

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015 - 2016

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

BOTTO Guillaume

Né le 28 septembre 1987 à Toulon (83)

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2016

TITRE

Exacerbations d'asthme et virus: Quelles différences en fonction du climat ?

Jury

Président de Jury: Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, PU-PH, Chef de service de Pneumologie, CHU de Tours.

Membres du jury: Monsieur le Professeur Alain GOUDEAU, PU-PH, Chef de service de Virologie, CHU de Tours.

Monsieur le Professeur Stephan EHRMANN, PU-PH, service de réanimation médicale, CHU de Tours.

Monsieur le Docteur Bertrand LEMAIRE, PH, Chef de service de Pneumologie, CHR d'Orléans.

Monsieur le Docteur Thomas FLAMENT, CCA, service de Pneumologie, CHU de Tours.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan.....	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion

	GUERIF Fabrice.....	Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-vénérologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-vénérologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MM.	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
	ODENT Thierry	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David.....	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical, communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical, communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe.....	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical, Communication
MM.	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël.....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice	Cardiologie
----	----------------------	-------------

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM –UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM –UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie.....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM–UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM–UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM–UMR INSER 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl.....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

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.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont contribué par leur jugement et leur aide à l'aboutissement de ce travail et plus généralement à tous ceux qui m'ont accompagné durant toutes ces années d'étude.

A Monsieur le Professeur Marchand-Adam, chef de service de Pneumologie, président du jury.

Merci pour ta disponibilité et ton écoute durant cet internat. Sois assuré de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Laurent Guilleminault, praticien hospitalier en Pneumologie, directeur de thèse.

Merci de m'avoir donné la possibilité de réaliser ce travail à tes côtés malgré la distance. Ton goût de la pneumologie et ton soutien sans faille m'a donné du souffle dans ce parcours.

A Monsieur le professeur Stephan Ehrmann, professeur de Réanimation.

Merci à toute l'équipe de réanimation médicale qui conjugue chaque jour gravité et sérénité. Que l'attention que vous portez aux patients soit mienne.

A Monsieur le Docteur Bertrand Lemaire, praticien hospitalier et chef de service de pneumologie.

Merci à toute l'équipe d'Orléans pour l'esprit de compagnonnage et de gaieté au quotidien.

A Monsieur le Professeur Goudeau, chef de service de Virologie.

Merci pour votre expertise apposée sur ce travail.

Merci à toute l'équipe médicale de la pneumologie Tourangelle pour m'avoir formé à cette belle spécialité, au Professeur Patrice Diot, aux Docteurs Philippe Carré, Eric Pichon, Pascal Magro, Delphine Carmier, Anne-Cécile Henriet et Laurent Plantier.

Particulièrement aux chefs de clinique Thomas Flament et Bruno Diot qui m'ont grandement aidé pour les inclusions. Que votre bonne humeur m'inspire.

Sans oublier l'équipe paramédicale qui a su me guider au quotidien durant les difficiles premiers semestres d'internat.

Merci à Clément Lier pour l'aide technique dans l'ombre de ce manuscrit.

Merci à l'équipe médicale et paramédicale d'Oncologie pour avoir aiguisé mon côté « humain » d'une médecine de plus en plus pressée.

Merci à cette famille de cointernes pneumologues que tant de spécialité envient. Je remercie également tous les autres internes croisés durant cette formation d'internat, Dreux me paraît ci lointain.

Merci à Maëlle qui me supporte depuis tant d'années, que notre mariage nous rende toutes les concessions réalisées. Merci à Ulysse.

A mes parents, mes frangins et à Léontine qui m'a régalaé durant la première année tant redoutée. A tous ceux qui ont fait le déplacement pour venir m'écouter.

Aux patients qui m'accordent chaque jour leur confiance.

RESUME

Exacerbation d'asthme et virus: Quelles différences en fonction du climat ?

Introduction : Chez les patients asthmatiques, les infections virales figurent parmi les causes les plus fréquentes des exacerbations qui correspondent à des aggravations rapides des symptômes respiratoires. Les données épidémiologiques concernant les virus dans l'asthme, sont, dans leur grande majorité, issues de cohorte de pays tempérés. Peu de données sont disponibles dans les pays tropicaux malgré une augmentation de la prévalence de l'asthme ces dernières années. Dans l'étude présentée ici, l'épidémiologie virale d'une zone tropicale à forte prévalence d'asthme (Réunion) a été comparée à une zone au climat tempéré (Tours).

Population et méthodes : Cette étude observationnelle bicentrique a inclus, sur l'année 2015, les adultes hospitalisés pour exacerbation d'asthme dans les services de pneumologie des CHU de Saint Pierre à la Réunion et de Tours. Un portage viral était recherché à l'entrée à l'hôpital par PCR (*polymerase chain reaction*) multiplex sur aspiration nasopharyngée.

Résultats : Au total 100 patients ont été inclus dont 62 à Saint Pierre et 38 à Tours. Lors de l'exacerbation d'asthme 82% des patients à Tours et 74% à Saint Pierre étaient porteurs d'au moins un pathogène. Les virus sont retrouvés chez 71% des patients de métropole contre 42% à la Réunion ($p < 0,007$). Le rhinovirus est le plus fréquemment retrouvé, chez 42% des patients avec prélèvements viraux positifs à la Réunion et 30% à Tours. Les exacerbations semblent avoir une saisonnalité à Tours avec un pic en septembre et en hiver comme ceci est décrit dans les études réalisées en climat tempéré. Une telle saisonnalité n'est pas retrouvée sous le climat tropical de la Réunion. On note une tendance du groupe PCR virale positive à une durée moyenne d'hospitalisation et de corticothérapie plus longue que le groupe virus négatif, non confirmé statistiquement.

Conclusions : La proportion de patients avec exacerbations d'asthme et prélèvement viral positif en climat tropical est plus faible qu'en climat tempéré. L'origine de ces exacerbations pourrait être d'une autre nature ou liée à des virus différents, de ceux habituellement recherchés.

Mots clés : exacerbation d'asthme, tropique, climat

ABSTRACT

Exacerbation of asthma and virus: What difference depending on climate?

Introduction: Viral infections in patients with asthma are among the most common causes of exacerbations, which are rapid and worsening respiratory symptoms. Epidemiological data on viruses in asthma are mostly from cohort temperate area. Few data are available in tropical countries despite an increase in the prevalence of asthma in recent years. In the present study the viral epidemiology of a tropical area with a high prevalence of asthma (La Réunion) was compared to an area with a temperate climate (Tours).

Population and Methods: This observational bicentric study included in 2015 adults hospitalized for asthma exacerbations in pneumology services of Saint Pierre University Hospital in La Réunion and Tours. A viral port was searched at the entrance to the hospital by PCR (polymerase chain reaction) multiplex on nasopharyngeal aspiration.

Results: A total of 100 patients were included, of which 62 were in Saint Pierre and 38 in Tours. When asthma exacerbation occurred 82% of patients in Tours and 74% in Saint Pierre were carriers of at least one pathogen. Viruses are found in 71% of mainland France patients against 42% in La Réunion ($p < 0.007$). Rhinovirus is the most frequently found in 42% of patients with positive viral samples in La Réunion and 30% in Tours. Exacerbations seem to have a seasonality in Tours with a peak in September and in winter as disclosed in the studies conducted in temperate climates. Such seasonality is not found in the tropical climate of La Réunion. Viral positive PCR group tend to a longer average hospital stay and corticotherapy than the virus negative group which is not confirmed statistically.

Conclusions: The proportion of patients with asthma exacerbations and viral positive sample is lower in a tropical climate than in a temperate climate. The origin of these exacerbations could be of another nature or linked to different viruses than those usually sought.

Key words: exacerbation of asthma, tropical, climate

LISTE DES ABREVIATIONS:

ACT : *Asthma Control Test*

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

ARN : Acide Ribo-Nucléique

ATS : *American Thoracic Society*

CRP : *C-Reactiv protein*

CV : Capacité Vitale

CVF : Capacité Vitale forcée

DS : Déviation Standard

ECP : *Eosinophilic cationic protein*

ERS : *European Respiratory Society*

IgE : Immunoglobuline E

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

P/A : Paquet-Année

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

RV : Rhinovirus

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

VRS : Virus respiratoire Syncytial

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION	14
POPULATION ET METHODE.....	16
a Population.....	16
b Données cliniques et biologique lors de l'exacerbation.....	16
c Prélèvement viral des voies aériennes supérieures.....	17
d Visite à 3 mois de l'exacerbation.....	18
e Outil Biostatistique.....	18
RESULTATS.....	19
a Caractéristiques des patients.....	19
b Pathogènes retrouvés lors de l'exacerbation.....	20
c Répartition des virus.....	21
d Distribution des virus en fonction des saisons.....	22
e Présence virale et gravité.....	23
DISCUSSION.....	24
CONCLUSION.....	28
BIBLIOGRAPHIE.....	30
ANNEXES.....	33
Annexe 1 : Lettre d'information aux patients.....	33
Annexe 2 : Consentement de participation à l'étude.....	35
Annexe 3 : Score ACT.....	36

TABLES DES ILLUSTRATIONS :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme à Tours et à Saint-Pierre.....	19
Tableau 2 : Distribution des agents pathogènes retrouvés dans les aspirations naso-pharyngées.....	20
Figure 1 : Virologie de l'année 2015 à Tours.....	21
Figure 2 : Virologie de l'année 2015 à St Pierre.....	21
Figure 3 : Répartition des prélèvements mensuels à Tours.....	22
Figure 4 : Répartition des prélèvements mensuels à St Pierre.....	22
Tableau 3: Caractéristiques de la population totale en fonction du statut viral.....	23

1. Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé, l'asthme touche plus de 300 millions de personnes à travers le monde [1]. Il existe d'importante disparité de prévalence entre les pays avec des chiffres très élevées en Australie, en Afrique du sud et au Brésil [2]. Les pays tropicaux ne semblent pas épargnés avec une augmentation de la prévalence de l'asthme ces dernières années dans ces territoires [3]. La prévalence de l'asthme en France se situe à un niveau intermédiaire à l'échelle mondiale mais les départements d'outre mer français, dont la plupart se situe en zone tropicale, font exception avec une prévalence très élevée [4]. La prévalence de l'asthme chez l'adolescent à la Réunion est de 19% contre 12% en France métropolitaine. Aucune explication aujourd'hui ne permet de comprendre cette situation. En plus d'être plus fréquente, la maladie asthmatique y est plus sévère [5]. Des études spécifiques dans ces territoires sont nécessaires afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie.

L'exacerbation d'asthme, représente un événement marquant en terme de qualité de vie, d'accélération du déclin de la fonction respiratoire et de la mortalité [6, 7]. Il n'y a pas de définition consensuelle de l'exacerbation d'asthme mais dans les études, elle se définit comme la majoration des symptômes respiratoires durant plus de 24h ou par le recours à une corticothérapie par voie orale [8]. L'exacerbation sévère correspond quant à elle, à une exacerbation d'asthme nécessitant l'hospitalisation du patient [1]. La prévention des exacerbations est donc un enjeu majeur de santé publique et elle passe, en premier lieu, par l'identification des facteurs déclenchants.

Nicholson et coll. décrivent que l'exacerbation d'asthme est précédée dans 71% des cas d'une infection virale des voies aériennes supérieures [9]. La répartition virale diffère en fonction des saisons et de la localisation géographique. Dans les travaux réalisés par Johnston et coll., deux pics d'exacerbation d'asthme ont été identifiés chez l'adulte, un pic retrouvé plutôt chez les sujets de moins de 35 ans vers septembre et un pic en décembre pour les sujets de plus de

35 ans [10]. Le pic de septembre ou « *fall epidemic* » est corrélé avec les infections à rhinovirus chez l'enfant mais peu de données sont disponibles chez l'adulte [11]. Le pic de décembre appelé « *Christmas epidemic* » pourrait avoir un lien avec le *myxovirus influenzae* (grippe saisonnière) car l'épidémie virale précède le pic d'exacerbation d'asthme hivernal [12]. Cependant aucun lien de causalité significatif n'a pu être établi [12, 13]. Les données concernant le lien entre les infections virales et les exacerbations d'asthme ont été obtenues, pour leurs grandes majorités, dans les pays tempérés.

Peu d'informations sont disponibles chez l'adulte en milieu tropical. C'est donc l'analyse de la population pédiatrique qui apporte des données épidémiologiques dans cette région. La distribution virale lors d'exacerbation d'asthme dans les régions tropicales y est plus hétérogène avec cependant une prépondérance du virus respiratoire syncytial (VRS) et du rhinovirus (RV) chez l'enfant [14, 15, 16]. Le rhinovirus est retrouvé de manière plus fréquente au cours de la saison humide qui s'étend de juin à novembre [14, 17]. Une analyse plus précise de l'implication des virus dans les exacerbations d'asthme dans les pays tropicaux est nécessaire pour entrevoir des mesures de santé publique.

L'objectif de notre travail était de comparer la proportion de patients vivant en zone tropicale (la Réunion) et en zone tempérée (Tours) avec un prélèvement viral des voies aériennes supérieures positifs au cours d'une exacerbation sévère d'asthme. L'épidémiologie des virus et les caractéristiques des patients ayant un prélèvement viral positif au sein de ces deux zones ont également été étudiées.

2. Population et Méthode

a. Population

Cette étude descriptive bicentrique a été réalisée dans le service de pneumologie du centre hospitalier régional universitaire de Tours et dans le service de pneumologie du centre universitaire de la Réunion du 1er janvier au 31 décembre 2015.

Les patients hospitalisés dans ces deux hôpitaux pour exacerbation sévère d'asthme ont été inclus. Le diagnostic d'asthme était fait selon les recommandations du *Global Initiative for Asthma* avant l'hospitalisation [18, 19]. En l'absence de critères consensuels précis, nous avons défini l'exacerbation comme la majoration des symptômes respiratoires durant plus de 24h ou par le recours à une corticothérapie par voie orale. Chaque patient recevait une lettre d'information (annexe 1) et donnait un consentement libre et éclairé pour participer à l'étude (annexe 2). Les critères de non inclusion étaient : une bronchopneumopathie chronique obstructive connue, un tabagisme supérieur à 10 paquets/année, une grossesse, une immunodépression connue en dehors de la corticothérapie orale au long cours. Au terme de l'inclusion, un auto-questionnaire évaluant le contrôle de leur asthme par le score *Asthma Control Test* (ACT) leur était remis (annexe 3).

b. Données cliniques et biologiques lors de l'exacerbation

Les données démographiques d'âge, de sexe, d'indice de masse corporelle (poids en kg/taille en mètre²), le statut tabagique quantifié en paquet année (P/A), le traitement inhalé prescrit avant l'exacerbation, l'utilisation au long cours de l'omalizumab 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) étaient réalisées. Un examen cytobactériologique et fongique des crachats par examen direct après coloration et culture ont été recensés.

La gravité de l'exacerbation était caractérisée par le débit expiratoire de pointe le plus faible exprimé en L/min et par la durée d'hospitalisation incluant le temps passé aux urgences, en unité de soins continus ou en réanimation et en service de pneumologie. Un asthme contrôlé était défini par un score ACT supérieur à 19 points et une fréquence des exacerbations durant l'année précédente inférieure à 3 [18].

c. Prélèvement viral des voies aériennes supérieures

Le portage viral était dépisté par une aspiration naso-pharyngée réalisée le plus précocement par des infirmier(e)s qualifié(e)s coutumier(e)s de la technique. Les prélèvements étaient envoyés au laboratoire de virologie pour y subir une extraction d'ADN/ARN viral (Qiagen EZ1 Advanced XL) puis l'identification 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. Tous les prélèvements nécessaires à l'étude étaient réalisés dans le cadre de leur parcours de soins.

d. 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 indexé selon l'âge, le sexe, le poids et la taille. L'obstruction des voies aériennes était défini un rapport VEMS/CV post bronchodilatation inférieur à 70%. Les mesures ont été effectuées suivant les recommandations ATS / ERS 2006 [20]. Les valeurs prédites sont celles publiées par l'ERS [21]. Des pricks test aux pneumallergènes courants : *dermatophagoides pteronysinus* et *farinae*, *Blomia tropicalis* (à la Reunion), *alternaria alternata*, phanères de chat et de chien, blattes germaniques, oléacées, bétulacées, herbacées, graminées ont été réalisés

e. Outil biostatistique

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne et écarts types (moyenne \pm SD) et les données qualitatives sont exprimées en fréquence (%). Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables qualitatives à partir d'un tableau de contingence. Les moyennes des variables continues ont été comparées en utilisant le test de Student (paramétrique). La significativité statistique a été définie comme $p < 0,05$.

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

3. Résultats

a. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 1. Au total, 62 et 38 patients ont été inclus à Saint Pierre de la Réunion et à Tours, respectivement. Les données démographiques, biologiques et spirométriques sont présentées dans le Tableau 1. Les deux groupes étaient similaires en dehors du score ACT au moment de l'exacerbation qui était de $18,6 \pm 4,1$ à Tours et $15,7 \pm 5$ à Saint Pierre ($p=0,003$).

	Tours n=38	St Pierre n=62	p
Age (années)	46,1 ± 21,8	47,4 ± 18,7	0,75
Femme	27 (71)	53 (86)	0,12
Tabagisme actif ou ancien	15 (39)	13 (21)	0,06
Score ACT	18,6 ± 4,1	15,7 ± 5	0,003
IMC (kg/m ²)	27,1 ± 6,3	28 ± 7,5	0,52
Eosinophilie sanguine (G/L)	0,33 ± 0,4	0,42 ± 0,6	0,45
IgE totales (KUI)	486 ± 522	723 ± 1278	0,29
Nombre de patients avec exacerbation >2 au cours des 12 derniers mois	7 (18)	19 (31)	0,17
Sensibilisation	24/36 (67)	26/41 (63)	0,81
- Monosensibilisation	7	15	
- Polysensibilisation	17	11	
Utilisation d'un corticoïde inhalé avant l'hospitalisation, en traitement de fond	21 (55)	37 (60)	0,68
VEMS après l'hospitalisation (ml)	2094 ± 702	1962 ± 813	0,21
Pourcentage de la valeur prédite	84 ± 24	77 ± 21	
VEMS/CV après l'hospitalisation (%)	79 ± 9	74 ± 14	0,22

Tableau 1: Caractéristiques des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme à Tours et à Saint-Pierre. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± DS pour les données quantitatives et en valeurs brutes (%) pour les données catégorielles. ACT : *Asthma Control Test*, IMC : indice de masse corporelle, IgE : immunoglobuline E, VEMS : Volume expiré maximal en 1 seconde, CV : capacité vitale.

b. Pathogènes retrouvés lors de l'exacerbation

Au moins un agent pathogène est retrouvé chez 76% des patients à Tours et 47% à St Pierre ($p=0,006$) (Tableau 2). La présence d'au moins un virus dans les aspirations naso-pharyngées est retrouvé chez 53% des patients à Tours et 31% des patients à St Pierre ($p=0,036$). Des bactéries sont retrouvées à Tours et à St-Pierre dans 16% et 5% des prélèvements, respectivement ($p=0,08$). Concernant les champignons, 42% des patients à Tours en sont porteurs alors qu'il n'y en a que 8% à St Pierre ($p=0,0001$).

	Tours n=38	St Pierre n=62	P
Patients porteurs d'au moins un agent pathogène potentiel	29 (76)	29 (47)	0,006
Nombre de patients avec un prélèvement viral positif *	20 (53)	19 (31)	0,036
Rhinovirus	8	11	
Influenza A	5	5	
Entérovirus	5	0	
Métagneumovirus	3	4	
Coronavirus	3	1	
VRS A et B	2	2	
Influenza H1N1	0	2	
Adénovirus	1	0	
Parainfluenza	0	1	
Nombre de patients avec un prélèvement bactérien positif	6 (16)	3 (5)	0,08
Hémophilus influenza	2	3	
Pseudomonas aeruginosa	1	0	
Achromobacter xylosoxidans	1	0	
Klebsiella pneumoniae	1	0	
Staphylococcus Aureus	1	0	
Nombre de patients avec un prélèvement fongique positif	16 (42)	5 (8)	0,0001
Levures	11	1	
Aspergillus fumigatus	2	3	
Aspergillus téri	1	0	
Géotrichum	1	0	
Trichodermas	1	0	
Mycélien	0	1	

Tableau 2: Distribution des agents pathogènes retrouvés dans les aspirations naso-pharyngées. Les données catégorielles sont exprimées en valeurs brutes (%). * : Certains patients sont porteurs de plusieurs virus dans un même prélèvement.

c. Répartition des virus

La répartition des virus diffère selon la géolocalisation (Figures 1 et 2). Le rhinovirus est l'espèce la plus fréquemment retrouvée dans les 2 groupes : soit 42% des prélèvements à St Pierre et 30% à Tours. On trouve de façon équivalente entre les groupes, le virus influenza A dans 19% des cas. Le classement diverge ensuite, l'entérovirus qui représente 19% des aspirations naso-pharyngées à Tours n'est pas retrouvé à St Pierre. Inversement le virus influenza H₁N₁ et le virus parainfluenza identifiés dans 12% et 4% des prélèvements à St Pierre sont absents à Tours.

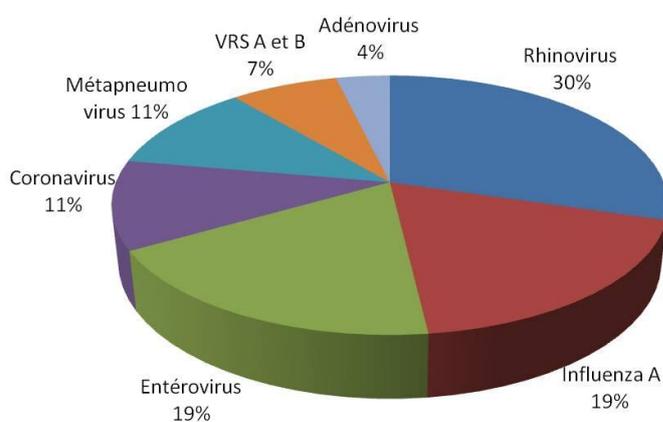


Figure 1 : Virologie de l'année 2015 à Tours

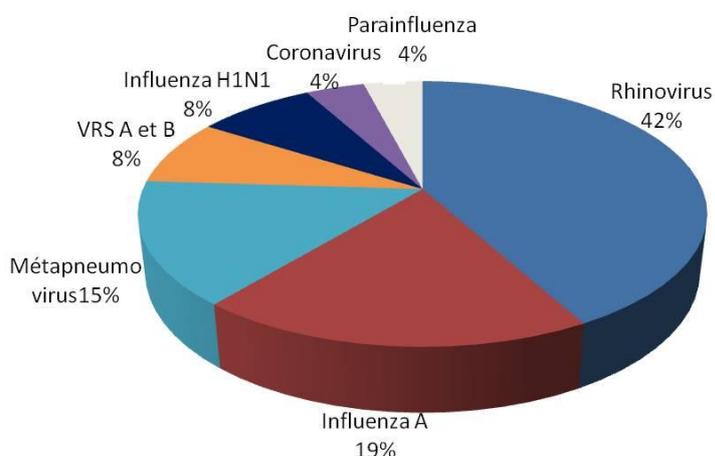


Figure 2 : Virologie de l'année 2015 à St Pierre

d. Distribution des virus en fonction des saisons

La distribution des prélèvements viraux en fonction du temps varie selon le groupe d'étude (Figures 3 et 4). A Tours, un pic important est observé entre décembre et mars avec 16 prélèvements viraux positifs et une augmentation moindre en septembre avec 3 prélèvements viraux positifs sur les 20 aspirations naso-pharyngées annuelles positives. Cette saisonnalité ne semble pas s'appliquer aux 24 prélèvements réalisés à St Pierre de la Réunion qui se répartissent de manière homogène sur l'ensemble de l'année 2015.

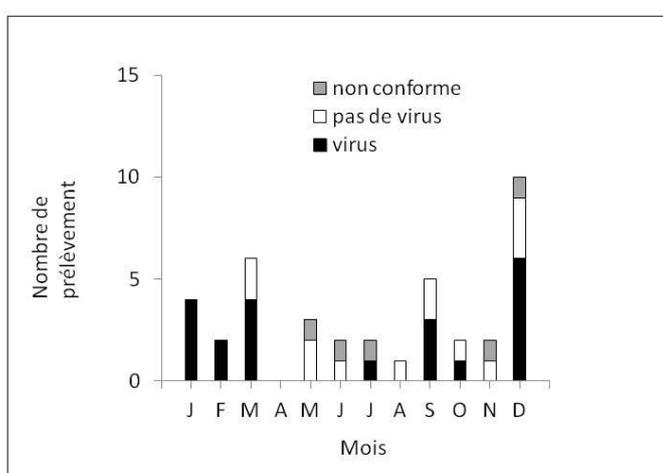
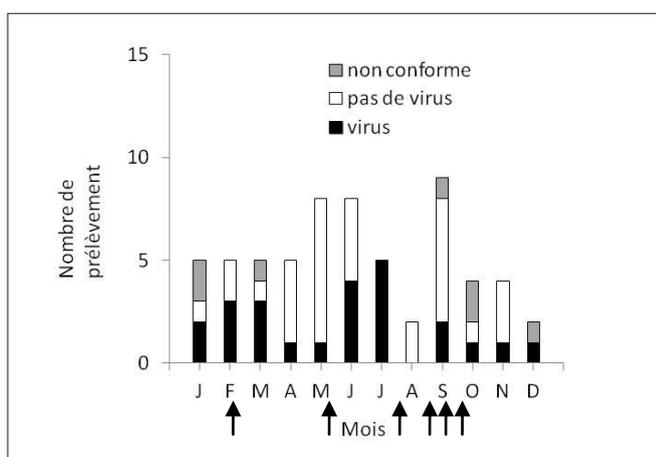


Figure 3 : Répartition des prélèvements mensuels à Tours



: Périodes d'éruption volcanique
 du 4 au 15 février
 du 17 au 31 mai
 du 31 juillet au 2 août
 du 24 août au 31 octobre

Figure 4 : Répartition des prélèvements mensuels à St Pierre

e. Présence virale et gravité.

Les données des 2 localités ont été regroupées afin de comparer les caractéristiques des patients présentant une aspiration naso-pharyngée virale positive à ceux dont elle est négative (Tableau 3). Le score ACT moyen est de 18,5 et 14,2 respectivement pour le groupe aspiration naso-pharyngée virale positive et aspiration négative ($p=0,01$). Il se dégage une tendance pour l'âge avec un âge moyen des patients ayant une aspiration naso-pharyngée positive de 43,3 ans \pm 19,7 et de 51,1 ans \pm 19,1 pour les patients où elle revient négative ($p=0,053$). Le dosage sanguin moyen des polynucléaires éosinophiles s'élève à 0,43 G/L dans le groupe aspiration naso-pharyngée négative et 0,31 G/L dans le groupe avec virus ($p=0,07$). La durée moyenne d'hospitalisation et de la corticothérapie orale ne sont pas statistiquement influencées par les résultats de l'aspiration naso-pharyngée. Il en est de même avec les données biologiques et spirométriques.

	aspirations naso-pharyngées		
	présence virus n=44	absence virus n=52	P
Age (année)	43,3 \pm 19,7	51,1 \pm 19	0,053
Durée d'hospitalisation (jours)	4,3 \pm 2,6	4 \pm 2,1	0,47
Durée de la corticothérapie orale (jours)	7,1 \pm 2,1	6,6 \pm 3,8	0,42
Nombre d'exacerbation par patient dans l'année précédente	0,53	1	1
Score ACT	18,5 \pm 4	14,2 \pm 4,8	0,01
Présence de squeak	14 (32)	18 (34)	0,83
Co-infection bactérienne ou fongique	13 (30)	16 (40)	1
IgE totales (UI/L)	849 \pm 224	758 \pm 80	0,1
Eosinophilie sanguine (G/L)	0,31 \pm 0,4	0,43 \pm 0,3	0,07
CRP (UI/L)	30 \pm 34	27 \pm 49	0,6
VEMS à 3 mois	78% \pm 17	77% \pm 24	0,8

Tableau 3: Caractéristiques de la population totale en fonction du statut viral. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm DS pour les données quantitatives et en valeurs brutes (%) pour les données catégorielles. ACT : *Asthma Control Test*, IgE : immunoglobuline E, CRP : *C reactive protein*, VEMS : Volume expiré maximal en 1 seconde.

4. Discussion

La proportion de patients ayant un prélèvement viral positif est significativement plus élevée à Tours qu'à Saint Pierre de la Réunion. Le rhinovirus et le virus influenza A sont les principaux virus identifiés au sein de ces deux populations, avec une saisonnalité marquée uniquement pour le climat tempéré.

Les données publiées en climat tempéré argumentent l'hypothèse que l'asthme est décompensé particulièrement à la faveur d'un environnement froid et humide propice aux infections virales chez l'adulte [22, 23]. Ceci corrobore la hausse des prélèvements viraux positifs observés durant la saison hivernale entre décembre et mars en zone tempérée dans notre étude. Chez les enfants et les sujets jeunes, un pic d'exacerbation d'asthme est habituellement observé en septembre dans la littérature [11]. Ces données se confirment dans notre étude dans la zone tempérée.

Quelles que soient les conditions climatiques, certains virus sont plus fréquemment retrouvés lors des exacerbations d'asthme. Dans notre étude comme dans la littérature, le rhinovirus peut représenter jusqu'à 50% des prélèvements positifs des aspirations naso-pharyngées de patients en exacerbation d'asthme [24]. Il est considéré, notamment chez les sujets jeunes, comme le virus le plus pourvoyeur d'exacerbation d'asthme. Son implication dans la genèse de l'exacerbation par sa propension à générer une réponse inflammatoire systémique est reconnu [16, 25]. De même, si le virus de la grippe saisonnière Influenza n'a pas prouvé son implication directe dans les exacerbations, son association hivernale et la chronologie épidémique sont fortement suspectes [12, 27]. D'autres virus occupent une place, certes, plus minoritaires dans les exacerbations d'asthme, mais doivent être soulignés. Ainsi tous les patients en exacerbation d'asthme à Tours et ayant un prélèvement positif pour le Méta pneumovirus ont été hospitalisés initialement en unité de surveillance continue ou en réanimation. Dans notre étude, ceci regroupe uniquement un petit nombre de patients mais des données issues de la littérature vont dans ce sens. Dans l'étude de Motoyasu et coll. qui

compare la prise en charge ambulatoire et hospitalière des patients en exacerbation d'asthme, tous les porteurs d'un Métapneumovirus sont hospitalisés du fait de la gravité respiratoire [27]. Enfin Williams et coll. n'objectivent aucun dépistage nasal positif à Métapneumovirus, 3 mois après une exacerbation d'asthme documentée à Métapneumovirus, plaidant en faveur de son rôle déclencheur plus que d'une simple colonisation [28]. Concernant les Entérovirus, l'institut de veille sanitaire (InVS) a établi la période épidémique en métropole entre mai et novembre. Durant cette période nous enregistrons à Tours 4 des 5 prélèvements positifs à Entérovirus. Aucune hausse d'incidence n'est recensée par l'InVS dans le département d'Indre et Loire en 2015. Ce virus apparaît de façon mineure dans la littérature au sein de séries de PCR et principalement chez l'enfant [22, 29].

Les résultats en climat tropical sont d'interprétation plus délicate. L'hiver austral, dont les températures restent élevées, ne se traduit pas par la présence de virus dans la sphère oropharyngé. L'absence de « saisonnalité virale » en climat tropical est également remarquée par Prasetyo et Coll. en Indonésie entre mars 2010 et 2011 [30, 31]. Les données issues de zones tropicales sont moins fournies que celles provenant de zones tempérées. Une des explications avancées quant à l'absence de saisonnalité est la faible amplitude thermique annuelle.

Dans notre étude, la proportion de patients asthmatiques en exacerbation ayant des prélèvements viraux positifs est faible en zone tropicale. Quel est le déclencheur à l'origine de ces exacerbations ?

La présence de virus émergents et non détectés par la technique de PCR reste une possibilité. Le bocavirus, découvert en 2005, est depuis peu connu pour être impliqué dans les exacerbations d'asthme sévères chez l'enfant [32]. En 2014 aux Etats-Unis, une épidémie d'entérovirus (EV D68) ciblant un récepteur épithélial identique à celui du virus grippal influenza, a été responsable de nombreuses exacerbations d'asthme [33]. Avant cette date, l'entérovirus n'était pas connu comme un virus potentiellement à risque. Ceci démontre la

possibilité de virus émergents dans le déclenchement d'exacerbation d'asthme et la nécessité de poursuivre les travaux de recherche dans ce domaine.

En dehors de l'implication même des virus, les phénomènes allergiques pourraient représenter un déclencheur aux exacerbations d'asthme en zone tropicale. La pollinisation per annuelle de la Réunion, est à l'origine de phénomènes allergiques fréquents (22% de la classe d'âge 16-25 ans) mais la part de l'asthme allergique y est inconnue [5]. Les allergènes de l'habitat, dont le principal est l'acarien, sont aussi responsables d'exacerbation d'asthme par le confinement de l'habitat durant la période des pluies. Un taux d'IgE anti-acarien (*Blomia tropicalis et dermatophagoides pteronyssinus*) supérieur à 3,5 kUI/l multiplie par 5 le risque d'exacerbation d'asthme dans une étude incluant 179 enfants en Equateur [15]. Cependant les données de notre étude ne plaident pas pour cette hypothèse car la proportion de patients sensibilisés aux pneumallergènes courants sont identiques en zone tropicale et tempérée. Au-delà des acariens qui sont les principaux protagonistes de l'asthme allergique, les moisissures pourraient également jouer un rôle dans les exacerbations d'asthme dans les zones tropicales. Le climat chaud et humide est propice à leur croissance. Chez l'enfant, un lien entre les moisissures au domicile (dosage des β -D-glucanes) et l'asthme a été décrit. Une étude portoricaine estime que le risque de consulter aux urgences au motif d'asthme est 8 fois supérieur chez les enfants asthmatiques respirant un taux de β -D-glucanes supérieur à 0,3 μ g/mg de poussière que chez les non asthmatiques pour ce même taux d'empoussièrément [34]. Une analyse de l'implication des moisissures dans les exacerbations d'asthme en zone tropicale est nécessaire. Enfin, le milieu naturel qu'offre la Réunion est particulier. L'éruption du Piton de la Fournaise durant 4 mois cumulés sur l'année 2015 a certainement joué un rôle dans le nombre exacerbation. En 2004 lors de l'éruption du mont Asama au Japon, 43% des 236 adultes asthmatiques inclus présentaient une exacerbation d'asthme [35]. Le réveil du volcan de la Soufrière Hill proche de la Guadeloupe, a augmenté significativement le nombre

d'admission pour exacerbation d'asthme passant en moyenne de 2,4 personnes par jour avant, à 5,6 personnes par jour durant la semaine après l'éruption [36].

L'une des particularités du climat tropical est également la fréquence des infestations parasitaire : Ascariidose et toxocarose en premier lieu. Calvert et Coll. en Afrique du sud montrent que la présence d'ascaris majore le risque de bronchospasme à l'effort chez l'enfant [37]. Leur implication dans les exacerbations d'asthme pourrait expliquer la tendance non significative dans notre étude, à l'éosinophilie sanguine et à un taux d'IgE plus élevé dans la population en climat tropical.

Quelle est l'implication de la présence d'un virus sur l'hôte en cas d'exacerbation d'asthme ? Pour tenter de répondre à cette question, les patients avec prélèvements viraux positifs ont été comparés aux patients avec prélèvements viraux négatifs. La durée d'hospitalisation et de corticothérapie orale était similaire entre les 2 groupes. L'unique résultat statistiquement significatif est le score ACT au moment de l'exacerbation. Ceci reflète probablement plus la mauvaise perception des patients dans le groupe absence de virus, que le contrôle de l'asthme à proprement parler. Son implication clinique apparait très modeste. Proche de la significativité dans notre étude, la différence d'âge entre les 2 groupes est difficile à expliquer. Dans la littérature, le groupe de patients positifs pour un virus est tantôt plus âgé, tantôt plus jeune que le groupe de patient négatif [14, 27]. Le taux d'éosinophilie sanguin est plus élevé chez les patients avec prélèvement viral négatif mais la différence n'est pas significative probablement sur un manque de puissance. Certains travaux *in vitro* montrent que c'est la concentration plasmatique en *Eosinophilic cationic protein* (ECP) plus que la concentration sanguine en polynucléaire éosinophile qui est responsable des effets sur l'organisme (cascade de l'inflammation avec nécrose épithéliale puis remodelage du muscle lisse bronchique) [38]. Ainsi Ohrmalm et Coll. trouvent des taux sériques d'ECP plus importants chez les patients asthmatiques avec PCR virale positive par rapport au groupe témoin alors que dans un même temps l'éosinophilie sanguine y est plus faible [39]. Ces

résultats sont confirmés dans 2 études réalisées chez l'enfant où le ratio ECP/éosinophilie sanguine est significativement lié à l'activité de la maladie asthmatique [40, 41].

Notre étude présente plusieurs limites. Elle se déroule sur 1 an ce qui limite le nombre d'inclusion et donc l'extrapolation des résultats à la population asthmatique. La généralisation en climat tropical est d'autant plus difficile que les données publiées sont parcellaires. Malgré un faible nombre de patient inclus, la présence virale est plus importante en zone tempérée qu'en zone tropicale et une étude à plus large échelle et sur un laps de temps plus long est nécessaire. Une autre limite est toute la difficulté de savoir si la positivité des prélèvements relève d'une simple colonisation ou si les virus sont pathogènes. A notre connaissance aucune étude n'a suivi dans le temps la distribution virale d'une population asthmatique appariée sur les facteurs confondants (co-infection bactérienne ou fongique, phénotype allergique, éosinophilie sanguine). Notre étude n'était pas construite pour répondre à une telle question. Turchiarelli et Coll. ont réalisé de façon prospective des PCR virales chez des asthmatiques stables et un groupe contrôle à 0, 6 et 12 semaines du jour d'inclusion. Aucun des 35 patients inclus, n'a présenté de PCR positive à un même virus au cours des 3 prélèvements successifs [42]. Cette observation est en défaveur de l'idée de colonisation virale. De plus, nous savons qu'il existe un lien direct entre la fréquence des infections virales et le nombre de passage aux urgences pour asthme chez l'adulte, renforçant l'idée de pathogénicité virale [22].

5. Conclusion

La Réunion, qui se situe en zone tropicale, présente une forte prévalence de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent. D'une façon générale, nous disposons de peu de données concernant les exacerbations d'asthme en climat tropical alors que les exacerbations constituent un événement péjoratif dans l'histoire de la maladie asthmatique. Notre étude objective un nombre d'exacerbation sévère d'asthme annuel plus important à Saint Pierre de la Réunion qu'à Tours alors que la proportion de prélèvements viraux positifs y est plus faible.

L'explication est probablement multifactorielle, à la fois liée au climat tropical moins rigoureux et au milieu naturel (allergènes per-annuels, éruption volcanique). L'implication des parasites ou de virus émergents méritent d'être mieux étudiées. Il apparait donc essentiel de poursuivre les investigations en climat tropical afin de maîtriser les facteurs environnementaux déstabilisants la maladie asthmatique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dougherty RH, Fahy JV. Acute Exacerbations of Asthma: Epidemiology, Biology and the Exacerbation-Prone Phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009 Feb;39(2):193-202.
- [2] Teresa To, Sanja Stanojevic, Ginette Moores. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey.. *BMC Public Health* 2012, 12:204.
- [3] Pearce N. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007 Sep;62(9):758-66.
- [4] Observatoire Régional de Santé, tableau de bord : l'asthme à la Réunion. Juin 2011.
- [5] F. Paganin, L. Prevost, M. Assing. Asthme à la Réunion, analyse de la sévérité et de la prise en charge thérapeutique. *Rev Mal Respir* 2006; 23:29-36.
- [6] Rennard SI, Farmer SG. Exacerbations and Progression of Disease in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(2):88-92.
- [7] Bai TR, Vonk JM, Postma DS. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007 Sep;30(3):452-6.
- [8] O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 15;164:1392–1397.
- [9] Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993 Oct 16;307(6910):982-6
- [10] Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations: epidemiology. *Thorax* 2006;61:722–8
- [11] Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005 132–138.
- [12] Johnston NW. The similarities and differences of epidemic cycles of chronic obstructive Pulmonary disease and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:591–6
- [13] Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112 (Suppl. 6 A): 4S–12S
- [14] Matthew J, Pinto Pereira L. Distribution and seasonality of rhinovirus and other virus in asthmatic children in Trinidad, West India. *Italian jornal of pediatric*, june 2009, 35:16.
- [15] Ardura-Garcia C, Vaca M, Oviedo G. Risk factors for acute asthma in tropical America: a case–control study in the City of Esmeraldas, Ecuador. *Pediatr Allergy Immunol* 2015: 26: 423–430.
- [16] Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J* 2015;45:774–89.

- [17] Pei-Chi Shek L, Bee-Wah L. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. *Paediatric Respiratory Reviews* (2003) 4, 105-111.
- [18] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43 (2):343–73
- [19] Global Initiative for Asthma Management and Prevention [Internet]. GINA; 2015 p. 148
- [20] Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):744–6.
- [21] Quanjer PH, Tammeling GJ. 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.
- [22] Sebastian I, Johnston SL. The Relationship Between Upper Respiratory Infections and Hospital Admissions for Asthma: A time-trend Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:654-60.
- [23] Larissa May. Adult asthma exacerbations and environmental triggers: a retrospective review of ED visits using an electronic medical record. *American Journal of Emergency Medicine* (2011) 29, 1074–1082
- [24] Wos M, Sanak M. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 15;177(10):1082-9.
- [25] Samuel L. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *Allergy Clin Immunol*, August 2005 Volume 116.
- [26] Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112 (Suppl.6 A):4S–12S.
- [27] Motoyasu Iikura. The Importance of Bacterial and Viral Infections Associated with Adult Asthma Exacerbations in Clinical Practice. *Plos One* April 22, 2015
- [28] Williams JV. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis*. 2005 Oct 1;192(7):1149-53.
- [29] Denlinger LC. Lower airway rhinovirus burden and the seasonal risk of asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1007-14.
- [30] Prasetyo AA. Respiratory Viruses and Torque Teno Virus in Adults with Acute Respiratory Infections. *Intervirology* 2015;58:57-68
- [31] Tang JW. The effect of environmental parameters on the survival of airborne infectious agents. *Journal of the Royal Society Interface* 2009; 6 (Suppl. 6) : S737–S746
- [32] Vallet C. Human Bocavirus: A Cause of Severe Asthma Exacerbation in Children. *The Journal of Pediatrics* Volume 155, Issue 2, August 2009

- [33] Xiang Z. Enterovirus D68 and Human Respiratory Infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016 Aug;37(4):578-85.
- [34] Blatter J. Fungal Exposure, Atopy, and Asthma Exacerbations in Puerto Rican Children. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Jul; 11(6): 925–932
- [35] Shimizu Y. Acute impact of volcanic ash on asthma symptoms and treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007 Apr-Jun;20:9-14.
- [36] Cadelis G. Exacerbations of asthma in Guadeloupe (French West Indies) and volcanic eruption in Montserrat. *Rev Mal Respir.* 2013 Mar;30(3):203-14.
- [37] Calvert J, Burney P. Ascaris, atopy, and exercise-induced bronchoconstriction in rural and urban South African children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan;125(1):100-5
- [38] Bystrom J. Analysing the eosinophil cationic protein-a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 2011 Jan 14;12:10
- [39] Öhrmalm L. Presence of rhinovirus in the respiratory tract of adolescents and young adults with asthma without symptoms of infection. *Respir Med.* 2016 Jun;115:1-6.
- [40] Koh YY. Ratio of serum eosinophil cationic protein/blood eosinophil counts in children with asthma: comparison between acute exacerbation and clinical remission. *Allergy Asthma Proc.* 2003 Jul-Aug;24(4):269-74.
- [41] Kato M. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 152 (1) 2010.
- [42] Turchiarelli V. Repeated virus identification in the airways of patients with mild and severe asthma during prospective follow-up. *Allergy* 2011 ;66:1099–106.

LETTRE D'INFORMATION ENDRAUS

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE EXACERBATION ASTHME

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une recherche biomédicale organisée par le Dr Guillaume BOTTO du service de Pneumologie du CHRU de Tours. Cette recherche est intitulée « Etude épidémiologique des exacerbations d'asthme ».

Avant d'accepter ou de refuser de participer, nous vous remercions de bien vouloir prendre connaissance des informations ci-dessous et de ne pas hésiter à poser toutes les questions qui vous viennent à l'esprit.

Contexte :

Vous êtes hospitalisés pour une exacerbation d'asthme

Objectif de l'étude :

L'objectif principal de cette étude est de mieux décrire les causes d'exacerbation d'asthme.

Déroulement pratique de l'étude :

Lors de votre hospitalisation dans le service de pneumologie, l'investigateur a programmé un écouvillonnage ou aspiration naso-pharyngée, examen indolore, afin de faire des recherches de virus. Une prise de sang est également prévue dans le cadre de votre parcours de soin. Au minimum 24h après, si vous êtes éligibles et acceptez de participer, vous signerez un consentement lors de cette visite d'inclusion et cet examen sera réalisé par l'investigateur. Votre participation à cette étude débutera donc le jour de la signature du consentement et durera le temps de l'hospitalisation.

Risques ou désagréments prévisibles :

Aucun risque ne sera imputé aux examens prévus dans le cadre de cette étude.

Votre participation n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de votre pathologie. Pour pouvoir participer à cette recherche, vous devez néanmoins être affilié ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

Conformément à l'article L.1122 de la loi de santé publique du 09 août 2004 n°2000-806, pour participer à cette étude, votre consentement libre et éclairé vous est demandé. Vous êtes donc libre d'accepter ou de refuser de participer, sans que votre décision n'ait de conséquence sur les soins qui vous seront donnés. Si vous acceptez, vous pourrez à tout moment renoncer à votre participation, sans justification, et sans que cela ne porte préjudice à la suite de votre prise en charge ou à vos relations avec votre médecin. Vous serez prévenu(e) de toute nouvelles information importante disponible en cours d'étude et susceptible d'influer sur votre volonté de participation.

Les données médicales vous concernant resteront strictement confidentielles et ne pourront être consultées que par l'investigateur, ses collaborateurs, des personnes mandatées par le Promoteur et astreintes au secret professionnel et par les personnes mandatés par les autorités sanitaires.

Dans le cadre de cette recherche biomédicale, une analyse des données recueillis sera réalisée. Votre identité restera confidentielle et les données vous concernant seront rendu anonymes en se gardant que les trois premières lettres de votre nom et les deux premières de votre prénom. Un traitement informatique des données nominatives sera effectué en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 « informatique et liberté » du 06 janvier 1978. Conformément aux dispositions de cette loi, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données

couvertes par le secret professionnel susceptible d'être utilisées dans le cadre de cette étude et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L.1111-7 du code de santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Le médecin investigateur de cette étude est à votre disposition pour vous fournir toutes informations complémentaires.

Si vous faites la demande, les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués en fin d'étude par le Dr Guillaume BOTTO, service de pneumologie, CHRU de Tours (02.47.47.37.87).

Le patient

Paraphe :

ATTESTATION DE CONSENTEMENT

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE EXACERBATION ASTHME

Je soussigné(e) (Nom, Prénom)
né(e) le et demeurant à
..... déclare avoir pris
connaissance des informations orales et écrites qui m'ont été données concernant la recherche
biomédicale sur l'étude d'exacerbation d'asthme, organisée par le Service de pneumologie du
CHRU de Tours.

J'ai reçu du médecin investigateur toutes les informations nécessaires concernant
l'objectif de cette recherche, son déroulement ainsi que les conditions de participation, de mes
droits, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles. J'ai pu poser toutes
les questions que je voulais et j'ai reçu les réponses adaptées. De plus j'ai bénéficié d'un
temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement. J'ai également
compris que je pouvais refuser de participer à cette étude sans que cela ne porte préjudice à la
suite de ma prise en charge.

J'accepte donc librement et volontairement de participer à cette recherche biomédicale.

Ce consentement ne décharge pas l'investigateur et le promoteur de leurs
responsabilités à mon égard. Je suis conscient(e) que mes droits ne seront en aucune manière
affectés par la signature de ce consentement. Je pourrais à tout moment retirer mon
consentement, sans justification et sans conséquence pour la qualité des soins qui me seront
donnés ou pour ma relation avec mon médecin.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement
confidentielles et pourraient être consultées si j'en fais la demande. J'ai été informé(e) que ces
données pourront être consultées par l'investigateur, ses collaborateurs, des personnes
mandatées par le promoteur et astreintes au secret professionnel et par les personnes mandatés
par les autorités sanitaires. J'accepte également le traitement informatisé des données en
conformité avec les dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés
et j'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification ainsi que de mon droit
d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles
d'être utilisés dans le cadre de cette étude et d'être traitées.

Pour finir, je certifie être affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Partie à remplir par le patient :

Date :

Signature

Partie à remplir par le médecin investigateur :

Nom et prénom :

Date :

Signature

Annexe 3: Test de contrôle de l'asthme : *asthma control test* (ACT)

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous?

Tout le temps	La plupart du temps	Quelques fois	Rarement	Jamais
1	2	3	4	5

Au cours des 4 dernières semaines, avez vous été essoufflé(e)?

Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais
1	2	3	4	5

Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin?

4 nuits ou plus par semaine	2 ou 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais
1	2	3	4	5

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple, salbutamol, terbutaline)?

3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par semaine ou moins	Jamais
1	2	3	4	5

Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines?

Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé
1	2	3	4	5

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

BOTTO Guillaume

39 pages – 3 tableaux – 4 figures – 3 annexes

Résumé : Exacerbations d'asthme : quelles différences en fonction du climat ?

Introduction : Chez les patients asthmatiques, les infections virales figurent parmi les causes les plus fréquentes des exacerbations qui correspondent à des aggravations rapides des symptômes respiratoires. Les données épidémiologiques concernant les virus dans l'asthme, sont, dans leur grande majorité, issues de cohorte de pays tempérés. Peu de données sont disponibles dans les pays tropicaux malgré une augmentation de la prévalence de l'asthme ces dernières années. Dans l'étude présentée ici, l'épidémiologie virale d'une zone tropicale à forte prévalence d'asthme (Réunion) a été comparée à une zone au climat tempéré (Tours).

Population et méthodes : Cette étude observationnelle bicentrique à inclus, sur l'année 2015, les adultes hospitalisés pour exacerbation d'asthme dans les services de pneumologie des CHU de Saint Pierre à la Réunion et de Tours. Un portage viral était recherché à l'entrée à l'hôpital par PCR (*polymerase chain reaction*) multiplex sur aspiration naso-pharyngée.

Résultats : Au total 100 patients ont été inclus dont 62 à Saint Pierre et 38 à Tours. Lors de l'exacerbation d'asthme 82% des patients à Tours et 74% à Saint Pierre étaient porteurs d'au moins un pathogène. Les virus sont retrouvés chez 71% des patients de métropole contre 42% à la Réunion ($p < 0,007$). Le rhinovirus est le plus fréquemment retrouvé, chez 42% des patients avec prélèvements viraux positifs à la Réunion et 30% à Tours. Les exacerbations semblent avoir une saisonnalité à Tours avec un pic en septembre et en hiver comme ceci est décrit dans les études réalisées en climat tempéré. Une telle saisonnalité n'est pas retrouvée sous le climat tropical de la Réunion. On note une tendance du groupe PCR virale positive à une durée moyenne d'hospitalisation et de corticothérapie plus longue que le groupe virus négatif, non confirmé statistiquement.

Conclusions : La proportion de patients avec exacerbations d'asthme et prélèvement viral positif en climat tropical est plus faible qu'en climat tempéré. L'origine de ces exacerbations pourrait être d'une autre nature ou liée à des virus différents, de ceux habituellement recherchés.

Mots clés : exacerbation d'asthme, tropique, climat

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, PU-PH, Chef de service de Pneumologie, CHU de Tours.

Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain GOUDEAU, PU-PH, Chef de service de Virologie, CHU de Tours.

Monsieur le Professeur Stephan EHRMANN, PU-PH, service de réanimation médicale, CHU de Tours.

Monsieur le Docteur Bertrand LEMAIRE, PH, Chef de service de Pneumologie, CHR d'Orléans.

Monsieur le Docteur Thomas FLAMENT, CCA, service de Pneumologie, CHU de Tours.

Date de la soutenance : 30 septembre 2016