et conseiller pendant ce passionnant semestre au G4. Beaucoup de fous rires, même avec ton air sérieux. Une petite pensée pour ta polo ;)

Je remercie le **Docteur Virgile Gazaille** pour m'avoir épaulée et écoutée durant les derniers semestres de mon internat. J'ai un grand respect pour le clinicien et l'homme que tu es. J'espère être digne de ta confiance pendant l'Assistanat que tu m'as proposé.

Je remercie le **Dr Michel André** pour sa naturelle bienveillance, un homme d'expérience qui n'hésite pas à partager son savoir.

Je remercie le **Dr Pascal Schlossmacher** pour sa disponibilité, son expérience partagée en endoscopie bronchique et l'enduro !

Je tiens à remercier les **Drs Nathalie Allou et Laurence Gary-Rustom** pour leur rigueur, leur disponibilité et bienveillance sans faille. J'éprouve un grand plaisir à savoir que je vais continuer à travailler avec vous.

Je remercie le **Dr Charles Simon** pour avoir partagé tes connaissances avec moi. J'espère être une assistante aussi disponible et cool que toi. Merci pour les soirées mémorables de DES et le cri de babouk!

A tous ces médecins admirables qui ont marqué mon internat et dont la rencontre, les enseignements et la bienveillance ont façonné le médecin que je suis devenue et particulièrement aux Dr Macey, Dr Jungmann, Dr Chartier, Dr Demant, Dr Antok, Dr Boisson, Dr Cresta, Dr Berquier, Dr Ferlay, Dr Gendry, Dr Lebon, Dr Peret, Dr Moshinaly.

A vous tous qui avez jalonné mon parcours d'interne en pneumologie, en cardiologie et en réanimation à Bordeaux ou à la Réunion, avec qui mes relations ont été aussi diverses qu'enrichissantes : Florence, Rose-Marie, Morgane, Anthony, Vanessa, Aurélie, Pierre, Sarah, Irène, Céline, Véronique, Sylvie, sans oublier mon ARC préférée Sandra...

A toutes celles et ceux qui savent entourer de paroles, de gestes et de réconfort les périodes parfois difficiles de la vie d'interne. Je vous dois une partie de ce que je sais. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

A l'ensemble des infirmières, aides soignantes et secrétaires des services, pour leur aide précieuse au quotidien.

A tous mes co-internes, dont le partage de petites galères et de grands moments a su faire rimer activité professionnelle et amitié. Merci de m'avoir supportée, soutenue et surtout d'avoir apporté joie et bonne humeur. Pensées particulières à Mathieu, Maelle, Natalia, Laurence, Pierre, Corentin, Manel, Aurélie, Docteur Victor, Nash, Fanny et tous les autres.

Aux colocs' qui ont marqué mon internat : Antoine, Chloé, Laure, Delphine, Guillaume, Lucie, Louise, Mathieu, vous m'avez apaisée et soutenue par vents et marées. Vivre avec vous a été un chemin presque sans embûche. Vous tenez une place particulière dans mon cœur.

A Charlotte, Chloé, aucune anecdote ne serait suffisante pour résumer l'amitié qui nous unie. Mon trio favori, mes girafes, rien ne nous séparera.

A Janina, Mylène, Karima, Yohan, Stéphane, Cécilia, Arthur, Delphine, César, Marion, Lucile, Mathieu, John, Philou, Laura, Greg, mes amis avec qui j'ai partagé tellement de choses durant toutes ces années.

NB: d'ailleurs j'en attends toujours une partie d'entre vous à la Réunion.

A mes parents qui ont su me supporter pendant ces longues années d'études de médecine et les diverses échéances qui ont parsemé mon chemin. Vous m'avez toujours encouragée. Je vous aime tout simplement ! A nos jours heureux passés et à venir ! Tchou !

A mon frère, je suis fière de l'homme que tu es devenu. Elle est loin l'époque où tu étais un garçon timide et me tirait les cheveux.

A mes grands-parents, Maurice, Huguette, Pierre et Rolande, avec vous par la pensée pour partager ce moment unique dans la vie d'un médecin. Vous êtes formidables.

A mon filleul, Baptyste, tu es un super petit garçon, j'espère te voir très bientôt à la Réunion avec tes parents. A ma marraine et ma tante, ainsi qu'à mon parrain.

A ma petite cousine adorée réunionnaise, Emmanuelle, que j'ai eu le plaisir de rencontrer à la Réunion. A quand la prochaine virée à Rodrigues ? Mi pense fort à zot ainsi qu'à tes parents.

A Benjamin, mon chéri qui m'a supportée et soutenue pendant mon parcours et la dernière ligne droite. Tu m'as suivi à l'autre bout du monde. Merci d'être présent à chaque instant dans ma vie.

Aux patients qui nous confient ce qu'ils ont de plus cher, la vie. J'espère être toujours digne de leur confiance.

## **Table des matières:**

Université de Bordeaux .....	Page 1
Liste des abréviations .....	Page 8
INTRODUCTION .....	Page 10
POPULATION ET METHODES .....	Page 12
a. Population .....	Page 12
b. Données cliniques et biologiques lors de l'exacerbation .....	Page 12
c. Prélèvement viral des voies aériennes supérieures.....	Page 13
d. Concentration sanguine d'immunoglobulines G (IgG).....	Page 14
e. Visite à 3 mois de l'exacerbation.....	Page 14
f. Analyse statistique.....	Page 15
RESULTATS .....	Page 16
a. Caractéristiques des patients et répartition des virus .....	Page 16
b. Caractéristiques des patients selon le statut viral de l'aspiration nasopharyngée.....	Page 18
c. Concentration sanguine d'Immunoglobulines.....	Page 20
d. Concentration d'IgG et gravité de l'exacerbation d'asthme.....	Page 20
e. Détails des données pour les 2 sites de recrutement .....	Page 22
DISCUSSION .....	Page 25
CONCLUSION .....	Page 31
BIBLIOGRAPHIE .....	Page 32
SERMENT D'HIPOCRATE.....	Page 37
RESUME.....	Page 38

## **Table des figures et tableaux:**

Tableau 1 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme. Les données quantitatives, ayant une distribution normale, sont exprimées en moyenne et déviation standard (moyenne  $\pm$  DS) et les données quantitatives, n'ayant pas une distribution normale, sont exprimées en médiane [intervalle interquartile]. Les données qualitatives sont exprimées en fréquences (%). Les moyennes des variables continues ont été comparées en utilisant le test de Student (paramétrique) pour les données qualitatives ayant une distribution normale .....Page 17

Tableau 2 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme avec prélèvements viraux des voies aériennes supérieures positifs ou négatifs. Les valeurs sont exprimées en médiane et [intervalle interquartile] pour les données quantitatives et en valeurs brutes (%) pour les données catégorielles..... Page 19

Tableau 3 : Comparaison des concentrations sanguines d'immunoglobuline G (IgG), d'immunoglobuline A (IgA), d'immunoglobuline M (IgM) et de sous-classes d'IgG entre les patients ayant un prélèvement viral positif (Virus +) et négatif (Virus -).....Page 20

Tableau 4 : Comparaison des données cliniques et biologiques entre les 2 sites de recrutement.  
.....Page 23

Tableau 5 : Comparaison des concentrations sanguines d'immunoglobuline G (IgG), d'immunoglobuline A (IgA), d'immunoglobuline M (IgM) et de sous-classes d'IgG entre les deux sites du recrutement.....Page 24

Figure 1 : Détails des virus retrouvés dans les aspirations naso-pharyngées des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme.....Page 18

Figure 2 : Comparaison des concentrations sanguines d'IgG A, entre les patients hospitalisés en soins intensifs et ceux sans passage en soins intensifs, B, entre les patients hospitalisés pour 3 jours ou moins et ceux hospitalisés plus de 3 jours et C, entre les patients traités 5 jours ou moins par corticothérapie orale et ceux traités plus de 5 jours, \* $p < 0,05$ .....Page 21



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACT = Asthma Control Test ou test du contrôle de l'asthme

ARN = Acide Ribonucléique

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CV = capacité vitale

CVF = capacité vitale forcée

CRP = protéine C réactive

DICV = déficit immunitaire commun variable

ERS = European Respiratory Society

GINA = Global Initiative for Astma

Ig = Immunoglobulines

IgA = Immunoglobulines de type A

IgG = Immunoglobulines de type G

IgE = Immunoglobulines de type E

IgM = Immunoglobulines de type M

IMC = Indice de Masse Corporelle

IFN = Interferon

IL = interleukine

j = jour

L/min = Litre par minute

NK = cellule « natural killer »

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR = Polymérase Chain Reaction

PRR = Pattern Recognition Receptors

RV = Rhinovirus

SD = standard deviation (écart-type)

Th1 = T-helper 1

Th2 = T-helper 2

TLR = Toll Like Récepteur

VEMS = volume expiratoire maximal en une seconde

VRS = Virus Respiratoire Syncitial

vs = versus

## **INTRODUCTION:**

L'asthme est une maladie respiratoire chronique associée à une inflammation des voies aériennes [1]. Cette pathologie touche environ 235 millions de personnes dans le monde et sa prévalence tend à augmenter. D'après les dernières estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiées en décembre 2016, il y a eu 383 000 décès dus à l'asthme en 2015. Ces derniers surviennent majoritairement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [2].

L'histoire naturelle de l'asthme est parfois émaillée par des exacerbations qui sont définies par des épisodes aigus ou subaigus d'aggravation progressive des symptômes respiratoires [3]. Les exacerbations sont dites sévères lorsqu'il y a un recours à des soins hospitaliers [4]. Elles sont un facteur important de morbidité dans l'asthme mais également de mortalité [1,2].

Les liens entre infection virale et asthme sont reconnus. Les infections par les virus à tropisme pulmonaire sont très fréquemment impliquées dans le déclenchement des exacerbations d'asthme (40 à 80 % des cas) [5] et sont plus souvent associés à un échec des traitements conventionnels chez les patients asthmatiques [6]. Le rhinovirus, le human metapneumovirus, l'enterovirus, le coronavirus et le virus respiratoire syncytial (VRS) sont les plus souvent retrouvés [7].

La réponse antivirale implique les cellules de l'immunité amenant la synthèse et la libération de médiateurs immuno-inflammatoires; les cellules épithéliales bronchiques y participent également et jouent un rôle essentiel dans l'inflammation de l'asthme [8,9]. Les patients atteints d'hypogammaglobulinémie primitive font plus fréquemment d'infections virales, notamment à rhinovirus que les sujets sains, et ce, malgré la substitution en immunoglobulines par voie intra-veineuse [10]. La prévalence de l'asthme semble plus élevée chez les patients atteints de divers déficits immunitaires dont les hypogammaglobulinémies avec un chiffre estimé à 15 % dans les études [11-14].

Le mécanisme à l'origine de la récurrence des infections virales chez les patients avec hypogammaglobulinémie est inconnue. Un déficit en IgA sécrétoire au niveau de la muqueuse bronchique a été suggéré [10]. A notre connaissance, chez les patients asthmatiques, le lien entre les infections virales et le déficit en immunoglobulines n'a jamais été exploré.

Le but du présent projet est de comparer la concentration sanguine d'immunoglobuline G (IgG) entre les patients ayant un prélèvement viral des voies aériennes supérieures positif et ceux ayant un prélèvement viral négatif au moment d'une hospitalisation pour exacerbation d'asthme.

## **Population et Méthode:**

### a. Population

Une étude observationnelle a été réalisée du 1er janvier au 31 décembre 2015. Des patients asthmatiques ont été recrutés dans le service de pneumologie du centre hospitalier régional universitaire de Tours et le service de pneumologie de Saint-Pierre du centre universitaire de la Réunion. Les critères d'inclusion étaient : patient âgé de 18 ans ou plus et hospitalisé pour une exacerbation d'asthme. Une exacerbation était définie comme la majoration des symptômes respiratoires durant plus de 24 heures ou par le recours à une corticothérapie par voie orale. Le diagnostic d'asthme était établi selon les critères du Global Initiative For Asthma (GINA) avant l'hospitalisation [1]. Les critères de non inclusion étaient : un tabagisme supérieur à 10 paquets/année, une bronchopneumopathie chronique obstructive connue, une grossesse, une immunodépression connue en dehors de la corticothérapie orale au long cours.

Chaque patient recevait une lettre d'information et donnait un consentement libre et éclairé écrit pour participer à l'étude.

### b. Données cliniques et biologiques lors de l'exacerbation

Les données démographiques d'âge, de sexe, d'indice de masse corporelle, le statut tabagique quantifié en paquet année (P/A), le traitement inhalé prescrit avant l'exacerbation, l'utilisation et la durée de la corticothérapie orale au décours de l'exacerbation ont été colligés. La concentration des

immunoglobulines sériques E (IgE) totales (technique immuno-enzymatique, ImmunoCAP IgE totales, Thermo Fisher Scientific. Phadia AB, Uppsala, Suède), de l'éosinophilie sanguine (analyseur contrôlé Beckman Coulter LH 780), et de la protéine C réactive (CRP) (analyseur contrôlé Beckman Coulter LH 780) ont également été recueillies. La gravité de l'exacerbation était caractérisée par la durée d'hospitalisation incluant le temps passé aux urgences et par le passage en unité de soins continus ou en réanimation. Un asthme contrôlé était défini par un score ACT supérieur à 19 points ou par l'absence de troubles du sommeil, symptômes diurnes ou limitation d'activité dus à l'asthme lors du mois précédent la consultation [1].

c. Prélèvement viral des voies aériennes supérieures

Le portage viral était recherché par une aspiration naso-pharyngée réalisée le plus précocement par des infirmier(e)s qualifié(e)s habitué(e)s à la technique. L'identification virale était réalisée selon le protocole *Seegene* par *Polymérase Chain Reaction* (PCR) multiplex (Tours : Anyplex II RV16, detection V1.1, Eurobio, France et Thermal Cycler, C1000, BioRad, US. Réunion : FTD Respiratory pathogens 21, Fast track diagnostics, Luxembourg). Cette technique permet de rechercher 16 virus différents (VRS A et B, RV, métapneumovirus, myxovirus influenzae A, H1N1, H5N1, parainfluenzae de 1 à 4, coronavirus 229E, NL63 et OC43, adénovirus, entérovirus). A la Réunion, le panel de virus recherché comprenait en plus coronavirus HKU1, bocavirus et parechovirus.

d. Concentration sanguine d'immunoglobulines G (IgG)

Les concentrations sériques d'IgG et sous-classes d'IgG étaient mesurées par technique néphélométrique sur BN Prospect® (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Allemagne) au moment de l'admission dans le service d'hospitalisation.

e. Visite à 3 mois de l'exacerbation

Des épreuves fonctionnelles respiratoires étaient effectuées via la réalisation de courbes débit-volumes en utilisant un pléthysmographe (SensorMedics Vmax Encore, Carefusion, San Diego, CA). Les valeurs de capacité vitale (CV), capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) étaient exprimées en pourcentage des valeurs prédites selon l'âge, le sexe, le poids et la taille. L'obstruction des voies aériennes était définie par un rapport VEMS/CV post bronchodilatation inférieur à 70%. Les mesures ont été effectuées suivant les recommandations ATS/ERS 2006 [15]. Les valeurs prédites sont celles publiées par l'ERS [16]. Des pricks test aux pneumallergènes courants : *dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae*, *Blomia tropicalis* (à la Reunion), *alternaria alternata*, phanères de chat et de chien, blattes germaniques, oléacées, bétulacées, herbacées, graminées ont été également réalisés.

f. Analyse statistique

Les données quantitatives, ayant une distribution normale, sont exprimées en moyenne et déviation standard (moyenne  $\pm$  DS) et les données quantitatives, n'ayant pas une distribution normale, sont exprimées en médiane [intervalle interquartile]. Les données qualitatives sont exprimées en fréquences (%). Les moyennes des variables continues ont été comparées en utilisant le test de Student (paramétrique) pour les données qualitatives ayant une distribution normale. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour les données qualitatives n'ayant pas une distribution normale. La significativité statistique a été définie pour une valeur de  $p < 0,05$ .

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Graph Pad Prism 5 (référence de licence : GPW6-222441-RILS-2C3D1).

## **Résultats:**

### a. Caractéristiques des patients et répartition des virus:

Quatre-vingt-deux patients ont été inclus dans cette étude conduite dans les services de pneumologie de Saint Pierre (Ile de la Réunion) et du CHU de Tours. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1. L'âge médian était de 49,5 [28,8-63,3] ans. Les patients étaient majoritairement des femmes (76,8%) et en surpoids avec un IMC médian à 26,3 [22,1-31,2] kg/m<sup>2</sup>. Un traitement de fond par corticothérapie inhalée était suivi par 61% des patients avant l'exacerbation. Parmi l'ensemble des patients, 14,6% avaient nécessité une prise en charge en service de soins intensifs au moment de l'exacerbation. La durée médiane de la corticothérapie orale, au moment de l'exacerbation, était de 7,0 jours. La durée médiane de séjour était de 4,0 jours.

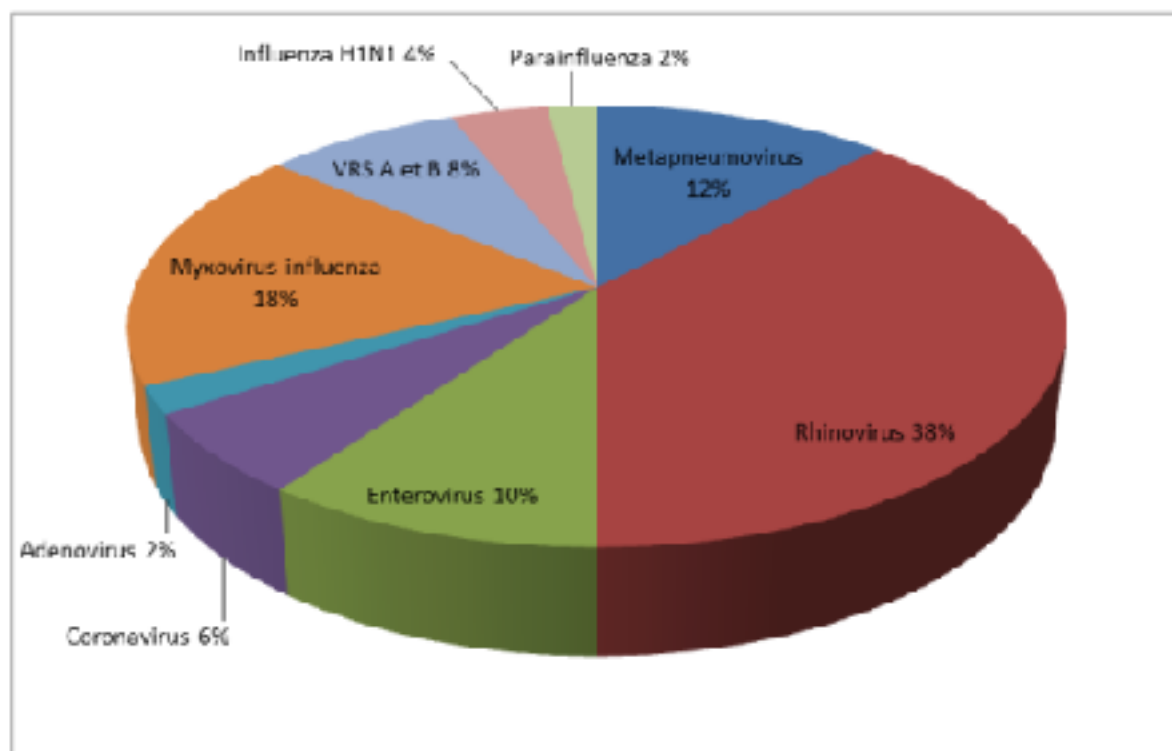
Les aspirations naso-pharyngées étaient positives pour les virus chez 48,8% des patients au moment de l'exacerbation. Les virus les plus fréquemment retrouvés étaient le rhinovirus (38%), le myxovirus influenza (18%), le métapneumovirus (12%) et l'entérovirus (10%) (Figure 1).



Tableau 1 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour exacerbation d’asthme. Les données quantitatives, ayant une distribution normale, sont exprimées en moyenne et déviation standard (moyenne  $\pm$  DS) et les données quantitatives, n’ayant pas une distribution normale, sont exprimées en médiane [intervalle interquartile]. Les données qualitatives sont exprimées en fréquences (%). Les moyennes des variables continues ont été comparées en utilisant le test de Student (paramétrique) pour les données qualitatives ayant une distribution normale

	<b>n=82</b>
Age (années)	49,5 [28,8-63,3]
Femme	63 (76,8)
Tabagisme actif ou ancien	21 (25,6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 [22,1-31,2]
Sensibilisation allergénique	35 (42,7)
Utilisation d'un corticoïde inhalé avant l'hospitalisation	50 (61,0)
Dose corticoïdes inhalés ( $\mu$ g/j)	1600 [800-2000]
Exacerbation $\geq$ 2 les 12 mois qui précèdent l'exacerbation	15 (18,3)
Durée corticothérapie orale pendant l'exacerbation	7,0 [5,0-8,5]
Durée d'hospitalisation	4,0 [2,0-5,0]
Séjour en Soins intensifs au moment de l'exacerbation	12 (14,6)
Prélèvement viral positif	40 (48,8)
VEMS après l'hospitalisation (ml) (% valeurs prédites)	76 [63-88]
VEMS/CV après l'hospitalisation (%)	74 $\pm$ 15
Eosinophile sanguine (G/l)	0,20 [0,03-0,68]
IgE totales (kUI/l)	339 [148-786]

Figure 1 : Détails des virus retrouvés dans les aspirations naso-pharyngées des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme.



b. Caractéristiques des patients selon le statut viral de l'aspiration nasopharyngée :

Les patients, ayant un prélèvement viral positif ou négatif, ne présentaient pas de différence statistiquement significative en termes de données démographiques et biologiques (Tableau 2). Les patients avec une aspiration nasopharyngée positive pour les virus paraissaient plus jeunes que les patients avec une aspiration nasopharyngée négative pour les virus (43,5 vs 50,5 ans, respectivement) mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p > 0,05$ ). Les patients avec un prélèvement viral positif semblaient également être plus souvent hospitalisés en service de soins intensifs

comparativement aux patients avec un prélèvement viral négatif (20% vs 9,5%, respectivement), mais là encore la différence n'était pas significative.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme avec prélèvements viral des voies aériennes supérieures positifs ou négatifs. Les valeurs sont exprimées en médiane et [intervalle interquartile] pour les données quantitatives et en valeurs brutes (%) pour les données catégorielles

	<b>Virus + n=40</b>	<b>Virus – n=42</b>	<b>P</b>
Age (années)	43,5 [24,3-60,3]	50,5 [36,0-68,3]	NS
Femme	33 (82,5)	30 (71,4)	NS
Tabagisme actif ou ancien	11 (27,5)	10 (23,8)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,0 [22,0-33,2]	25,0 [22,3-30,4]	NS
Sensibilisation allergénique	18 (45,0)	17 (40,5)	NS
Utilisation d'un corticoïde inhalé avant l'hospitalisation	24 (60,0)	26 (61,9)	NS
Dose corticoïde inhale (µg/j)	1600 [800-2000]	1600 [800-1600]	NS
Exacerbation ≥2 les 12 mois qui précèdent l'exacerbation	5 (12,5)	10 (23,8)	NS
Durée corticothérapie orale pendant l'exacerbation (jours)	7,0 [5,0-9,5]	6,0 [5,0-8,5]	NS
Durée d'hospitalisation	4,0 [2,0-5,0]	3,5 [2,0-5,0]	NS
Séjour en Soins intensifs au moment de l'exacerbation	8 (20,0)	4 (9,5)	NS
VEMS après l'hospitalisation (ml) (% valeurs prédites)	80,5 [61,0-90,5]	75,5 [63,5-86,00]	NS
VEMS/CV après l'hospitalisation (%)	75 ± 12	66 ± 12	0,052
Eosinophile sanguine (G/l)	0,2 [0,0-0,4]	0,2 [0,0-0,8]	NS
IgE totales (kUI/l)	349 [185-1003]	310 [127-516]	NS

c. Concentration sanguine d'Immunoglobulines :

Les patients, avec un prélèvement viral positif au moment de l'exacerbation, avaient une concentration sanguine d'IgG significativement plus basse que les patients avec un prélèvement viral négatif ( $10,1 \pm 2,3$  g/l vs  $11,5 \pm 3,6$  g/l,  $p < 0,05$ ) (Tableau 3). Aucune différence n'était retrouvée pour les concentrations sanguines d'IgA et IgM dans les 2 groupes. Les sous-classes d'IgG étaient similaires entre les groupes.

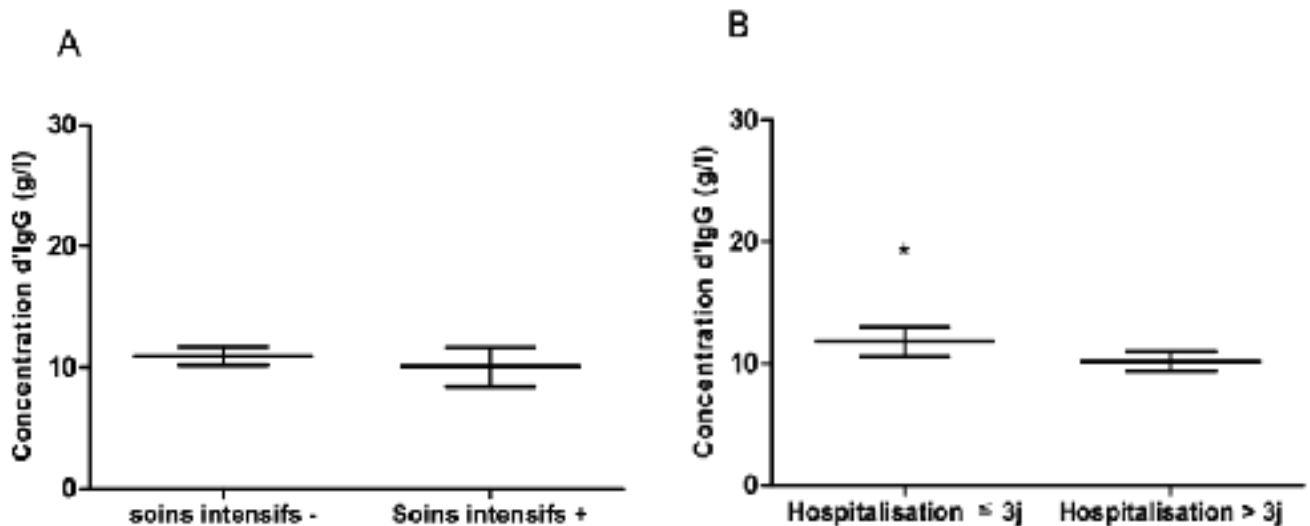
Tableau 3 : Comparaison des concentrations sanguines d'immunoglobuline G (IgG), d'immunoglobuline A (IgA), d'immunoglobuline M (IgM) et de sous-classes d'IgG entre les patients ayant un prélèvement viral positif (Virus +) et négatif (Virus -).

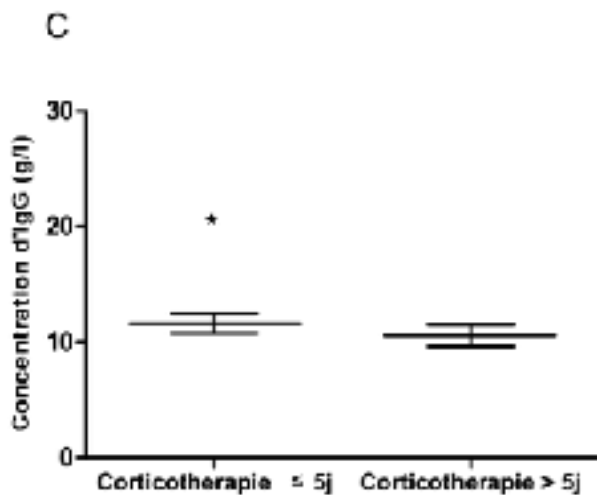
	<b>Virus + n=40</b>	<b>Virus – n=42</b>	<b>p</b>
IgG (g/l)	10,1 ± 2,3	11,5 ± 3,6	<0,05
IgA (g/l)	2,30 [1,77-3,06]	2,34 [1,98-2,86]	NS
IgM (g/l)	0,88 [0,55-1,15]	0,75 [0,56-1,36]	NS
IgG1 (g/l)	4,9 [3,5-5,8]	5,5 [4,5-7,0]	0,06
IgG2 (g/l)	3,7 ± 1.0	4,1 ± 1.4	NS
IgG3 (g/l)	0,58 [0,30-0,80]	0,57 [0,43-0,86]	NS
IgG4 (g/l)	0,27 [0,15-0,43]	0,27 [0,15-0,60]	NS

d. Concentration d'IgG et gravité de l'exacerbation d'asthme:

La concentration sanguine médiane d'IgG était significativement plus basse chez les patients hospitalisés plus de trois jours que chez ceux dont la durée d'hospitalisation était inférieure ou égale à trois jours (10.0 g/l [8,2-12,4] vs 11,4g/l [10,1-12,8],  $p < 0,05$ ) (Figure 2B). Les patients ayant reçu une corticothérapie orale pendant plus de cinq jours avaient une concentration sanguine médiane d'IgG plus basse que les patients ayant bénéficié d'une corticothérapie pendant 5 jours ou moins (10,1 [8,3-12,2] vs 11,6 g/l [10-13,8] respectivement,  $p < 0,05$ ) (Figure 2C).

Figure 2 : Comparaison des concentrations sanguines d'IgG A) entre les patients hospitalisés en soins intensifs et ceux sans passage en soins intensifs, B) entre les patients hospitalisés pour 3 jours ou moins et ceux hospitalisés plus de 3 jours et C) entre les patients traités 5 jours ou moins par corticothérapie orale et ceux traités plus de 5 jours, \* $p < 0,05$





e. Détails des données pour les 2 sites de recrutement :

Les détails des données cliniques et biologiques pour le CHU de la Réunion et pour le CHU de Tours sont présentés dans les Tableau 4. Les patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme à Tours semblaient plus jeunes que les patients du CHU de la Réunion (39,0 [23,8-64,5] ans vs 51,5 [35,5-62,5] ans, respectivement) mais la différence n'était pas statistiquement significative. Les patients du CHU de Tours étaient également plus souvent sensibilisés aux pneumallergènes que les patients du CHU de la Réunion (53,6% vs 37% à Saint Pierre;  $p < 0,05$ ). La durée médiane de la corticothérapie orale était plus courte à la Réunion (6,0 [5,0-8,0] jours vs 7,0 [7,0-10,0] jours, respectivement;  $p < 0,05$ ). Trente-deux pourcents des patients à Tours avaient été hospitalisés dans un service de soins intensifs au moment de leur exacerbation alors que seuls 5,6% des patients à Saint Pierre y avaient été hospitalisés ( $p < 0,01$ ). La durée d'hospitalisation semblait plus courte à Saint Pierre qu'à Tours (3,5 vs 4 jours) mais les résultats n'étaient pas significatifs.

La concentration sanguine d'immunoglobuline G2 était significativement plus basse à Tours qu'à l'île de la Réunion (3,4g/l versus 4,2g/l ;  $p = 0,01$ ) (Tableau 5).

Tableau 4 : Comparaison des données cliniques et biologiques entre les 2 sites de recrutement.

	<b>Saint-Pierre n=54</b>	<b>Tours n=28</b>	<b>P</b>
Age (années)	51,5 [35,5-62,5]	39,0 [23,8-64,5]	NS
Femme	45 (83,3)	18 (64,2)	NS
Tabagisme actif ou ancien	11 (20,4)	18 (64,3)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 [22,4-32,8]	26,0 [22,0-31,0]	NS
Sensibilisation allergénique	20 (37,0)	15 (53,6)	<0,05
Utilisation d'un corticoïde inhalé avant l'hospitalisation	34 (63,0)	16 (57,7)	NS
Dose corticoïde inhale (µg/j)	1550 [800-2000]	1600 [800-2000]	NS
Exacerbation ≥2 les 12 mois qui précèdent l'exacerbation	11 (20,4)	2 (7,1)	NS
Virus positif	23 (42,6)	17 (60,7)	NS
Durée corticothérapie orale pendant l'exacerbation (jours)	6,0 [5,0-8,0]	7,0 [7,0-10,0]	<0,05
Durée hospitalisation	3,5 [4,0-5,0]	4,0 [3,0-6,8]	0,06
Séjour en Soins intensifs au moment de l'exacerbation	3 (5,6)	9 (32,1)	<0,01
VEMS après l'hospitalisation (ml) (% valeurs prédites)	79,0 [64,0-88,0]	69,0 [57,3-95,3]	NS
VEMS/CV après l'hospitalisation (%)	73,6 [63,5-82,0]	81,0 [65,0-87,0]	NS
Eosinophile sanguine (G/l)	0,2 [0,2-0,6]	0,2 [0,1-0,6]	NS
IgE totales (kUI/l)	330 [139-930]	357 [182-786]	NS

Tableau 5 : Comparaison des concentrations sanguines d'immunoglobuline G (IgG), d'immunoglobuline A (IgA), d'immunoglobuline M (IgM) et de sous-classes d'IgG entre les deux sites du recrutement.

	<b>Reunion n=54</b>	<b>Tours n=28</b>	<b>p</b>
IgG (g/l)	11,0 [9,1-12,9]	10,0 [8,0-11,9]	NS
IgA (g/l)	2,30 [1,80-2,86]	2,56 [1,69-3,00]	NS
IgM (g/l)	0,81 [0,55-1,34]	0,87 [0,59-1,12]	NS
IgG1 (g/l)	5,3 [6,7-4,4]	4,7 [3,8-6,3]	NS
IgG2 (g/l)	4,2 ± 1,3	3,4 ± 1,0	0,01
IgG3 (g/l)	0,57 [0,43-0,87]	0,56 [0,30-0,78]	NS
IgG4 (g/l)	0,30 [0,18-0,58]	0,25 [0,15-0,36]	NS



## **Discussion:**

Les patients asthmatiques ayant un prélèvement nasopharyngé viral positif avaient une concentration sanguine d'IgG plus basse, au moment de l'exacerbation, que ceux ayant un prélèvement viral négatif. La concentration sanguine médiane d'IgG, au moment de l'exacerbation était, par ailleurs, plus basse chez les patients hospitalisés plus de 3 jours et chez ceux ayant reçu une corticothérapie orale pendant plus de cinq jours comparativement aux autres patients.

Dans notre étude, l'épidémiologie des virus retrouvés chez les patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme est similaire à celle observée dans la littérature. Le rhinovirus est ainsi le pathogène le plus fréquemment observé (38%). Etant reconnu comme le virus le plus souvent associé dans les exacerbations d'asthme chez les enfants [17-19], des travaux suggèrent qu'il est également le virus le plus incriminé lors des exacerbations sévères d'asthme chez l'adulte avec 35% à 75 % des patients asthmatiques infectés par ce virus selon les études [20-22]. D'autres virus, tel que le myxovirus influenzae, sont responsables d'une morbi-mortalité importante chez les patients asthmatiques [23]. Van Kerkhove et coll. ont observé que, lors de la pandémie mondiale à virus influenza A (H1N1) en 2009, les patients asthmatiques étaient plus susceptibles d'être infectés par ce virus que les patients non asthmatiques, et qu'ils étaient plus fréquemment hospitalisés [24]. Ces résultats sont également retrouvés dans une autre publication [25]. Selon l'étude menée par Williams et coll., le human métapneumovirus est retrouvé chez 6,9% des patients ayant une exacerbation d'asthme alors même que les prélèvements virologiques étaient tous négatifs à distance de l'exacerbation [26]. Dans notre étude, le human métapneumovirus concerne 12% des prélèvements viraux positifs. L'entérovirus semble être moins fréquemment retrouvé dans la littérature [27]. Trois co-infections à entérovirus et rhinovirus sont retrouvées dans l'étude de Khetsuriani et coll. au moment de l'exa-

cerbation [7]. Dans notre cohorte l'entérovirus était toujours retrouvé en co-infection avec le rhinovirus

Le lien entre infections virales et exacerbations d'asthme est le plus souvent basé sur des études épidémiologiques, les mécanismes immunologiques restant peu connus. Les cellules T helper (Th) 2 sont considérées comme les principaux effecteurs dans l'asthme atopique et les exacerbations d'asthme en général. La forte expression de ces cellules n'explique pas à elle seule tous les mécanismes inhérents à l'asthme et ses exacerbations. Notamment, elle n'explique pas la susceptibilité aux infections virales chez les patients asthmatiques [28].

Les cellules de l'immunité adaptative jouent un rôle important dans la réponse antivirale au niveau de la muqueuse respiratoire. En effet, après inoculation virale, la réponse immunitaire humorale peut classiquement être observée dans la muqueuse respiratoire avec l'apparition d'anticorps spécifique du virus : détection d'IgA dès le troisième jour, suivi des IgM, puis des IgG au bout de 7 à 8 jours [29]. Lors de l'infection par le rhinovirus, apparaissent des IgG spécifiques dirigées contre le rhinovirus permettant de prévenir et de limiter la ré-infection. Une concentration élevée d'anticorps IgG spécifique est corrélée à l'atténuation des symptômes respiratoires et à une réduction de l'excrétion virale [30].

Un dysfonctionnement de l'immunité adaptative pourrait expliquer que les patients asthmatiques ont une concentration plus basse d'IgG lors des exacerbations virales d'asthme. Malheureusement, aucun marqueur spécifique n'est disponible dans notre étude pour affirmer cette hypothèse. Dans une étude prospective finlandaise portant sur l'épidémiologie virale du tractus respiratoire de patients atteints d'hypogammaglobulinémie primitive, majoritairement de déficit immunitaire commun variable (DICV), Kainulainen et coll. ont observé que les patients ont une susceptibilité plus importante aux infections virales, notamment à rhinovirus, et ce, malgré la substitution en immunoglobu-

lines par voie intra-veineuse [10]. Un déficit des IgA sécrétoires au niveau de la muqueuse respiratoire a été suggéré par ces auteurs pour expliquer leurs observations. Cette hypothèse intéressante pourrait s'appliquer aux patients asthmatiques avec une sensibilité accrue aux infections respiratoires pour ceux qui ont une baisse d'IgA au niveau de la muqueuse bronchique. Dans notre étude, les IgA plasmatiques ne différaient pas entre les patients avec prélèvement viral positif et ceux ayant un prélèvement viral négatif. La mesure des IgA au niveau de la muqueuse bronchique n'était pas pratiquée.

Au-delà du dysfonctionnement de l'immunité adaptative, un dysfonctionnement de l'immunité innée a été observé chez les patients atteints de DICV [31, 32]. Le nombre de cellules dendritiques plasmacytoïdes et de cellules natural killer (NK) est ainsi nettement inférieur chez les patients avec DICV comparativement aux autres patients [32]. Il existe également un défaut d'activation des « Toll like receptors » (TLR) qui sont des récepteurs exprimés sur les cellules de l'immunité innée et qui reconnaissent les motifs de nombreux germes [31]. Le dysfonctionnement de l'immunité innée semble associé à des infections à répétition comme cela a été observé chez une patiente atteinte de DICV. En effet, en plus du taux effondré d'immunoglobulines et de lymphocytes B mémoires à la phase aiguë de l'infection, les marqueurs de l'immunité innée (Cellules NK, cellules dendritiques, etc...) étaient nettement diminués en cytométrie en flux [33].

Par analogie avec ce qui est décrit chez les patients souffrant de DICV, la baisse de la concentration des IgG pourrait également être associée à un dysfonctionnement de l'immunité innée chez les patients asthmatiques. En effet, il existe une réponse immunitaire innée anti-virale altérée chez les patients asthmatiques comparativement aux patients non asthmatiques [34]. La réponse anti-virale des cellules dendritiques est diminuée chez les patients asthmatiques et impliquerait le récepteur FcεRI ce qui explique en partie la forte association de l'atopie et des infections virales [35]. Comme démontré très récemment, l'épithélium respiratoire joue un rôle majeur dans l'inflammation observée

dans l'asthme en orchestrant la réponse immune via notamment les cellules dendritiques [36]. Concernant la réponse anti-virale, il existe, *in vitro*, un déficit de réponse immunitaire innée sur les cellules épithéliales bronchiques des patients asthmatiques avec un défaut de production d'interféron (IFN) de type I (IFN- $\beta$  et IFN- $\alpha$ ) lors d'une infection par le Rhinovirus [37]. Ce défaut impliquerait quant à lui une diminution de la réponse Th1 (IFN- $\gamma$ ). D'autres défauts de synthèse d'interféron de type III (IFN- $\lambda$ ) par les cellules épithéliales et les macrophages alvéolaires ont été décrits dans l'asthme [37-38]. Les taux de réplication du rhinovirus étaient plus importants au niveau des cellules épithéliales bronchiques des patients asthmatiques dans l'étude de Wark et coll.. De même, l'étude d'Edwards et coll. a rapporté des déficits sévères en IFN- $\beta$  et IFN- $\lambda$  chez les enfants avec un asthme sévère lors de l'infection par le rhinovirus; les cellules épithéliales produisaient peu d'IFN- $\alpha$  [39]. Les mécanismes conduisant à ce défaut de production d'interféron de type I et III chez les patients asthmatiques sont pour le moment inconnus, mais semblent impliquer un défaut de signalisation ou d'expression au niveau des récepteurs cellulaires tels que les PRR (pattern recognition receptors) contrôlant la réponse aux virus, comme le suggère Johnston [40].

Parmi ces PRR, les Toll-like récepteurs (TLR) 3, 7, 8 et 9 sont des récepteurs de reconnaissance des virus, présents sur les cellules épithéliales bronchiques et sur les cellules dendritiques. Ils sont localisés dans les endosomes. La protéine trans-membranaire TLR3 reconnaît l'ARN viral double brin et les protéines TLR7/8 reconnaissent l'ARN viral simple brin. De nombreuses études ont ainsi montré que ces TLR sont impliqués dans la production d'interféron de type I en réponse à une infection virale [41-43]. Une étude a montré que les adolescents souffrant d'asthme modéré à sévère présentaient une dysfonction de TLR7 [44]. Pritchard et coll. ont montré qu'il existait de multiples défauts dans la réponse anti-virale liée au rhinovirus chez des patients asthmatiques atopiques : une faible expression d'IFN- $\alpha$  et d'IFN- $\beta$  et une diminution de la réponse à l'activation des TLR7/TLR8 [45]. Le polymorphisme génétique des Toll-like récepteurs peut donc être à l'origine d'un défaut de

production des IFN chez les patients asthmatiques, le polymorphisme des TLR 7 et 8 a été associé à l'asthme, identifiant TLR7 et TLR8 comme de nouveaux gènes à risque chez les sujets asthmatiques [46]. Par ailleurs, les Toll-like récepteurs sont utilisés entre autre par les cellules dendritiques pour la captation suivie par la présentation des antigènes aux cellules de l'immunité adaptative. Les TLR semblent donc être des structures capables de coordonner les différentes réponses immunitaires.

Les résultats observés dans notre étude pourraient s'expliquer par différents mécanismes. Un dysfonctionnement de l'immunité adaptative pourrait être à l'origine de la baisse de la concentration des IgG chez les patients infectés par un virus. Un dysfonctionnement de l'immunité innée avec notamment un défaut d'activation des cellules dendritiques et des cellules épithéliales est également possible ce qui aboutirait à un défaut d'activation de l'immunité adaptative et donc une concentration sanguine d'IgG basse. Une variation d'expression ou de fonction des TLR, qui ont un rôle central dans la reconnaissance des virus, doit être également évoquée.

D'après les résultats obtenus dans notre étude, les patients ayant une longue durée d'exacerbation ont des IgG plus basses. Ceci pourrait provenir d'une clairance virale plus lente chez ces patients. En effet, dans l'étude d'Alper et coll., des titres élevés d'IgG spécifiques dirigées contre le rhinovirus étaient corrélés à une atténuation des symptômes et à une réduction de l'excrétion virale [30]. Les hypothèses concernant l'immunité innée émises ci-dessus pourraient également expliquer la longue durée des exacerbations. Le défaut d'activation de l'immunité adaptative chez certains patients asthmatiques en cas d'infection virale pourrait ralentir le délai nécessaire pour la guérison. Il a ainsi été démontré que le rhinovirus pouvait persister chez plus de 40% des enfants asthmatiques à distance de l'exacerbation [47], qu'il était plus fréquemment retrouvé dans des biopsies de tissu pulmonaire de jeunes asthmatiques asymptomatiques, et qu'il était associé à une fonction respiratoire altérée [48].

Notre étude présente plusieurs limites. En plus du caractère rétrospectif, l'échantillon de patients est faible et ces données nécessitent d'être confirmées dans une étude prospective de grande ampleur. De plus, la différence de concentration des IgG entre les patients avec prélèvement viral positif et négatif est certes statistiquement significative mais il est difficile de savoir si cette différence est cliniquement pertinente. Là encore des études plus robustes sur le rôle des IgG sont nécessaires. Par ailleurs, l'évolution de la concentration des IgG ou des autres immunoglobulines au cours du temps n'a pas été analysée dans notre étude. Il serait intéressant de savoir si la baisse des IgG est ponctuelle ou plus durable dans le temps. Notre étude est bicentrique avec des patients inclus à Tours et à la Réunion. Or les patients inclus à Tours semblent présenter des exacerbations plus sévères que ceux inclus à la Réunion. Ceci est probablement minimisé par l'analyse conjointe des données. Il faut tout de même souligner que le profil normal des IgG chez les sujets réunionnais n'a jamais été étudié. Une autre limite concerne l'absence de recherche d'autres marqueurs que les immunoglobulines. Comme indiqué ci-dessus, l'hypothèse d'un dysfonctionnement de l'immunité adaptative et/ou innée est tout à fait possible mais aucun marqueur n'est disponible pour corroborer nos hypothèses. Pour finir notre étude se base sur la PCR multiplex pour l'identification des virus mais cette liste, bien que très fournie, n'est pas exhaustive. Des virus émergents notamment à la Réunion ne peuvent être écartés.

## **Conclusion:**

Les résultats de notre étude ont montré que les IgG étaient significativement plus basses lorsque l'exacerbation d'asthme était associée à un prélèvement viral positif. Les concentrations sanguines d'IgG étaient plus basses lorsque la durée de l'exacerbation était plus longue et que la corticothérapie orale était prescrite pour une durée plus importante. Un dysfonctionnement de la réponse antivirale innée ou adaptative reste possible chez les patients asthmatiques, toutefois les mécanismes pouvant expliquer nos résultats ne sont pas complètement identifiés. Des études de grandes ampleurs sont nécessaires avec notamment l'analyse de marqueurs de l'immunité innée et adaptative. La compréhension des mécanismes immunologiques, qui sous-tendent la baisse des IgG en cas d'infection virale, pourrait constituer des pistes intéressantes pour le développement de nouvelles thérapies chez les patients pour qui les exacerbations sévères sont sources d'une morbi-mortalité importante.

## **Bibliographie :**

[1] <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

[2] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>

[3] Camargo CA Jr, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(2 Suppl):S5–14.

[4] Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA Jr, Gern J, et al. Asthma outcomes: exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:34-48.

[5] Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Keadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:132–8.

[6] Ducharme FM, Zemek R, Chauhan BF, Gravel J, Chalut D, Poonai N, et al. Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016 Dec;4(12):990-998.

[7] Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:314-21.

[8] Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:193–204.

[9] Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev.* 2008;226:172–90.

[10] Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):120-126.

[11] Von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J.* 1999 Jul;14(1):4–11.

[12] Gama RE, Horsnell PR, Hughes PJ, North C, Bruce CB, al-Nakib W, et al. Amplification of rhinovirus specific nucleic acids from clinical samples using the polymerase chain reaction. *J Med Virol.* 1989;28:73–77.



- [13] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:654–660.
- [14] Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993;307:982–986.
- [15] Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):744–6.
- [16] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993 Mar;16:5–40.
- [17] Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis*. 2003;187(8):1314–8.
- [18] 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. *BMJ*. 1995;310:1225–9.
- [19] Friedlander SL, Busse WW. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:267–73.
- [20] Wood LG, Powell H, Grissell T, Nguyen TT, Shafren D, Hensley M, et al. Persistent airway obstruction after virus infection is not associated with airway inflammation. *Chest*. 2007;131(2):415–423.
- [21] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3Pt1):654–660.
- [22] Ferreira A, Williams Z, Donninger H, van Schalkwyk EM, Bardin PG. Rhinovirus is associated with severe asthma exacerbations and raised nasal interleukin-12. *Respiration*. 2002;69:136–42.
- [23] Gerke AK, Yang M, Tang F, Foster ED, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Association of hospitalizations for asthma with seasonal and pandemic influenza. *Respirology*. 2014;19:116–21.
- [24] Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection. Risk factors for

severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8:e1001053.

[25] Kloepfer KM, Olenec JP, Lee WM, Liu G, Vrtis RF, Roberg KA, et al. Increased H1N1 infection rate in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(12):1275-9.

[26] Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, Minton P, Peebles RS Jr, Hamilton RG, et al. Human metapneumovirus infection plays etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis*. 2005;192:1149-53.

[27] Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM, Evans M, Wol M, Mathur S, et al. Lower Airway Rhinovirus Burden and the Seasonal Risk of Asthma Exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1007-14.

[28] Johnston SL. Overview of virus-induced air-way disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:150–156.

[29] Message SD, Johnston SL. The immunology of virus infection in asthma. *Eur Respir J*. 2001;18:1013-25.

[30] Alper CM, Doyle WJ, Skoner DP, Buchman CA, Seroky JT, Gwaltney JM, et al. Prechallenge antibodies: moderators of infection rate, signs, and symptoms in adults experimentally challenged with rhinovirus type 39. *Laryngoscope*. 1996;106(10):1298-305.

[31] Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, Zhang L, Bauer L, Nakazawa A. TLR9 activation is defective in common variable immune deficiency. *The Journal of Immunology*. 2006; 176(3):1978-1987.

[32] Trujillo C, Muskus C, Arango J, Patino P, Montoya C. 7 Quantitative and Functional Evaluation of Innate Immune Responses in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):207.

[33] Akaba T, Kondo M, Toriyama M, Kubo A, Hara K, Yamada T, et al. Common variable immunodeficiency diagnosed during the treatment of bronchial asthma: Unusual cause of wheezing. *J Respir Med Case Rep*. 2015 Jul 13;16:41-4.

[34] Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate SJ, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002;359:831-4.

[35] Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, Sahu S, DeVries MK, Rajamanickam V, et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):489-495.

- [36] Gras D, Martinez-Anton A, Bourdin A, Garulli C, de Senneville L, Vachier I, et al. Human bronchial epithelium orchestrates dendritic cell activation in severe asthma. *Eur Respir J*. 2017 Mar(3);49(3):1602399.
- [37] Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005;201:937–47.
- [38] Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, et al. (2006) Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nature Medicine*. 12:1023–6.
- [39] Edwards MR, Regamey N, Vareille M, Kieninger E, Gupta A, Shoemark A, et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol*. 2013;6:797–806.
- [40] Johnston SL. Innate immunity in the pathogenesis of virus-induced asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:267–70.
- [41] Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*. 2001;413:732-8.
- [42] Yang K, Puel A, Zhang S, Eidenschenk C, Ku CL, Casrouge A, et al. Human TLR-7-, -8-, and -9-mediated induction of IFN-alpha/beta and -lambda is IRAK-4 dependent and redundant for protective immunity to viruses. *Immunity*. 2005;23(5):465-78.
- [43] Hochrein H, Schlatter B, O’Keeffe M, Wagner C, Schmitz F, Schiemann M, et al. Herpes simplex virus type-1 induces IFN-alpha production via Toll-like receptor 9-dependent and independent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:11416-21.
- [44] Roponen M, Yerkovich ST, Hollams E, Sly PD, Holt PG, Upham JW. Toll-like receptor 7 function is reduced in adolescents with asthma. *Eur Respir J*. 2010;35:64-71.
- [45] Pritchard A, White OJ, Burel JG, Carroll ML, Phipps S, Upham JW. 2014. Asthma is associated with multiple alterations in anti-viral innate signalling pathways. *PLoS One*. 9:e106501.
- [46] Moller-Larsen S, Nyegaard M, Haagerup A, Vestbo J, Kruse TA, Borglum AD. Association analysis identifies TLR7 and TLR8 as novel risk genes in asthma and related disorders. *Thorax*. 2008;63:1064-9.
- [47] Kling S, Donniger H, Williams Z, Vermeulen J, Weinberg E, Latiff K, et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):672-8.
- [48] Wos M, Sanak M, Soja J, Olechnowicz H, Busse WW, Szczeklik A. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1082-9.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## Résumé

**Introduction.** - L'asthme est un problème majeur de santé publique. Les exacerbations d'asthme dégradent la qualité de vie des patients et augmentent le risque de mortalité. Les virus sont fréquemment incriminés lors de ces exacerbations. L'intérêt du dosage des immunoglobulines G (IgG) sériques lors des exacerbations d'asthme et le lien avec une infection virale restent inconnus.

**Matériels et méthodes.** - Des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme ont été inclus dans une étude observationnelle du 01 janvier au 31 décembre 2015. Les concentrations sanguines d'IgG ont été comparées entre les patients ayant un prélèvement viral des voies aériennes supérieures positif et ceux ayant un prélèvement viral négatif.

**Résultats.** - Parmi les 82 patients inclus, ceux ayant un prélèvement nasopharyngé viral positif avaient une concentration sanguine d'IgG plus basse, au moment de l'exacerbation, que ceux ayant un prélèvement viral négatif ( $10,1 \pm 2,3$  g/l vs  $11,5 \pm 3,6$  g/l,  $p < 0,05$ ). La concentration sanguine médiane d'IgG était plus basse chez les patients hospitalisés plus de 3 jours ( $10,0$  g/l [8,2-12,4] vs  $11,4$ g/l [10,1-12,8],  $p < 0,05$ ) et chez ceux ayant reçu une corticothérapie orale pendant plus de cinq jours ( $10,1$  [8,3-12,2] vs  $11,6$  g/l [10-13,8],  $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** - Les IgG étaient significativement plus basses lorsque l'exacerbation d'asthme était associée à un prélèvement viral positif et lorsque l'exacerbation était plus sévère. Afin d'étayer l'hypothèse d'un dysfonctionnement dans la réponse innée ou adaptative, des études de plus grandes ampleurs sont nécessaires.

## Summary

**Introduction.** - Asthma is a leading public health problem. Acute asthma exacerbations worsen the quality of life of asthmatic patients and increase the risk of mortality. Viruses are frequently incriminated for these exacerbations. The value of serum immunoglobulin G (IgG) concentrations in asthma exacerbations and the link with viral infections remain unknown.

**Materials and methods.** - Patients hospitalized for asthma exacerbation were included in an observational study from 01 January to 31 December 2015. Serum IgG concentrations were compared between patients with a positive upper airway viral sample and those with a negative viral sample.

**Results.** - Among the 82 patients included, those with positive viral nasopharyngeal samples had a lower IgG blood concentration during the exacerbation than those with a negative viral sample ( $10.1 \pm 2.3$  g / l vs  $11.5 \pm 3.6$  g / l,  $p < 0.05$ ). The median blood concentration of IgG was lower in patients hospitalized more than 3 days ( $10.0$  g / l [8.2-12.4] vs  $11.4$  g / l [10.1-12.8],  $p < 0.05$ ) and in patients who received oral corticosteroid therapy for more than five days ( $10.1$  [8.3-12.2] vs.  $11.6$  g / l [10-13.8],  $p < 0.05$  ).

**Conclusion.** - IgG was significantly lower when exacerbation of asthma was associated with positive viral samples and when exacerbation was more severe. In order to support the hypothesis of a dysfunction in the innate or adaptive response, larger studies are needed.

Mots clés: Asthme; IgG ; Virus ; exacerbations ; dysfonction de l'immunité innée / adaptative.

Keywords : Asthma ; IgG ; viruses ; exacerbations ; innate / adaptative immunity dysfunction.