

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**



**Université Mouloud MAMMERRI de Tizi-Ouzou**  
**Faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques**

**Département de Biochimie-Microbiologie**

## **Mémoire de fin de cycle**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Biotechnologies**

**Spécialité : Biotechnologie Microbienne**

**Rôle de bactéries pathogènes dans la maladie de l'asthme : étude méta-analytique**

**- Rédigé et présenté par:**

**M. BOUBRIT Ibrahim**

**- Dirigé et encadré par:**

**M. BOUAZZA Belaid, Ph.D., M.C.A.**

**+ Devant les membres du jury:**

**- Président : M. Ouelhadj A., Prof.**

**- Examinatrice : Mme. Abdoune S., M.A.A.**

**- Examineur : M. Ramdani I., Doctorant.**

# Remerciements

*En guise de reconnaissance, je tiens à témoigner mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de mon mémoire de fin de cycle et à l'élaboration de ce modeste travail.*

*Je tiens à remercier également les membres de jury d'avoir bien voulu examiner ce travail.*

*Mes sincères gratitude et remerciements à mon directeur de mémoire, Monsieur BOUAZZA. B, pour le temps qu'il a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche, pour la qualité de son enseignement, ses précieux conseils et son intérêt incontestable qu'il porte à tous les étudiants.*

*Je tiens à remercier également, Monsieur RAMDANI. I, pour ses conseils pleins de sens et pour le suivi et l'intérêt qu'il portait à mes travaux.*

*Enfin, je n'oserais oublier de remercier tout le corps professoral de la faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques, particulièrement du département de Biochimie-Microbiologie, pour le travail énorme qu'il effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études et pour leurs aptitudes à nous transmettre l'information.*

**Boubrit I.**

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail:*

*À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*À ma chère sœur Imane, pour ses encouragements permanents, et son soutien moral,*

*À mon cher frère Mohammed, pour son appui et ses encouragements,*

*À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

**Boubrit I.**

## Liste des abréviations

<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>CEP</b>	Collège des Enseignants de Pneumologie
<b>CTO</b>	Centre de Transplantions d'Organes
<b>GINA</b>	Global Initiative for Asthma
<b>AM</b>	Assurance Maladie
<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>APE</b>	Asthme Post-Exercice
<b>AFPA</b>	Association Française pour la Prévention des Allergies
<b>FDS</b>	Fondation Du Souffle
<b>DEP</b>	Débit Expiratoire de Pointe
<b>SPLF</b>	Société de Pneumologie de Langue Française
<b>AEBA</b>	Exacerbation Aiguë de l'Asthme Bronchique
<b>DDB</b>	Dilatation Des Bronches
<b>TVO</b>	Trouble Ventilatoire obstructif
<b>VEMS</b>	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
<b>CVF</b>	Capacité Vitale Forcée
<b>ANCA</b>	Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles
<b>PNS</b>	Polypose Nasosinusienne
<b>LDA</b>	Les $\beta$ 2 De Longue Durée d'Action
<b>CSI</b>	Monothérapie par Corticostéroïde Inhalé
<b>PRISMA</b>	Éléments de rapport préférés pour les examens systématiques et les méta-analyses.
<b>NOS</b>	Échelle Newcastle-Ottawa
<b>BP+</b>	Présence de bactéries pathogènes chez les patients
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance
<b>OR</b>	Rapport de Cotes
<b>REM</b>	Random Effects Model (modèle à effets aléatoires)
<b>FEM</b>	Fixed Effects Model (modèle à effets fixes)
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>ND</b>	Non Déterminé

## Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
<b>I</b>	Les différents stades de l'asthme	<b>11</b>
<b>II</b>	Facteurs déclenchent et/ou aggravant l'asthme (exacerbation d'asthme)	<b>33</b>
<b>III</b>	Comparaison de la prévalence de bactéries pathogènes représentées par 6 espèces bactériennes (6 études) entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés (G1) et un groupe de patients asthmatiques stables (G2)	<b>49</b>
<b>IV</b>	Identification et comparaison de la prévalence de <i>Mycoplasma pneumoniae</i> entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés et un groupe de patients asthmatiques stables	<b>53</b>
<b>V</b>	Identification et comparaison de la prévalence de <i>Chlamydia pneumoniae</i> entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés et un groupe de patients asthmatiques stables	<b>57</b>
<b>VI</b>	Identification et prévalence de <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez un groupe de patients asthmatiques exacerbés et chez un groupe de patients asthmatiques stables	<b>61</b>
<b>VII</b>	Identification et prévalence de <i>Moraxella catarrhalis</i> chez les patients asthmatiques exacerbés	<b>64</b>
<b>VIII</b>	Identification et prévalence de <i>Haemophilus influenzae</i> chez les patients asthmatiques exacerbés	<b>67</b>
<b>IX</b>	Identification et prévalence de <i>Staphylococcus aureus</i> chez les patients asthmatiques exacerbés	<b>68</b>
<b>X</b>	Identification et comparaison de la prévalence de <i>Bordetella pertussis</i> entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés et un groupe de patients asthmatiques stables	<b>69</b>
<b>XI</b>	Identification et prévalence de <i>Streptococcus pyogenes</i> chez les patients asthmatiques exacerbés	<b>72</b>
<b>XII</b>	Identification et prévalence de <i>Klebsiella pneumoniae</i> chez les patients asthmatiques exacerbés et chez les patients asthmatiques stables	<b>73</b>
<b>XIII</b>	Identification et prévalence de <i>Legionella pneumophila</i> chez les patients asthmatiques exacerbés et chez les patients asthmatiques stables	<b>74</b>
<b>XIV</b>	Prévalence de cinq espèces bactériennes pathogènes identifiées chacune par une seule étude chez les patients asthmatiques exacerbés et pour certaines espèces même chez les patients asthmatiques stables	<b>77</b>
<b>XV</b>	Prévalence globale de toutes les espèces bactériennes pathogènes identifiées chez les patients asthmatiques exacerbés	<b>78</b>

## Liste des figures

Figure	Titre	Page
<b>01</b>	Bronche enflammée dans la maladie de l'asthme	<b>3</b>
<b>02</b>	Structure globale du système respiratoire montrant les principaux organes respiratoires (poumons, trachée, diaphragme, etc.)	<b>6</b>
<b>03</b>	Comparaison entre une bronche saine (A) et une bronche enflammée (B)	<b>7</b>
<b>04</b>	Prévalence de l'asthme à travers le monde (d'après GINA, 2011)	<b>8</b>
<b>05</b>	Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte	<b>14</b>
<b>06</b>	Différents mécanismes qui contribuent au déclenchement de la photogénie du remodelage bronchique	<b>15</b>
<b>07</b>	Mécanisme physiopathologique en présence d'une agression (ex. allergènes) aboutissant au remodelage bronchique	<b>16</b>
<b>08</b>	Mécanisme physiopathologique en présence d'une agression (ex. allergènes) aboutissant à une broncho-constriction	<b>17</b>
<b>09</b>	Image d'une bronche asthmatique enflammée avec constriction (muscles bronchiques contractés)	<b>18</b>
<b>10</b>	Étiologie des exacerbations de l'asthme. L'infection virale est la responsable prépondérante des exacerbations de l'asthme	<b>20</b>
<b>11</b>	Schéma général montrant le lien entre les bactéries pathogènes, l'infection et la survenue d'exacerbation d'asthme	<b>21</b>
<b>12</b>	Suivi du débit expiratoire de pointe (DEP) aide au diagnostic d'asthme s'il met en évidence une variabilité importante	<b>23</b>
<b>13</b>	Débitmètre de pointe utilisant l'échelle EU	<b>24</b>
<b>14</b>	Image montrant les étapes du prick-test réalisé sur le bras d'un patient asthmatique pour tester sa sensibilité aux allergènes utilisés	<b>34</b>
<b>15</b>	Fibroscope bronchique (PENTAX médical)	<b>35</b>
<b>16</b>	Comparaison de la prévalence de bactéries pathogènes entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés et un autre de patients asthmatiques stables (non exacerbés)	<b>47</b>

<b>17</b>	Organigramme PRISMA de la stratégie de recherche documentaire et de sélection des études	<b>48</b>
<b>18</b>	Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets aléatoires (REM) concernant la différence de prévalence des infections respiratoires due aux bactéries pathogènes entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance (IC) de 95%	<b>50</b>
<b>19</b>	Histogramme comparant la fréquence de 6 espèces bactériennes pathogènes entre un groupe d'asthmatiques exacerbés (G1) et groupe d'asthmatiques stables (G2)	<b>51</b>
<b>20</b>	Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) d'origine bactérienne entre un groupe d'asthmatiques exacerbés et un groupe d'asthmatiques stables	<b>52</b>
<b>21</b>	Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets aléatoires (Random effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à <i>Mycoplasma pneumoniae</i> entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance (IC) de 95%	<b>55</b>
<b>22</b>	Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<b>56</b>
<b>23</b>	Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets fixes (Fixed effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à <i>Chlamydia pneumoniae</i> entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance (IC) de 95%	<b>59</b>
<b>24</b>	Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<b>60</b>
<b>25</b>	Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets fixes (Fixed effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à <i>Streptococcus pneumoniae</i> entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance (IC) de 95%	<b>62</b>
<b>26</b>	Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<b>63</b>
<b>27</b>	Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets aléatoires (Random effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à <i>Moraxella catarrhalis</i> entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance (IC) de 95%	<b>65</b>
<b>28</b>	Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à <i>Moraxella catarrhalis</i>	<b>66</b>
<b>29</b>	Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets fixes (Fixed effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à <i>Bordetella pertussis</i>	<b>70</b>
<b>30</b>	Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à <i>Bordetella pertussis</i>	<b>71</b>

<b>31</b>	Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets fixes (Fixed effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à <i>Legionella pneumophila</i> entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance (IC) de 95%	<b>75</b>
<b>32</b>	Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à <i>Legionella pneumophila</i>	<b>76</b>
<b>33</b>	Classement décroissant des espèces bactériennes identifiées chez les asthmatiques exacerbés en fonction du nombre d'études	<b>79</b>

## Glossaire

<b>Sibilants</b>	C'est des sibilances respiratoires qui correspondent à un sifflement expiratoire et qui témoignent la présence d'une obstruction bronchique
<b>L'hématose</b>	Mécanisme de ré-oxygénation du sang au niveau des poumons (transformation d'un sang riche en CO <sub>2</sub> et pauvre en O <sub>2</sub> , en un sang riche en O <sub>2</sub> et pauvre en CO <sub>2</sub> au niveau des poumons)
<b>Atopie</b>	C'est une hypersensibilité à l'environnement qui prédispose aux maladies allergiques et favorisant l'expression de l'asthme.
<b>Hypertrophie cellulaire</b>	C'est une augmentation excessive et réversible du volume des cellules (contraire d'atrophie ou d'hypotrophie cellulaire).
<b>Ténascine</b>	C'est une molécule de nature protéique, faisant partie de la composition de la matrice extracellulaire
<b>L'enzyme COX-1</b>	Fait partie de la famille des cyclooxygénases (COX), permettant la synthèse des médiateurs chimiques de la réaction inflammatoire comme la prostaglandine H <sub>2</sub> à partir de l'acide arachidonique (substrat)
<b>Inobservance thérapeutique</b>	C'est l'inadéquation entre le médicament ou le traitement prescrit et le comportement du patient
<b>La cortisone (hormone glucocorticoïde)</b>	C'est un anti-inflammatoire puissant utilisé en cas d'asthme, permettant la réduction de la réaction inflammatoire au niveau des bronches, contribuant ainsi à améliorer le passage de l'air
<b>Exacerbation</b>	C'est la période où les symptômes sont les plus aigus dans le cas d'une maladie donnée (asthme par exemple) <b>Synonymes :</b> paroxysme, aggravation, exaspération, crise inhabituelle, crise prolongée, exagération...des symptômes
<b>Clairance mucoiliaire bronchique</b>	C'est un processus physico-chimique qui vise à véhiculer et éliminer le mucus bronchique

# RÉSUMÉ

## Contexte :

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle, dont l'évolution est accentuée par la survenance des exacerbations qui peuvent avoir de multiples origines : pneumallergènes, tabagisme, pollution, produits chimiques toxiques, médicaments et infections respiratoires (virales). Des découvertes récentes suggèrent que certaines bactéries pathogènes sont associées de manière causale aux exacerbations de l'asthme.

## Objectif :

Compte tenu du fait que certaines bactéries pathogènes sont causalement associées à des exacerbations d'asthme, nous avons examiné l'impact de ces bactéries dans ces paroxysmes de la maladie. Le premier objectif de cette étude était de déterminer s'il existe une association statistiquement significative entre les infections respiratoires d'origine bactérienne et la survenance des exacerbations de l'asthme. Afin d'évaluer cette relation, nous avons comparé la prévalence de l'infection bactérienne entre un groupe d'asthmatiques exacerbés et un groupe d'asthmatiques stables. Le deuxième objectif était d'identifier et de classer toutes les espèces bactériennes impliquées et d'élucider leur rôle dans la physiopathologie de ces paroxysmes.

## Méthodes :

Cinq bases de données électroniques ont été utilisées pour effectuer la recherche documentaire : PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar, SpringerLink et Scopus, en se basant sur des combinaisons de mots-clés: «asthme aigu », «exacerbation », « infections bactériennes », « asthmatiques exacerbés », « rôle pathogène » et « facteurs infectieux déclencheurs », avec des opérateurs booléens « ou », « et ».

## Résultats :

Sur un total de 5918 articles, 54 ont été choisis pour éligibilité préliminaire. Parmi ceux-ci, 24 études répondaient aux critères d'inclusion et jugées admissibles.

Les résultats suggèrent que les patients souffrant d'un asthme exacerbé avaient des prévalences d'infections bactériennes 4,9 fois plus élevées que celles des patients asthmatiques stables (OR, 4,94 ; IC à 95 %, 1,38-17,70). L'association, par conséquent, entre le fait d'avoir une infection respiratoire et la survenance des exacerbations est statistiquement significative ( $p$ -valeur = 0,01  $\Rightarrow p < 0,05$ ; OR = 4,94  $\Rightarrow$  OR  $\neq$  1). De plus, quinze espèces bactériennes impliquées dans ces exacerbations sont identifiées, avec une prédominance de dix pathogènes notamment *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Streptococcus pyogenes*.

## Conclusion :

Les résultats de cette méta-analyse démontrent que les infections bactériennes des voies respiratoires constituent un facteur de risque majeur pour les exacerbations dans la maladie de l'asthme. D'autres études sont également nécessaires pour mieux comprendre le rôle de bactéries pathogènes dans ces exacerbations et pour identifier d'autres espèces qui pourraient être impliquées dans leur survenue.

**Mots-clés :** méta-analyse, asthme, exacerbation, bactéries pathogènes, infection bactérienne, prévalence.

## ABSTRACT

### **Context.**

Asthma is a chronic inflammatory and multifactorial disease. Its progression is accentuated by the occurrence of exacerbations that can have multiple origins including: pneumallergenes, smoking, pollution, toxic chemicals, drugs and viral respiratory infections. Recent findings suggest that some pathogenic bacteria are causally associated with asthma exacerbations.

### **Objective.**

In this study, we examined the impact of pathogenic bacteria on the disease paroxysms. The first objective of this study was to determine whether there is a statistically significant association between bacterial respiratory infections and the occurrence of asthma exacerbations. To assess this relationship, we compared the prevalence of bacterial infection between exacerbated and stable asthmatics. The second objective was to identify and classify all the bacterial species involved and to elucidate their role in the physiopathology of these paroxysms.

### **Methods.**

Five electronic databases including PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar, SpringerLink, and Scopus were searched for studies investigating asthma exacerbations associated bacterial respiratory infections. The search was based on keyword combinations: "acute asthma", "exacerbation", "bacterial infections", "exacerbated asthmatics", "pathogenic role" and "triggering infectious factors", with Boolean operators "or" and "and."

### **Results.**

Of 5918 found articles, 54 were selected for preliminary eligibility. Of these, 24 studies met the inclusion criteria and were included in the analysis.

The results suggest that patients with exacerbated asthma had 4.9 times higher prevalence of bacterial infections than stable asthma patients (OR, 4.94; 95% CI, 1.38-17.70). The association, therefore, between having a respiratory infection and the occurrence of exacerbations was statistically significant ( $p = 0.01 \Rightarrow p < 0.05$ ; OR = 4.94  $\Rightarrow$  OR  $\neq$  1). In addition, fifteen bacterial species involved in these exacerbations were identified, with a predominance of ten pathogens including *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Streptococcus pyogenes*.

### **Conclusion.**

Bacterial airway infections are a major risk factor for asthma exacerbations. Further studies are needed to better understand the role of pathogenic bacteria in these exacerbations and to identify other species that may be involved in their occurrence.

**Keywords:** meta-analysis, asthma, exacerbation, pathogenic bacteria, bacterial infection, prevalence.

# SOMMAIRE

Page de couverture	
Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Glossaire	
Résumé en Français et en Anglais + mots-clés	

## **Tables des matières :**

<b>Introduction générale.....</b>	<b>01</b>
-----------------------------------	-----------

## **(SECTION A)**

### **Pré-requis et notions préliminaires sur : l'asthme, les exacerbations et la prise en charge des patients asthmatiques**

#### **Chapitre I : Asthme : généralités, physiopathologie et prise en charge**

<b>I. Partie 1 : Généralités sur l'asthme.....</b>	<b>06</b>
<b>I. 1.1. Comment peut-on définir l'appareil respiratoire ?.....</b>	<b>06</b>
<b>I. 1.2. Qu'est-ce que l'asthme ?.....</b>	<b>07</b>
<b>I. 1.2.1. Différence entre une bronche normale (saine) et une bronche asthmatique.....</b>	<b>07</b>
<b>I. 1.3. Données épidémiologiques de la maladie.....</b>	<b>08</b>
<b>I. 1.4. Facteurs influençant le développement et l'expression de l'asthme.....</b>	<b>09</b>
<b>I. 1.4.1. Facteurs prédisposant (Facteurs liés à l'hôte : Génétiques).....</b>	<b>09</b>

I.	1.4.2. Facteurs déclencheurs (Facteurs environnementaux : Allergènes).....	09
I.	1.5. Principaux symptômes de l'asthme (en dehors de l'exacerbation).....	10
I.	1.6. Classification de l'asthme en fonction de la sévérité.....	11
I.	1.7. Qu'est ce qu'une crise d'asthme ?.....	11
I.	1.8. Qu'est ce qu'un asthme aigu ?.....	12
I.	<b>Partie 2 : Mécanismes impliqués et physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme.....</b>	<b>13</b>
I.	2.1. Mécanismes et effecteurs de la réponse inflammatoire.....	13
I.	2.2. Remodelage bronchique (modification structurelle des voies aériennes).....	15
I.	2.3. Hyperréactivité bronchique (HRB) et broncho-constriction (bronchospasme).....	17
I.	2.4. L'obstruction bronchique.....	18
I.	<b>Partie 3 : Démarche diagnostique, thérapeutique et prophylactique de l'asthme et de ses exacerbations.....</b>	<b>19</b>
I.	3.1. Diagnostic et suivi.....	19
I.	3.2. Prise en charge thérapeutique de l'asthme.....	25
I.	3.3. Traitement de crises d'asthme et d'exacerbations.....	27
I.	3.4. Prophylaxie.....	28

## **Chapitre II : Exacerbation de l'asthme et infections respiratoires**

II.	<b>Partie 1 : Exacerbation d'asthme.....</b>	<b>31</b>
II.	1.1. Qu'est ce qu'une exacerbation d'asthme ?.....	31
II.	1.2. Symptômes cliniques d'un asthme exacerbé.....	31
II.	<b>Partie 2 : Facteurs en cause de la survenue d'exacerbation d'asthme.....</b>	<b>32</b>
II.	2.1. Facteurs impliqués dans la survenue de l'exacerbation asthmatique.....	33
II.	2.2. Les principales causes d'une exacerbation d'asthme.....	34
II.	2.3. Interaction virus-bactéries.....	35

**II. Partie 3 : Infections bactériennes des voies respiratoires.....35**

**II. 3.1. Schéma général et simplifié de la relation de bactéries pathogènes et d'infections bactériennes des voies respiratoires avec l'exacerbation de l'asthme.....35**

**(SECTION B)**

**Investigation sur les bactéries pathogènes à l'origine des exacerbations dans la maladie de l'asthme : étude méta-analytique**

**Introduction, contexte et objectifs.....40**

**Chapitre I : Méthodes.....42**

**I. 1. Outils informatiques et méthodes.....42**

**I. 2. Stratégie de recherche documentaire.....42**

**I. 3. Critères d'inclusion et d'exclusion (sélection des études).....42**

**I. 4. Extraction des données.....44**

**I. 5. Évaluation de la qualité méthodologique et des risques de biais.....44**

**I. 6. Synthèse des données et analyse statistique.....45**

**Chapitre II : Résultats.....47**

**II. 1. Caractéristiques de l'étude.....47**

**II. 1.1. Organigramme PRISMA de stratégie de recherche et sélection des études.....48**

**II. 1.2. Principales caractéristiques des études exploitées pour investiguer l'association entre les bactéries pathogènes et la survenue des exacerbations de l'asthme.....49**

**II. 2. Analyse statistique de l'effet infectieux bactérien dans la survenue de l'exacerbation chez les asthmatiques au moyen d'un graphique en forêt (Forest Plot).....50**

**II. 3. Histogramme de fréquence de six espèces bactériennes pathogènes chez un groupe d'asthmatiques exacerbés et groupe d'asthmatiques stables.....51**

**II. 4. Analyse statistique et résultats d'identification bactériologique de chaque espèce bactérienne pathogène chez les asthmatiques exacerbés et stables.....53**

**II. 5. Résultats globaux d'identification bactériologique des espèces bactériennes pathogènes chez les asthmatiques éprouvant des exacerbations de l'asthme.....78**

<b>Chapitre III : Discussion.....</b>	<b>81</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>88</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>90</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>93</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>113</b>

# **Introduction générale**

## Introduction générale

Suivant les appréciations de l'organisation mondiale de la santé, il y a présentement près de 300 millions d'asthmatiques sur terre dont la fréquence et la gravité varient d'une personne à l'autre, c'est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant. Comparé à d'autres pathologies chroniques (cardiovasculaires, cancers), l'asthme à un taux de létalité relativement faible, pourtant 461 000 personnes sont mortes de l'asthme en 2019, dont plus de 80% sont enregistrés dans les pays à revenu modique ou intermédiaire (OMS, 2021).

L'asthme est une pathologie courante, multifactorielle et potentiellement grave qui représente un lourd fardeau pour les malades et leurs familles et limite quotidiennement l'activité de l'asthmatique durant toute sa vie (OMS, 2021). L'asthme résulte de l'interaction entre les gènes de l'individu et son environnement (CEP, 2015), caractérisé par une inflammation chronique des voies aériennes, aboutissant à une obstruction bronchique réversible et de multiples symptômes respiratoires, tels que la dyspnée, la respiration sifflante, la toux, la sensation d'oppression thoracique et une diminution de la fonction respiratoire (Justet et Taillé, 2016).

L'étiologie de l'asthme n'est pas complètement claire. Les facteurs de risque pour éveiller la maladie de l'asthme comptent l'inhalation de substances de déclenchement, comme les allergènes, la fumée du tabac, les produits chimiques irritants...etc. L'asthme reste à ce jour une pathologie incurable, mais une bonne prise en charge permet de contrôler et de stopper le trouble et de donner au souffrant une bonne qualité de vie (OMS, 2021) et peut désormais bénéficier du progrès thérapeutique considérable du fait de traitements symptomatiques efficaces et bien tolérés. Les bronchodilatateurs à courte durée d'action sont utilisés comme traitement de secours (CEP, 2015).

L'asthme est une affection dont la progression est accentuée par la survenue d'exacerbations vraisemblablement fatales et la détérioration de la fonction respiratoire qui est le plus souvent réversible mais peut évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique obstructive (CEP, 2015).

On parle d'exacerbations, quand les symptômes s'aggravent sur une période dépassant 48 heures, ce qui les caractérise donc des crises (Bourdin et Chanez, 2013). Les exacerbations d'asthme sont saisonnières et l'infection virale est la cause la plus répandue (rhinovirus et virus respiratoire syncytial, virus influenza) (Bébéar et *al.*, 2014; Cavaillès et *al.*, 2008), au moins 80 % des exacerbations d'asthme sont d'origine virale selon Bourdin et Chanez (2013).

## Introduction générale

Les autres facteurs étiologiques impliqués dans leur survenue sont les expositions massives en pneumallergènes, tabagisme, pollution environnementale, toxiques professionnels, etc.). Certaines bactéries pathogènes peuvent aussi en être la cause de la survenue d'exacerbations d'asthme à la suite d'une infection des voies aériennes, mais d'après l'ensemble des études disponibles révèle que leur implication est rare (Aubier et *al.*, 2003). Les asthmatiques présentent une susceptibilité accrue aux infections à pneumocoque mais également à *Chlamydia pneumoniae* & *Mycoplasma pneumoniae*, particulièrement chez ceux ayant un asthme sévère ou mal contrôlé (Talbot et *al.*, 2005 ; Wark et *al.*, 2005). En effet, ces trois germes sont fréquemment retrouvés dans les voies aériennes (nez et bronches) des asthmatiques (Montani et *al.*, 2010). Les liens entre bactéries pathogènes et asthme restent à préciser, non seulement pour éclairer leur rôle dans le déclenchement des exacerbations, mais aussi et surtout dans la genèse de l'asthme et sa sévérité (De Blic et *al.*, 2017).

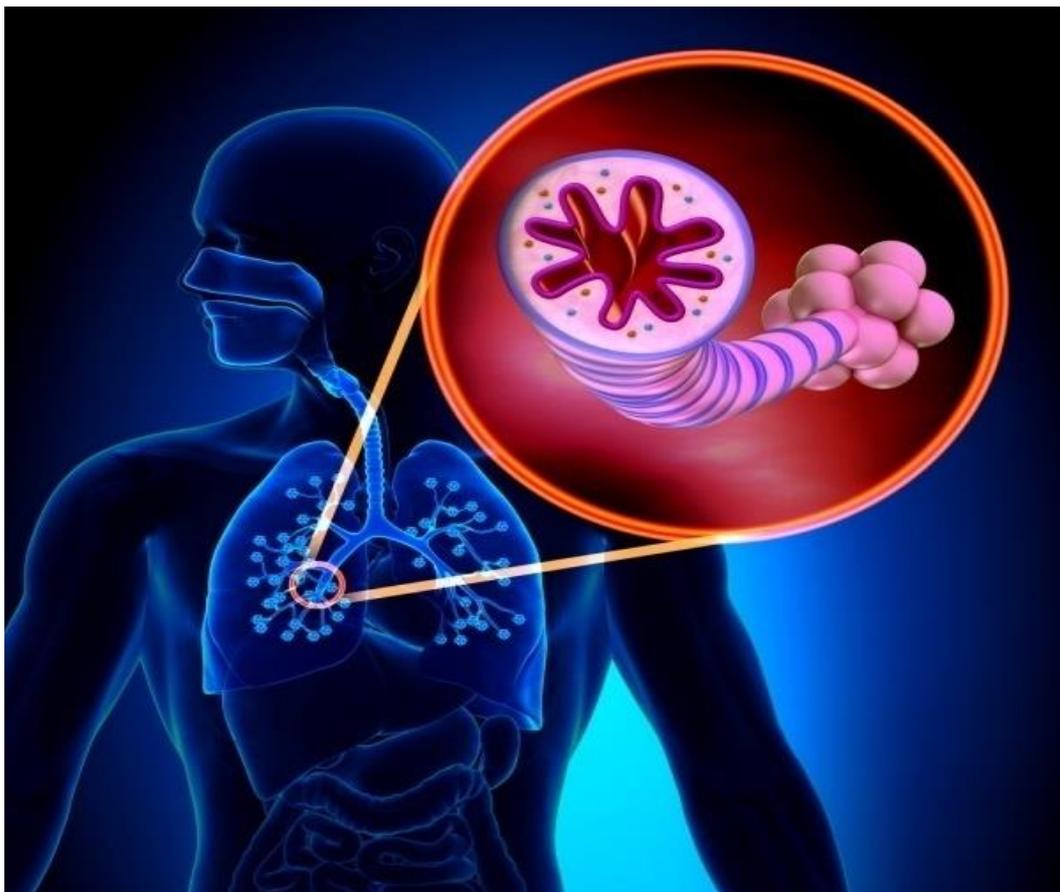
Prévenir l'exacerbation d'asthme demeure un aboutissement capital de la prise en charge de l'asthmatique. La réduction des exacerbations est un critère d'efficacité des traitements de fond tel la corticothérapie inhalée (Raheison-Semjen et *al.*, 2020).

Dans le cadre d'une étude méta-analytique nous souhaitons investiguer sur les bactéries pathogènes à l'origine des exacerbations dans la maladie de l'asthme. Autrement dit, le principe de notre étude est de mener une recherche méta-analytique sur l'ensemble des bactéries pathogènes responsables de l'aggravation des symptômes ou d'exacerbations dans la maladie de l'asthme dans l'objectif d'élucider leur rôle, d'examiner leur impact et de les identifier, en combinant les résultats d'une séquence d'études indépendantes sur le problème posé, selon un protocole reproductible. La méta-analyse permet donc d'analyser plus précisément les données par l'élévation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale, claire et logique sur le sujet qui nous intéresse. Les principales questions sur lesquelles nous devons répondre dans le cadre de cette étude sont :

- Y a-t-il une relation statistiquement significative entre le fait d'être infecté par une ou plusieurs bactéries pathogènes et la survenue des exacerbations de l'asthme ?
- Quelles sont les espèces bactériennes pathogènes à l'origine des exacerbations dans cette maladie ?
- Quel est le rôle que peuvent jouer les bactéries pathogènes responsables des infections respiratoires dans la physiopathologie de ces paroxysmes ?

## Introduction générale

Nous verrons dans un premier temps et dans l'étude bibliographique (**SECTION A**) des généralités sur l'asthme (définitions, épidémiologie, l'étiologie et sémiologie), les différents mécanismes physiopathologiques de la maladie, puis nous aborderons les démarches que les pneumologues devront suivre pour diagnostiquer, traiter et prévenir l'asthme et ses exacerbations qui peuvent avoir de grandes conséquences sur le souffrant (**chapitre I**). Nous devons également tenter d'analyser dans un deuxième temps (**chapitre II**), la notion de l'exacerbation de l'asthme : concepts, facteurs impliqués (en cause) et relation entre les infections bactériennes des voies respiratoires et ces exacerbations. Après avoir abordé les pré-requis et les notions préliminaires, particulièrement sur l'asthme et exacerbations, nous allons mener une investigation sur les bactéries pathogènes à l'origine des exacerbations de l'asthme à l'aide d'une étude méta-analytique et d'une analyse statistique (**SECTION B**).



**Figure 01. Bronche enflammée dans la maladie de l'asthme (FRM, 2021).**

**(SECTION A)**

**Pré-requis et notions préliminaires  
sur : l'asthme, les exacerbations et la  
prise en charge des patients  
asthmatiques**

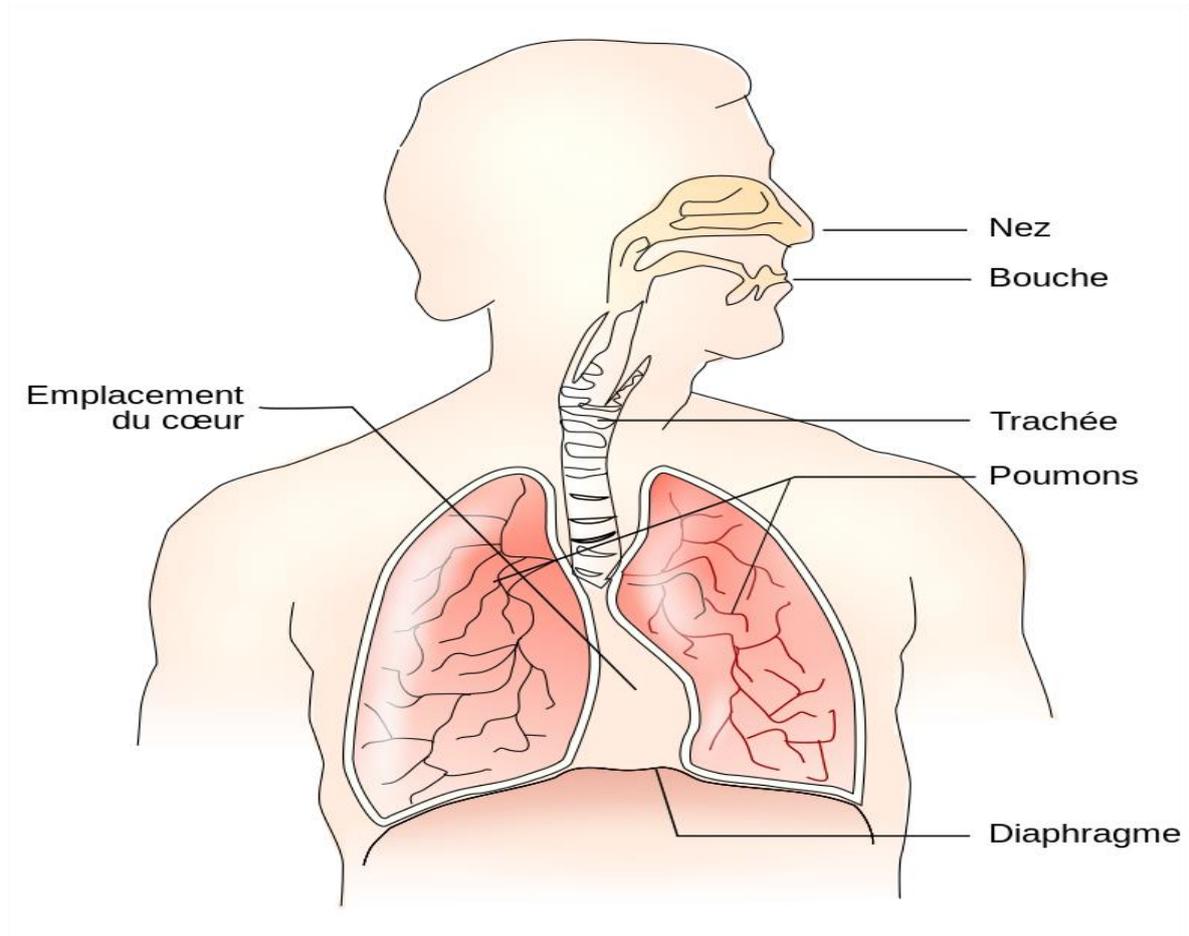
# **Chapitre I : Asthme : généralités, physiopathologie et prise en charge**

# Chapitre I : Asthme

## I. Partie 1 : Généralités sur l'asthme

### I. 1. 1. Comment peut-on définir l'appareil respiratoire ?

Un appareil respiratoire est un ensemble d'organes dont la fonction est d'assurer les premières phases de la respiration, c'est-à-dire la ventilation (mouvement de l'air au sein des poumons) et l'hématose, processus de ré-oxygénation du sang dans les poumons (transformation du sang veineux chargé de  $\text{CO}_2$  en sang artériel chargé d' $\text{O}_2$ ) (Larousse, 2021). En d'autres termes, c'est l'ensemble des organes qui permettent les échanges gazeux entre l'air atmosphérique et le sang veineux (Abourahaf, 2008).



**Figure 02. Structure globale du système respiratoire montrant les principaux organes respiratoires (poumons, trachée, diaphragme, etc.).**

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Respiratory\\_system\\_complete\\_fr.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Respiratory_system_complete_fr.svg)

# Chapitre I : Asthme

## I. 1.2. Qu'est-ce que l'asthme ?

L'asthme est défini comme une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires. L'inflammation chronique est associée à une réponse excessive de rétrécissement des voies aériennes (hyperréactivité) à des déclencheurs spécifiques tels que les virus, les bactéries, les pneumallergènes et l'effort physique qui mènent à des épisodes répétitifs d'essoufflement, de respiration sifflante, d'oppression thoracique et de toux qui peuvent varier en intensité et dans le temps (Quirt et *al.*, 2018).

### I. 1.2.1. Différence entre une bronche normale (saine) et une bronche asthmatique

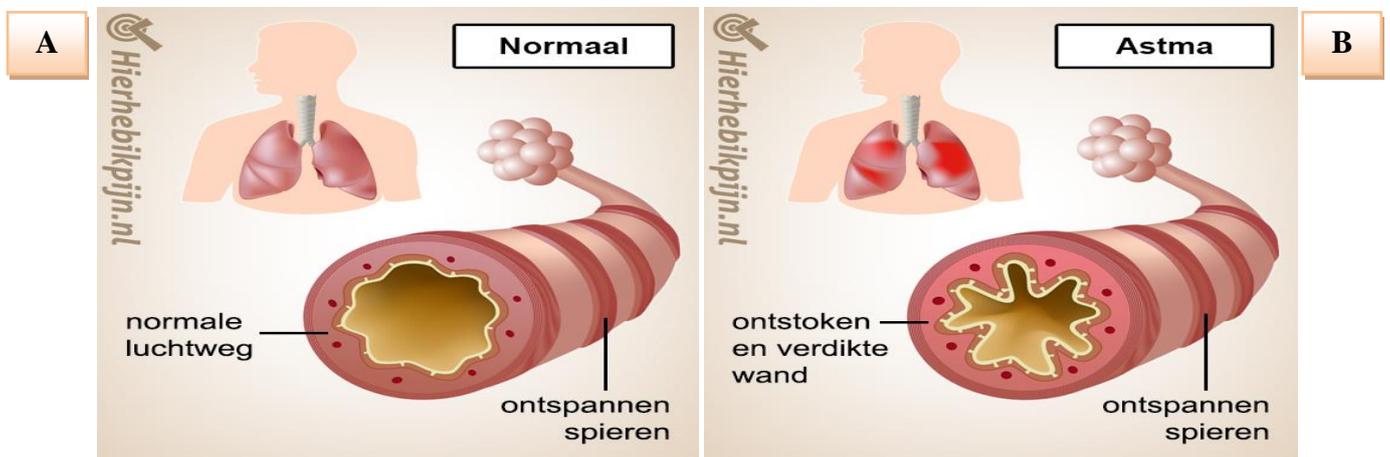


Figure 03. Image comparative entre une bronche saine (A) et asthmatique (B).

<https://www.hierhekipijn.nl/klachten/astma>

#### ✚ Traduction des termes du néerlandais en français des schémas (A, B) ci-dessus:

**Normaal** = Normal, **Astma** = Asthme, **Normale luchtweg** = Voies respiratoires normales, **Ontspannen spieren** = Muscles détendus, **Ontstoken en verdikte wand** = Paroi enflammée et épaissie, **Gespannen spieren** = Muscles tendus.

- Dans le cas d'une bronche saine, les muscles lisses sont relâchés, et la muqueuse bronchique, qui tapisse l'intérieur de la bronche, est fine. Le passage de l'air est normal (AM, 2021).
- Dans le cas d'une bronche asthmatique, en dehors d'une crise d'asthme, la muqueuse bronchique subit une inflammation permanente. Elle est plus épaisse, très sensible et réactive.

## I. 1.3. Données épidémiologiques de la maladie

La prévalence de l'asthme est en augmentation significative dans tous les pays industrialisés selon les études épidémiologiques. L'asthme représente mondialement un grand problème de santé publique avec environ 300 millions de gens atteints selon l'OMS. La prévalence de l'asthme est en accroissement permanent dans la plupart des pays, plus spécialement parmi les enfants. Cette tendance est favorisée par le développement du mode de vie occidental et une urbanisation croissante. Près de 250 000 de personnes meurent par an dans le monde à cause de l'asthme (Bouhajja et *al.*, 2010).

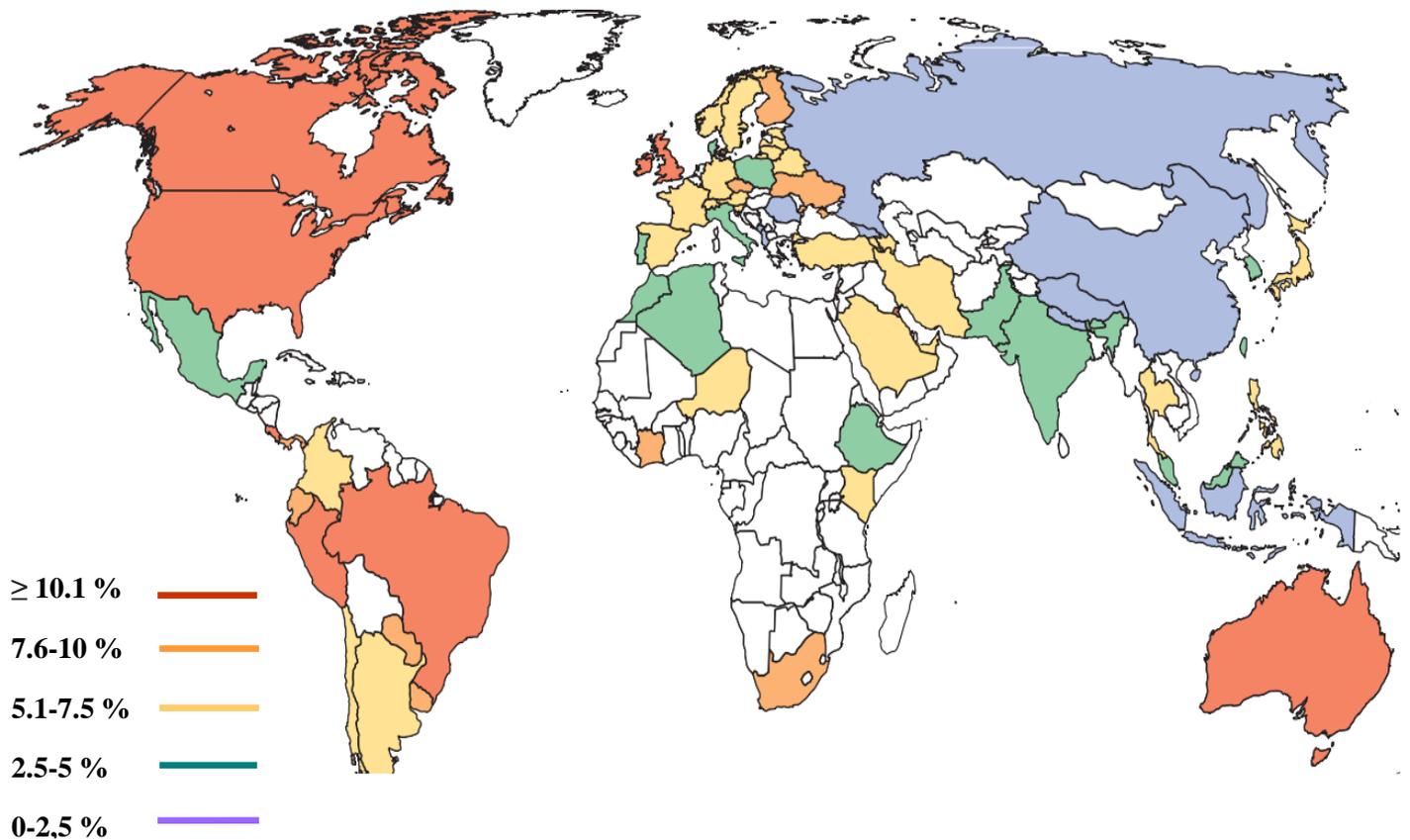


Figure 04. Prévalence de l'asthme à travers le monde (d'après GINA, 2011).

## I. 1.4. Facteurs influençant le développement et l'expression de l'asthme (maladie multifactorielle)

### I. 1.4.1. Facteurs prédisposant

- **Facteurs liés à l'hôte (Génétiques) :** gènes prédisposant à l'atopie (gènes qui prédisposent aux allergies et favorisent donc l'expression de l'asthme), gènes prédisposant à l'hyperréactivité bronchique (HRB), obésité et sexe (Bouhajja et *al.*, 2010).

#### ▪ Génétique de l'asthme et de l'atopie

Asthme et atopie (risque prédictif) sont des maladies à composante héréditaire, polygéniques où l'environnement joue un rôle important. L'implication de plusieurs gènes a été évoquée (Demoly et Bousquet, 2000).

#### ➤ Gènes identifiés à l'origine de l'expression de l'asthme et de l'atopie (Bouzigon et *al.*, 2005)

- Chromosome 20p13 : Le gène *ADAM33* (*A Desintegrin And Metalloprotease-33*).
- Chromosome 13q14 : Le gène *PHF11* (*plant homeodomain finger protein-11*).
- Chromosome 2q14 : Le gène *DPP10* (*dipeptidyl peptidase-10*).
- Chromosome 7p15 : Le gène *GPROA* (*G protein-coupled receptor for asthma susceptibility*).
- Chromosome 6p21 : le gène HLA-G.
- Chromosome 5q33 : le gène *CYFIP2* (*cytoplasmic FMR1 interacting protein 2*).

### I. 1.4.2. Facteurs déclencheurs

- **Facteurs environnementaux (allergènes, infections, etc.) :** poils d'animaux, acariens, pollen, les infections respiratoires virales ou bactériennes, les pneumallergènes en milieu professionnel, tabac passif et actif, pollution environnementale, troubles psychologiques et alimentation (malnutrition, intolérance à un produit) (Bouhajja et *al.*, 2010).

- **La rhinite allergique** (rhume des foins) est un facteur de risque d'asthme, qu'elle soit saisonnière ou non. Près de la moitié des sujets atteints de rhinite allergique développeront un asthme. Cela s'explique par la continuité entre les muqueuses du nez et des bronches (VIDAL, 2021).
- D'autres facteurs déclencheurs sont aussi responsables chez un même individu (Guendouz, 2020):
  - Les substances irritantes responsables d'une inflammation mais sans mécanisme allergique : les peintures, le chlore;
  - l'effort : asthme induit par l'exercice (AIE) ;
  - substances utilisées au cours de la profession;
  - la pollution domestique (charbon, fioul) et industrielle (O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>);
  - le reflux gastro-œsophagien ;
  - médicaments: aspirine et AINS responsables de crises d'asthme chez 4% des asthmatique;
  - et les facteurs hormonaux dans le cas de la grossesse.

### I. 1.5. Principaux symptômes de l'asthme (en dehors de l'exacerbation) (Buxeraud et Denardou, 2019)

- Toux ;
  - sifflements émis par des bronches de calibre réduit par le bronchospasme, lors de l'expiration;
  - difficulté pour respirer (dyspnée);
  - oppression au niveau thoracique;
  - expectoration d'un mucus clair.
- Les manifestations décrites sont d'intensités variables et diversement associées.

# Chapitre I : Asthme

## I. 1.6. Classification de l'asthme en fonction de la sévérité

L'asthme peut être classé selon son niveau de sévérité après six mois ou un an de suivi sous traitement. La sévérité de l'asthme est mesurée sur l'intensité des symptômes, la fonction respiratoire et la charge thérapeutique (Justet et Taillé, 2018).

**Tableau I. Les différents stades de l'asthme** (Buxeraud et Denardou, 2019)

Stade	Symptômes
<b>Intermittent</b>	Moins d'une fois par semaine : Crises brèves.
<b>Persistant léger</b>	Moins d'une fois par jour : Crises affectant le sommeil plus de deux fois par mois.
<b>Persistant modéré</b>	Symptômes quotidiens : crises affectant le sommeil ou l'activité plus de deux fois par semaine.
<b>Persistant sévère</b>	Symptômes quotidiens : exacerbations fréquentes, symptômes nocturnes fréquents, activités physiques limitées...etc.

## I. 1.7. Qu'est ce qu'une crise d'asthme ?

La crise d'asthme est une période de gêne respiratoire sifflante (dyspnée) qui dure moins de 48 heures. En plus de l'inflammation bronchique, lors d'une crise (AM, 2021) :

- Les muscles qui entourent les bronches se contractent ; le passage de l'air devient plus difficile, surtout à l'expiration ;
  - La muqueuse sécrète une immense quantité de mucus (matière qui protège les bronches), réduisant le passage du flux d'air.
- Entre les crises, l'asthme est fréquemment silencieux et la respiration est normale. Il peut se manifester seulement à certaines périodes (asthme intermittent) ou être présent durant toute l'année (asthme persistant), et les causes sont souvent multiples (AM, 2021).

➤ **Les principaux signes d'une crise d'asthme (AM, 2021)**

- Une gêne respiratoire survenant rapidement ;
- une sensation d'étouffement, d'oppression, de poids sur la poitrine ;
- une toux sèche ;
- et une respiration sifflante.

**Remarque :** une crise d'asthme qui dure plus de 48 heures, on l'appelle exacerbation.

**I. 1.8. L'asthme aigu grave (AGG) (anciennement état de mal asthmatique)**

L'asthme aigu grave (AGG) se définit comme une crise intense et inhabituelle avec obstruction bronchique sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme (Saulnier et *al.*, 2020), déclenchée après l'exposition à une forte concentration de facteurs allergènes, irritants ou infectieux. Il peut avoir un commencement brutal ou faire suite à l'évolution négative d'une exacerbation (AM, 2021).

L'asthme aigu grave est associé à une très forte réactivité des bronches, qui conduit à une obstruction complète : l'air ne passe plus. Cela entraîne des efforts intenses, pour inspirer et pour expirer, sans pouvoir respirer dûment (AM, 2021).

**Remarque :** pour plus de détails, consultez le **chapitre II**.

## I. Partie 2 : Mécanismes impliqués et physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme

### I. 2.1. Mécanismes et effecteurs de la réponse inflammatoire

La réaction inflammatoire dans l'asthme inclut trois phases, une phase d'initiation sous la dépendance des cellules dendritiques, une phase effectrice avec la libération de multiples médiateurs par les cellules inflammatoires, et une phase de réparation conduisant au remodelage bronchique (Tillie-Leblond et *al.*, 2004).

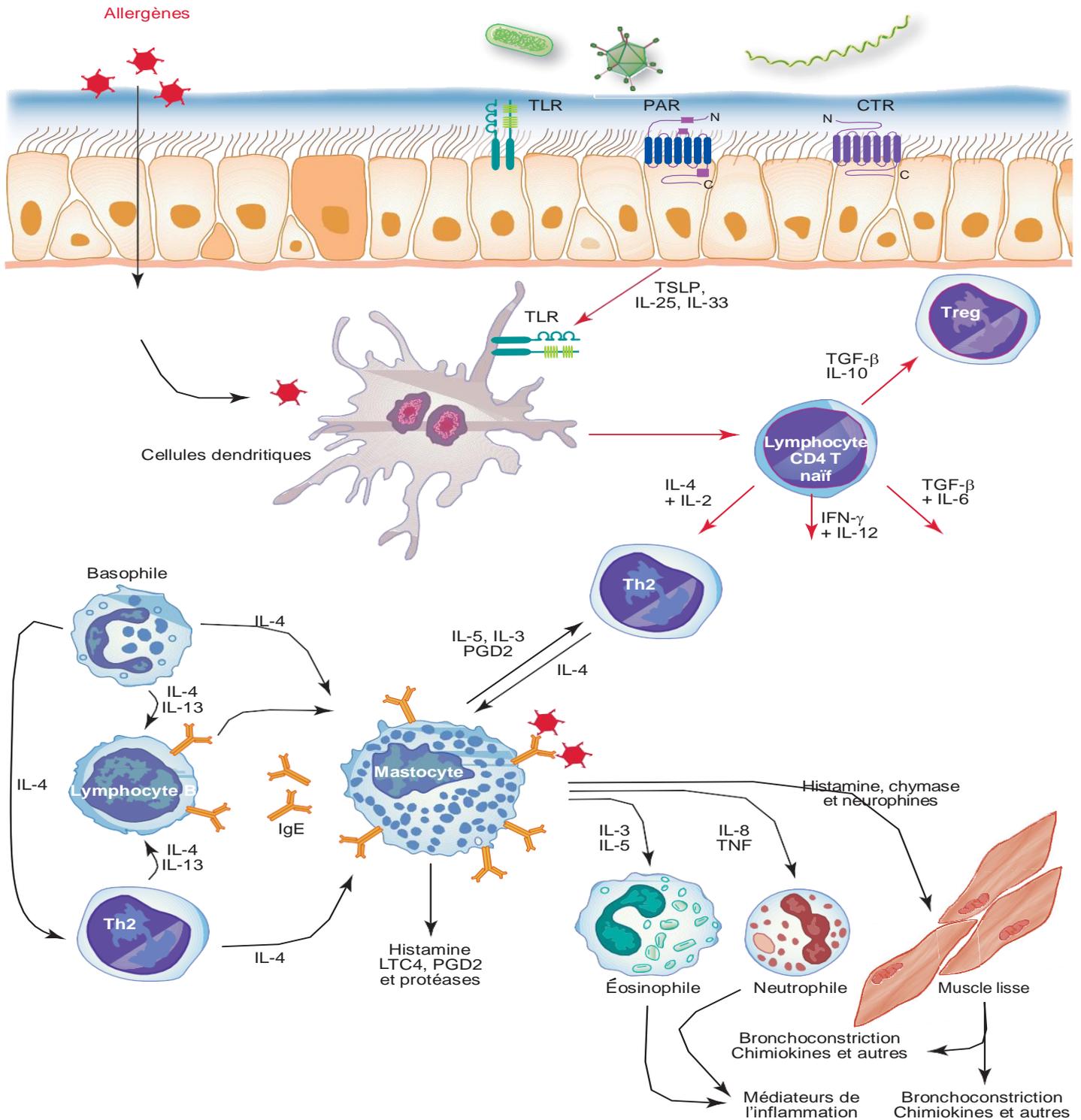
L'inflammation des voies respiratoires caractéristique de l'asthme reflète un déséquilibre dans les interactions, via des cibles et de plusieurs effecteurs, entre les cellules inflammatoires, l'épithélium bronchique et la réponse immunitaire de l'hôte (Létuvé et Taillé, 2013).

➤ Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'asthme sont tous liés et complémentaires.

❖ **Cellules immunitaires médiatrices de la réponse inflammatoire dans l'asthme** (Létuvé et Taillé, 2013)

- Cellules dendritiques,
- Mastocytes,
- Basophiles,
- Polynucléaires neutrophiles,
- Polynucléaires éosinophiles,
- Macrophages,
- Lymphocytes.

# Chapitre I : Asthme



**Figure 05. Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte.**

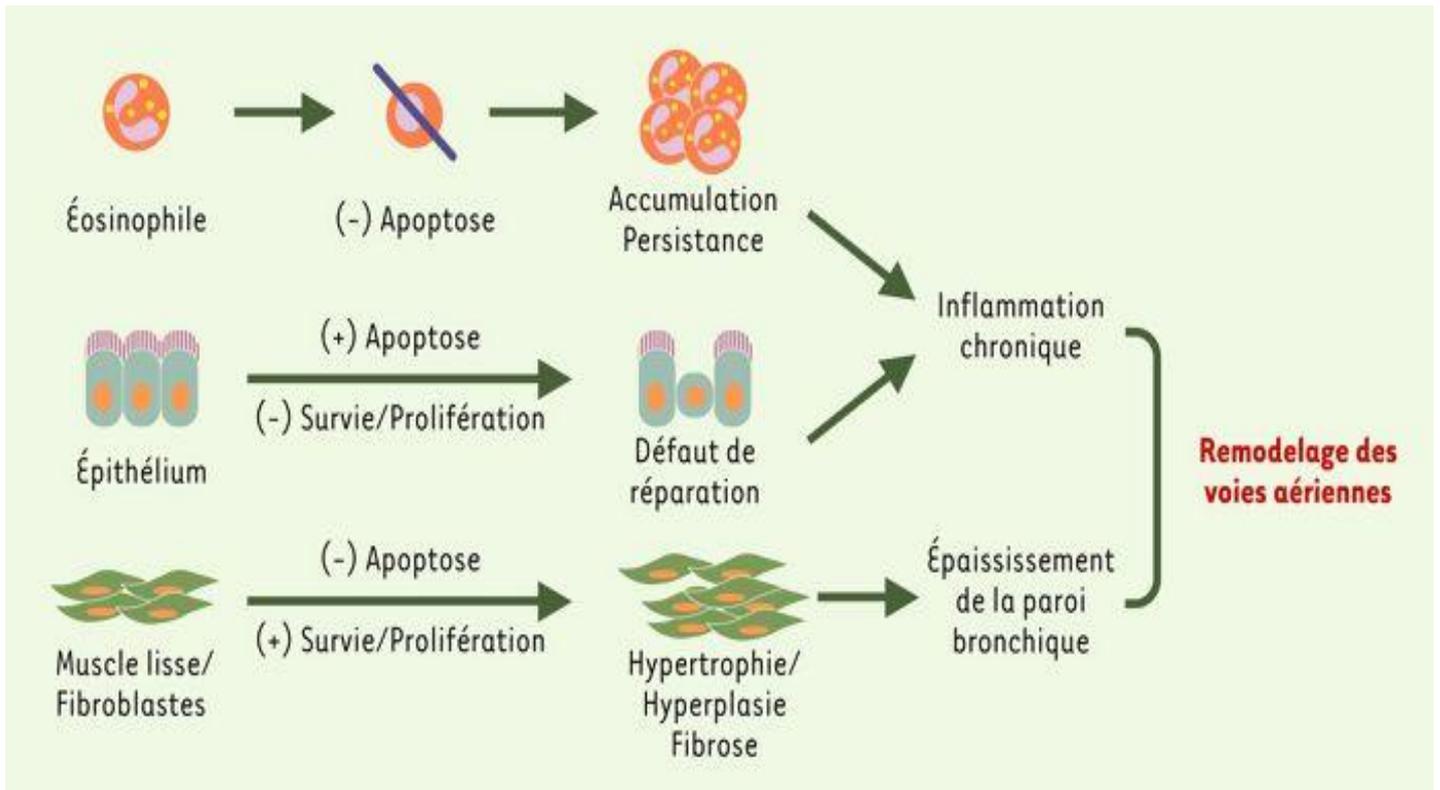
TLR : Toll like receptors ; PAR : protease-activated receptors ; CTR : C- type lectin receptors ; TSLP : thymic stromal lymphopoietin ; IL : interleukine ; TGF- $\beta$  : transforming growth factor- $\beta$  ; IFN- $\gamma$  : interféron- $\gamma$  ; PGD : prostaglandine D ; Ig : immunoglobuline ; LTC4 : leucotriène C4 ; TNF : tumor necrosis factor (Létuvé et Taillé, 2013)

## I. 2.2. Remodelage bronchique (modification structurelle des voies aériennes)

Sur le plan histopathologique (**fig 06**), le remodelage bronchique se caractérise par la perte de l'intégrité de l'épithélium desquamé, épaissement de la membrane basale, hypertrophie et hyperplasie du muscle lisse, hypertrophie des cellules glandulaires, fibrose sous-épithéliale, perte de l'intégrité du cartilage et augmentation de la vascularisation (Baunin *et al.*, 2013).

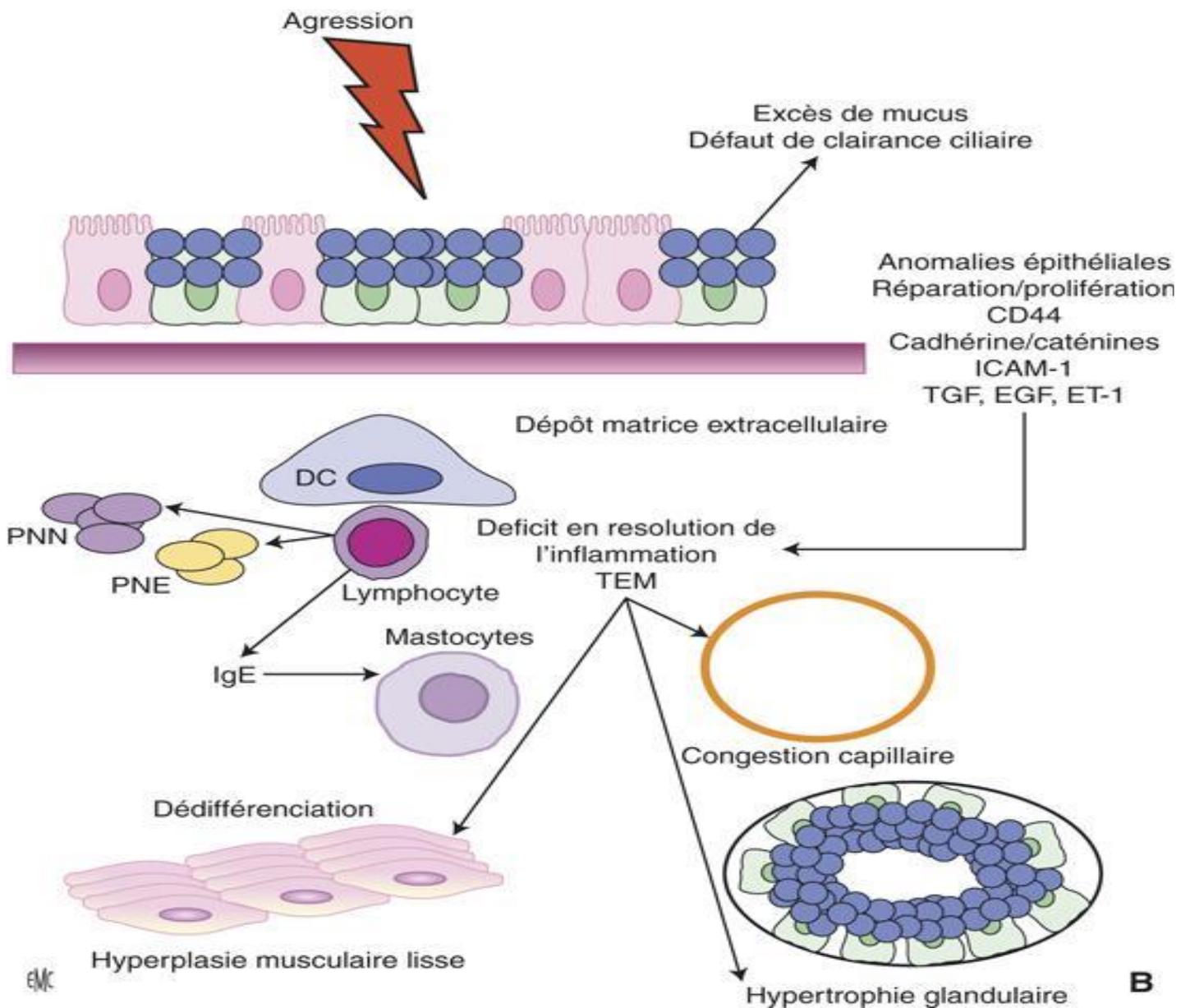
La fibrose sous-épithéliale est caractérisée par un dépôt de collagène, de ténascine et de fibronectine avec une augmentation du nombre de fibroblastes et de myofibroblastes (Benayoun et Pretolani, 2003).

- Plusieurs éléments concourent au développement du remodelage bronchique dans l'asthme (Benayoun et Pretolani, 2003):



**Figure 06. Différents mécanismes qui contribuent au déclenchement de la pathogénie du remodelage bronchique (Benayoun et Pretolani, 2003).**

# Chapitre I : Asthme



**Figure 07. Mécanisme physiopathologique en présence d'une agression (ex. allergènes)**

**aboutissant au remodelage bronchique avec l'intervention de :** PNN : polynucléaires neutrophiles ; PNE : polynucléaires éosinophiles ; Ig : immunoglobulines ;

ICAM : intercellular adhesion molecule ; TGF : transforming growth factor ; EGF : epidermal growth factor (Bourdin et Chanez, 2013).

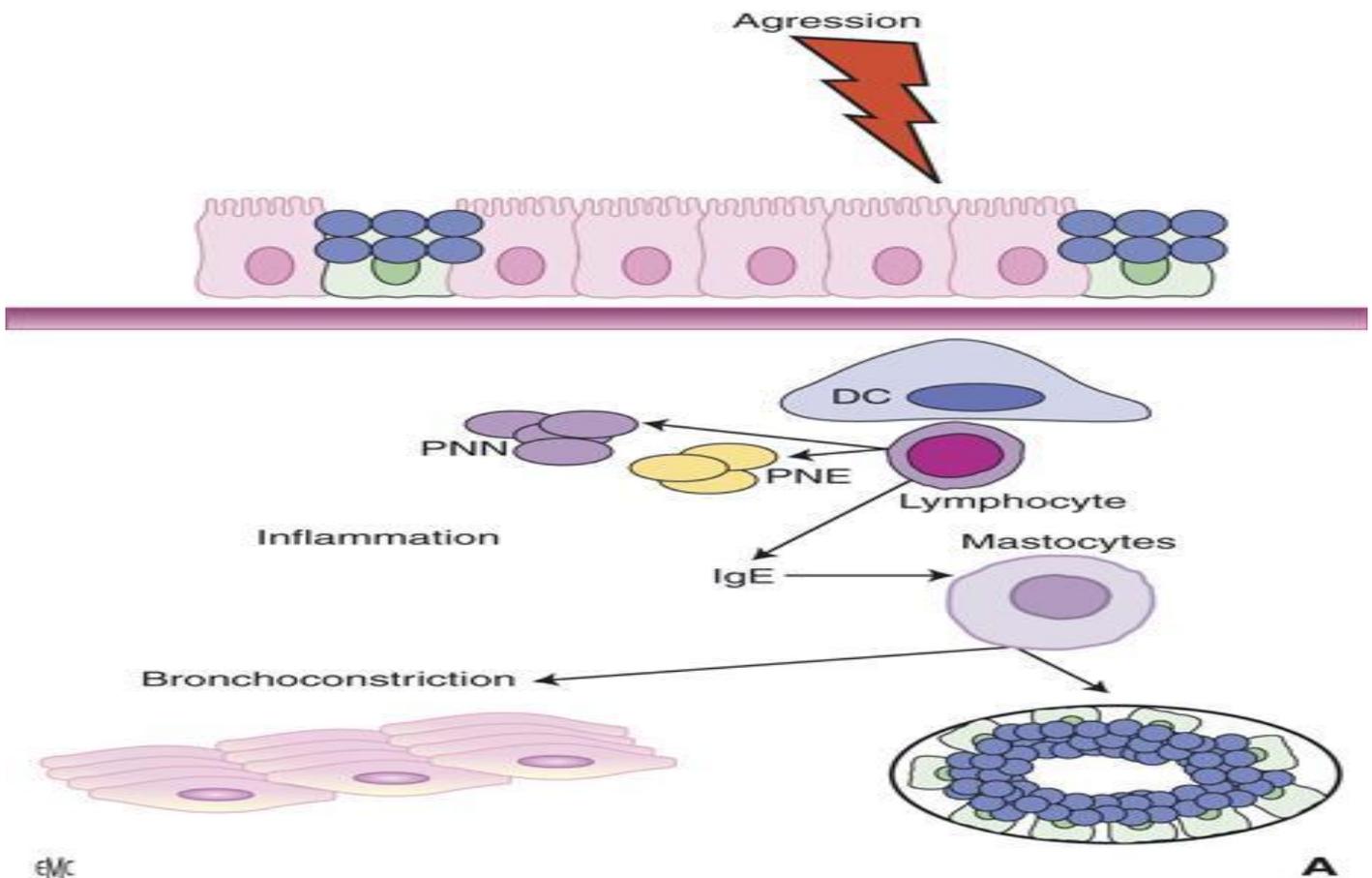
# Chapitre I : Asthme

## I. 2.3. Hyperréactivité bronchique (HRB) et broncho-constriction

L'hyperréactivité bronchique (HRB) est une anomalie fonctionnelle respiratoire fréquemment associée à l'asthme (Marthan, 1992). L'HRB est une augmentation de la sensibilité des voies aériennes aux diverses substances (allergènes par exemple) qui entraînent une broncho- constriction (bronchospasme) (Pefura-Yone et *al.*, 2019).

- L'HRB est exagérée chez les asthmatiques en surpoids ou obèses (Bouhajja et *al.*, 2010) (IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>).

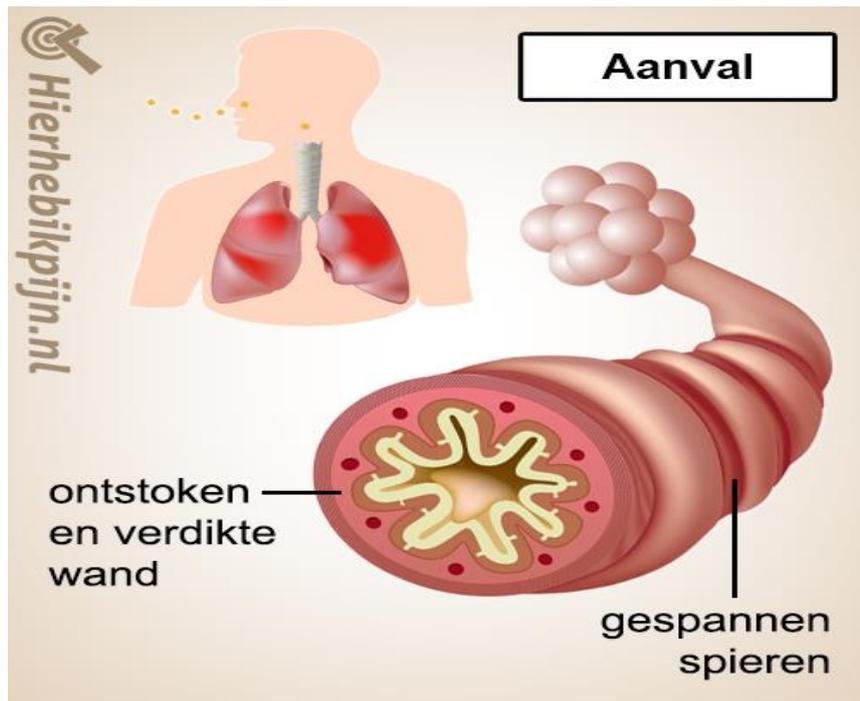
- La broncho-constriction ou bronchospasme entraîné par l'HRB, survient après fixation de l'acétylcholine (neurotransmetteur) sur des récepteurs spécifiques provoquant une contraction des muscles lisses des bronches au sein des poumons, ce qui limite le passage du flux d'air.



**Figure 08. Mécanisme physiopathologique en présence d'une agression (ex. allergènes) aboutissant à une broncho-constriction avec l'intervention de :** PNN : polynucléaires

neutrophiles ; PNE : polynucléaires éosinophiles ; Ig : immunoglobulines ;

ICAM : intercellular adhesion molecule ; TGF : transforming growth factor ; EGF : epidermal growth factor (Bourdin et Chanez, 2013).



**Figure 09. Image d'une bronche asthmatique enflammée avec constriction (muscles bronchiques contractés).**

<https://www.hierhebijpijn.nl/klachten/astma>

✚ Traduction des termes du néerlandais en français de l'image ci-dessus:

**Aanval** = Attaque, **Ontspannen spieren** = Muscles détendus, **Ontstoken en verdikte wand** = Paroi enflammée et épaissie, **Gespannen spieren** = Muscles tendus.

### I. 2.4. L'obstruction bronchique

Les signes cliniques et la gravité de l'asthme dépendent du degré d'obstruction bronchique et de sa diffusion qui, bien que généralisée, est très hétérogène d'une aire à l'autre. Elle est liée à deux phénomènes : le processus inflammatoire chronique et une contraction aiguë des muscles bronchiques (bronchospasme) favorisée par l'HRB et provoquée par des stimuli variés (Saulnier et *al.*, 2020). L'inflammation est à l'origine d'une production excessive du mucus engendrant un rétrécissement du calibre des bronches (Erle et Sheppard, 2014).

## I. Partie 3 : Démarche diagnostique, thérapeutique et prophylactique de l'asthme et de ses exacerbations

### I. 3.1. Diagnostic et suivi

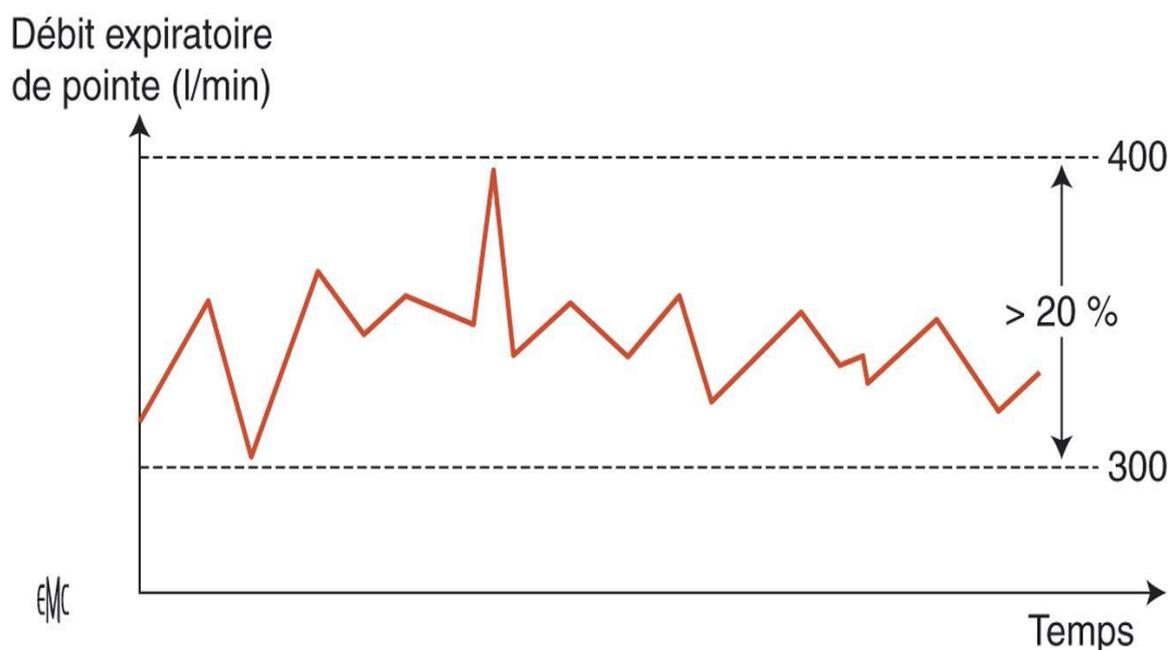
#### I. 3.1.1. L'interrogatoire et l'examen clinique

L'interrogatoire médical doit être le plus précis possible pour tenter d'orienter le diagnostic (Figaro, 2021). Il doit s'attacher à retrouver les antécédents et les symptômes évocateurs d'asthme (Schlienger, 2013):

- Antécédents personnels et familiaux : atopie familiale, bronchiolite dans l'enfance, autres affections allergiques.
- Symptômes chroniques, variables, réversibles : dyspnée, toux, crise de sifflement, oppression thoracique, rhumes en dehors des épisodes infectieux, notion de conjonctivite, d'eczéma ou d'allergies.
- Recherche d'arguments en faveur du diagnostic étiologique de l'asthme : l'asthme allergique est fréquent chez l'enfant et l'adulte jeune, l'asthme apparaissant dans la deuxième moitié de la vie est le plus souvent un asthme non allergique:
  - précisions concernant l'environnement domestique (animaux, habitat).
- L'examen clinique doit en particulier rechercher des signes de distension thoracique et des sibilants, qui sont des râles fins, sifflants, surtout perçus en fin d'expiration, éventuellement lors de manœuvres d'expiration forcée (Bourdin et Chanez, 2013).

### I. 3.1.2. Mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) ou peak flow

Le débit expiratoire de pointe (DEP) donne une valeur en litre par minute d'air expiré. Il existe de nombreux pièges à éviter. On peut s'aider d'un suivi de quelques jours. Une variabilité diurne (24 heures) ou hebdomadaire d'au moins 20 % des valeurs est suffisante (Bourdin et Chanez, 2013). L'appareil utilisé (**fig 11, p21**) consiste à mesurer la vitesse maximale du souffle d'un patient asthmatique lors d'une expiration forcée. Il permet de suivre ainsi l'évolution de l'asthme, l'efficacité d'un traitement ou de prévoir la survenue de crise (Doctissimo, 2021). La DEP peut être faite par le malade lui-même grâce à un débitmètre de pointe (Schlienger, 2013).



**Figure 10. Suivi du débit expiratoire de pointe (DEP) aide au diagnostic d'asthme s'il met en évidence une variabilité importante. La variabilité se calcule ainsi :**

$$400-300/400 = 1/4 \text{ ou } 25 \% \text{ (Bourdin et Chanez, 2013)}$$



**Figure 11. Débitmètre de pointe utilisant l'échelle EU.**

<https://www.medicaexpo.fr/prod/clement-clarke-international-ltd/product-120340-929303.html>

- Le débitmètre permet de comparer le débit expiratoire de pointe du patient avec le débit expiratoire de pointe théorique (norme de référence proportionnelle à la taille et variant selon l'âge et le sexe) (AAA, 2011).
  
- **On distingue trois cas de figure** (AAA, 2011):
  - Le DEP est supérieur à 80 % de la norme de référence : bon contrôle de la maladie ;
  - Le DEP est compris entre 50 et 80 % de la norme de référence : mauvais contrôle de la maladie (la survenue d'une crise est possible) ;
  - Le DEP est inférieur à 50 % de la norme de référence : danger à court terme de faire crise d'asthme.

### **I. 3.1.3. Exploration fonctionnelle respiratoire complète (EFR)**

L'EFR renseigne sur les conséquences de l'obstruction bronchique (Bourdin et Chanez, 2013), au repos peut dépister un trouble ventilatoire obstructif réversible, synonyme d'hyperréactivité bronchique (Schlienger, 2013) et peut apprécier la sévérité de l'asthme (Battu et Saint-Paul, 2014).

## Chapitre I : Asthme

- VEMS < 80 % théorique ;
  - Rapport VEMS/CVF < 0,8 chez l'adulte et 0,9 chez l'enfant ;
  - Test de réversibilité est positif (amélioration du VEMS  $\geq$  12 %).
- **VEMS** : Volume Expiratoire Maximal par Seconde.
- **CVF** : Capacité Vitale Forcée.
- Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont un ensemble d'examen permettant d'évaluer la capacité respiratoire :

### I. 3.1.4. Radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire fait partie du bilan d'un asthme pour rechercher un obstacle bronchique ou trachéal. L'examen radiographique des sinus (cavités osseuses) de la face est indispensable chez tout asthmatique chronique. Il est parfois complété par un scanner (AFPA, 2021).

### I. 3.1.5. Examens biologiques

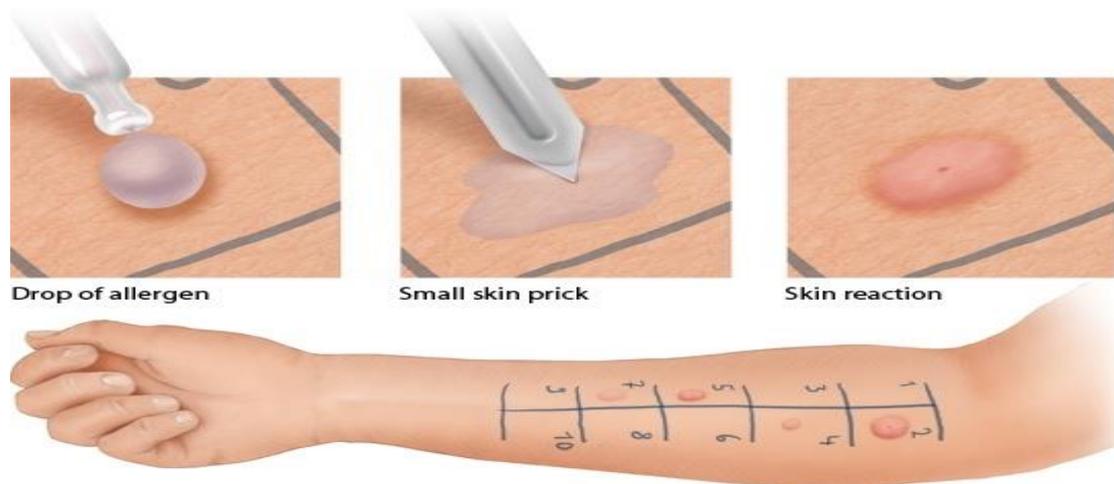
Il y a peu d'intérêt à réaliser des dosages biologiques à ce jour dans l'asthme, en tout cas pour le diagnostic. Une hyperéosinophilie circulante importante et persistante est à documenter pour un certain phénotype d'asthmatiques. Le dosage des ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) est à réaliser en cas de suspicion d'angéite granulomateuse (syndrome de Churg et Strauss) (Bochner et Gleich, 2010). Les IgE spécifiques aspergillaires peuvent être pertinentes en cas de suspicion d'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Tous les autres examens biologiques n'ont pas leur place au rang diagnostique (Bourdin et Chanez, 2013).

Des examens cyto bactériologiques des crachats sont effectués en cas de suspicion d'une infection respiratoire d'origine bactérienne.

## Chapitre I : Asthme

### I. 3.1.6. Tests cutanés (prick-test)

Les tests cutanés à lecture immédiate (prick-test), constituent un examen de référence dans le bilan allergologique chez l'asthmatique (Benjelloun et *al.*, 2016). Il consiste à faire pénétrer un peu d'allergène dans la peau au moyen d'une sorte d'aiguille ou stylet de plastique piqué à travers la goutte pour tester la sensibilisation à l'allergène concerné (**fig 12**) (Figaro, 2021).



**Figure 12. Image montrant les étapes du prick-test réalisé sur le bras d'un patient asthmatique pour tester sa sensibilité aux allergènes utilisés.**

<https://kallergy.com/conditions/allergies/allergy-testing>

**I. 3.1.7. L'examen Oto-rhino-laryngologie (O.R.L) :** systématique, il recherche un foyer infectieux ORL, une polypose nasosinusienne (PNS), une rhinite allergique (Schlienger, 2013)

### I. 3.1.8. La fibroscopie bronchique

La fibroscopie bronchique est réalisée dans des centres spécialisés à l'aide d'un fibroscope bronchique (**fig 13**), sous sédation consciente ou sous anesthésie générale, au décours du test aux corticoïdes oraux (Marchac et *al.*, 2005). La fibroscopie bronchique permet de (Marchac et *al.*, 2005):

- visualiser la motricité de la trachée (trachéobronchomalacie aggravante) ;
- d'éliminer une compression extrinsèque (arc vasculaire anormal), un corps étranger, une suppuration bronchique et de visualiser l'aspect inflammatoire macroscopique.



**Figure 13. Fibroscope bronchique (PENTAX médical).**

<https://www.pentaxmedical.com/pentax/fr/103/2/V-Series-Fiber-Bronchoscopes>

### **I. 3.1.9. Évaluation de l'environnement allergénique (diagnostic étiologique)**

- Collecte et identification des pollens pour établir les calendriers polliniques (Schlienger, 2013).
- Dans l'habitat domestique : évaluation de manière indirecte de la quantité d'allergènes d'acariens, de chats ... présents dans la poussière domestique (Schlienger, 2013).

### I. 3.2. Prise en charge thérapeutique de l'asthme : pharmacologie broncho-pulmonaire

➤ **Les médicaments antiasthmatiques sont classés en deux groupes** (Warot, 2002):

#### 1. Les bronchodilatateurs agissent

- soit par stimulation adrénergique (agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques).
- soit par inhibition de la composante vagale, dont les effets se surajoutent à ceux des médiateurs formés ou libérés localement (médicaments anticholinergiques).

#### 2. Les anti-inflammatoires

- Les corticoïdes,
- les antileucotriènes,
- la théophylline,
- les cromones dont l'action est incertaine.

I. 3.2.1. Médicaments de l'asthme, ils sont de 3 types (Perlemuter, 2019):

I. 3.2.1.1. **Les traitements de contrôle** (ou traitement de fond) qui sont pris quotidiennement et au long cours afin d'obtenir le contrôle de l'asthme principalement grâce à leurs effets anti-inflammatoires.

#### ▪ A). Corticothérapie inhalée

La corticothérapie inhalée, par son effet anti-inflammatoire, est le traitement de fond actuel le plus efficace dans le contrôle de l'asthme.

#### ▪ B). β<sub>2</sub>-mimétiques de longue durée d'action

Les β<sub>2</sub> de longue durée d'action (LDA) : formotérol ou salmétérol, ne doivent pas être utilisés en monothérapie dans le traitement de fond de l'asthme.

### ▪ C). Théophylline

Elle peut améliorer les patients non contrôlés par une corticothérapie inhalée seule. Cependant, son efficacité est inférieure à celle des  $\beta_2$  de longue durée d'action (LDA).

### ▪ D). Antileucotriènes

Les antileucotriènes (montélukast, SINGULAIR) sont moins efficaces que la corticothérapie inhalée sur le contrôle de l'asthme. Les antileucotriènes sont très bien tolérés et les effets indésirables sont limités.

**I. 3.2.1.2. Les traitements de secours/ de crises** (bronchodilatateurs d'action rapide) qui sont utilisés à la demande afin de soulager rapidement les symptômes en entraînant une réversibilité de la broncho-constriction (voir le paragraphe I. 3.3. Traitement de crise d'asthme).

**I. 3.2.1.3. Les traitements complémentaires (pour les asthmes sévères)** (Perlemuter, 2019)

### ▪ A). Corticothérapie orale

La corticothérapie orale au long cours est parfois nécessaire chez des patients présentant un asthme sévère non contrôlé. Mais leur utilisation est limitée par le risque élevé d'effets indésirables systémiques (ostéoporose, hypertension artérielle, diabète, insuffisance surrénale, obésité, cataracte, glaucome, fragilité cutanée et myopathie cortisonique). Leur prescription doit se faire à la plus faible dose possible (si possible  $\leq 7,5$ mg/j d'équivalent-prednisone).

### ▪ B). Les anticholinergiques

Les anticholinergiques comme le tiotropium (SPIRIVA) peuvent être proposés dans l'asthme sévère non contrôlé. Ils améliorent le délai entre deux exacerbations d'asthme.

### ▪ C). Anti-IgE

Les anti-IgE (omalizumab, XOLAIR) sont indiqués chez les patients présentant un asthme allergique sévère avec élévation des IgE totales ( $> 30$  UI/mL).

## I. 3.3. Traitement de crises d'asthme et d'exacerbations

### I. 3.3.1. $\beta$ 2-mimétiques de courte durée d'action

Ils représentent le traitement de choix pour soulager les symptômes d'asthme et pour prévenir l'asthme induit par l'exercice (Perlemuter, 2019).

- **Ex :** Formotérol (Foradil) : la dose maximale recommandée est de 72  $\mu$ g de formotérol /j.

### I. 3.3.2. Anti-IL-5

Ils sont indiqués chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles malgré un traitement de fond bien conduit associant des CSI et un  $\beta$ 2 de LDA (Perlemuter, 2019)

- **Ex :** Mépolizumab (NUCALA).

### I. 3.3.3. Corticothérapie orale

Elle peut être utilisée en cas de crise surtout chez les patients aux antécédents d'asthme aigu grave (AAG). Leur prescription se fait en cure courte à faible dose (Perlemuter, 2019).

- **Ex :** prednisolone (SOLUPRED) : 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 5 à 7 j (arrêt brutal en fin de traitement) (Perlemuter, 2019).

### I. 3.3.4. Prise en charge de l'exacerbation d'asthme

Le traitement des exacerbations d'asthme repose sur l'utilisation répétée de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action à doses plus importantes que celles utilisées lors d'une crise d'asthme. Ils permettent la dilatation des bronches (AM, 2021).

En cas de gêne respiratoire importante ou de signes persistants malgré la prise répétée du traitement de secours, le médecin prescrit de la cortisone (ou corticoïdes) en comprimés sur 7 jours environ, pour lutter contre l'inflammation des bronches (AM, 2021). Lorsque la réponse aux traitements est insuffisante, l'exacerbation sévère doit conduire à une hospitalisation (AM, 2021).

La voie inhalée doit toujours être préférée aux autres voies d'administration, du fait de sa plus grande efficacité et innocuité (Bouazza, 2021).

## I. 3.4. Prophylaxie

### I. 3.4.1. Prévention de l'asthme en général

Cette prévention s'exerce au niveau collectif (lutte anti-tabac, réduction des polluants gazeux) et à l'échelon individuel (réduction des risques professionnels y compris par une orientation professionnelle adéquate de l'adolescent asthmatique). Dans le domaine thérapeutique, certaines thérapeutiques notamment l'immunothérapie spécifique apparaissent capables de prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations et peut être le passage d'une rhinite simple à un asthme allergique (Tonnel et *al*, 2000).

Une prévention efficace suppose la connaissance exacte des facteurs de risque puis la mise en place de mesures prophylactiques adaptées (Tonnel et *al*, 2000).

- Des mesures permettent de maintenir le contrôle de l'asthme, et ainsi de limiter la survenue des crises et des exacerbations (AM, 2021) :
- la prise quotidienne du traitement de fond prescrit par le médecin ;
- une utilisation correcte de l'inhalateur, sur conseils du médecin traitant ou du pharmacien ;
- limiter les effets des facteurs favorisants (la vaccination contre la grippe, l'arrêt du tabac, etc.) ;
- apprendre à évaluer le contrôle de son asthme.

### I. 3.4.2. Prévention pharmacologique des exacerbations d'asthme chez l'asthmatique

L'utilisation de corticostéroïde inhalé (CSI) en monothérapie représente le traitement de référence pour réduire le risque d'exacerbation d'asthme et améliorer la fonction respiratoire (Grassin-Delyle et Girodet, 2012).

L'inflammation des voies aériennes, responsable d'une hyperréactivité bronchique et d'une obstruction bronchique, est au centre de la physiopathologie des exacerbations.

## Chapitre I : Asthme

- Voici ci-dessous les classes médicamenteuses permettant d'intervenir sur la composante inflammatoire et celles ciblant plus particulièrement l'obstruction et l'hyperréactivité bronchique (HRB) (Grassin-Delyle et Girodet, 2012):
- Monothérapie par corticostéroïde inhalé (CSI),
- Monothérapie par  $\beta$  2 -agoniste à longue durée d'action inhalés,
- Association corticostéroïde inhalé et  $\beta$  2 -agoniste à longue durée d'action,
- Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes,
- Inhibiteurs des phosphodiésterases,
- Anti-immunoglobulineE (IgE).

# **Chapitre II : Exacerbations de l'asthme et infections respiratoires**

### II. Partie 1 : Exacerbation d'asthme

#### II. 1.1. Qu'est ce qu'une exacerbation d'asthme ?

L'exacerbation d'asthme s'explique par l'instabilité (déséquilibre) de la maladie asthmatique et par exagération des symptômes respiratoires. Elle se manifeste de façon aiguë ou subaiguë en réponse à un facteur environnemental ou à une inadéquation thérapeutique. L'exacerbation sévère est caractérisée par une broncho-constriction (bronchospasme) spécialement intense, à l'origine d'un syndrome obstructif sévère (Truchot, 2020).

L'exacerbation d'asthme peut-être définie comme un paroxysme de signes cliniques pendant au moins deux jours (48 heures), sans retour à l'état initial malgré la prise répétée de médicaments de crise, et nécessitant donc une prise en charge particulière (Montani et *al.*, 2010).

#### II. 1.2. Symptômes cliniques d'un asthme exacerbé

L'exacerbation d'asthme est une prolongation des syndromes respiratoires (Carsin et Pham-Thi, 2011), elle présente les mêmes symptômes qu'une crise d'asthme ordinaire mais ceux-ci restent beaucoup plus de temps, des heures, voire des jours malgré la prise de bronchodilatateurs (FDS, 2017).

➤ **Un seul des signes suivants suffit pour affirmer que la crise est grave et que l'asthme est exacerbé** (FDS, 2017)

- Les patients asthmatiques ne ressentent aucune amélioration malgré la prise de plusieurs bouffées de bronchodilatateur;
- l'intensité d'essoufflement, rendant impraticable toute activité;
- difficulté à parler et à finir une phrase courte sans respirer;
- l'incapacité de rester allonger;
- le débit expiratoire de pointe (DEP) est dans la zone rouge (moins de la moitié des performances optimales, soit moins de 50%).

➤ **L'hospitalisation est nécessaire en cas de** (Ortega et Genese, 2019):

- Absence d'amélioration ;
- fatigue qui s'empire ;
- rechute après une médication répétée avec les agonistes bêta-2 ;
- réduction significative en PaO<sub>2</sub> (< 50 mmHg) ;
- augmentation significative de la PaCO<sub>2</sub> (jusqu'à > 40 mmHg) : cette augmentation significative de la PaCO<sub>2</sub> indique une évolution vers une insuffisance respiratoire.

### II. Partie 2 : Facteurs en cause de la survenue d'exacerbation de l'asthme

Les causes des exacerbations d'asthme sont multifactorielles. Parmi celles-ci, les infections virales arrivent amplement en tête. Le virus le plus souvent identifié est le rhinovirus. On le trouve chez 57% des adultes et chez 80 à 85% des enfants de 9 à 12 ans lors des exacerbations (Wark et Gibson, 2006). Ensuite on trouve le virus respiratoire syncytial, le virus influenza et le métapneumovirus récemment mis en évidence. Les infections respiratoires dues principalement à *Mycoplasma pneumoniae* & *Chlamdia pneumoniae* sont également suspectées (Cavaillès et *al.*, 2008). L'exposition aux allergènes fait partie des causes moins courantes d'exacerbation, notamment l'exposition aux allergènes de chat, blattes, acariens, pollens et moisissures (*Aspergillus*, *Alternaria* et *Cladosporium*) (SPLF, 2007). Enfin, les autres facteurs impliqués sont les polluants, avec en tête le tabac (Cavaillès et *al.*, 2008). Les facteurs cliniques et démographiques liés à la fréquence des exacerbations seraient le sexe féminin, l'obésité, les sinusites chroniques, le reflux gastro-intestinal, le syndrome d'apnées du sommeil, troubles psychologiques, stress, etc. (Kepka et *al.*, 2016).

Nous mentionnons qu'en fonction de la quantité inhalée, de la durée d'inhalation et de la nature du facteur impliqué, ce dernier peut être à la fois responsable de déclenchement et l'expression de la maladie de l'asthme, de la survenue d'une crise d'asthme habituelle voire d'une exacerbation d'asthme (crise inhabituelle prolongée et persistante qui dure plus de 48 heures).

## Chapitre II : Exacerbation de l'asthme et infections respiratoires

### II. 2.1. Facteurs impliqués dans la survenue de l'exacerbation asthmatique

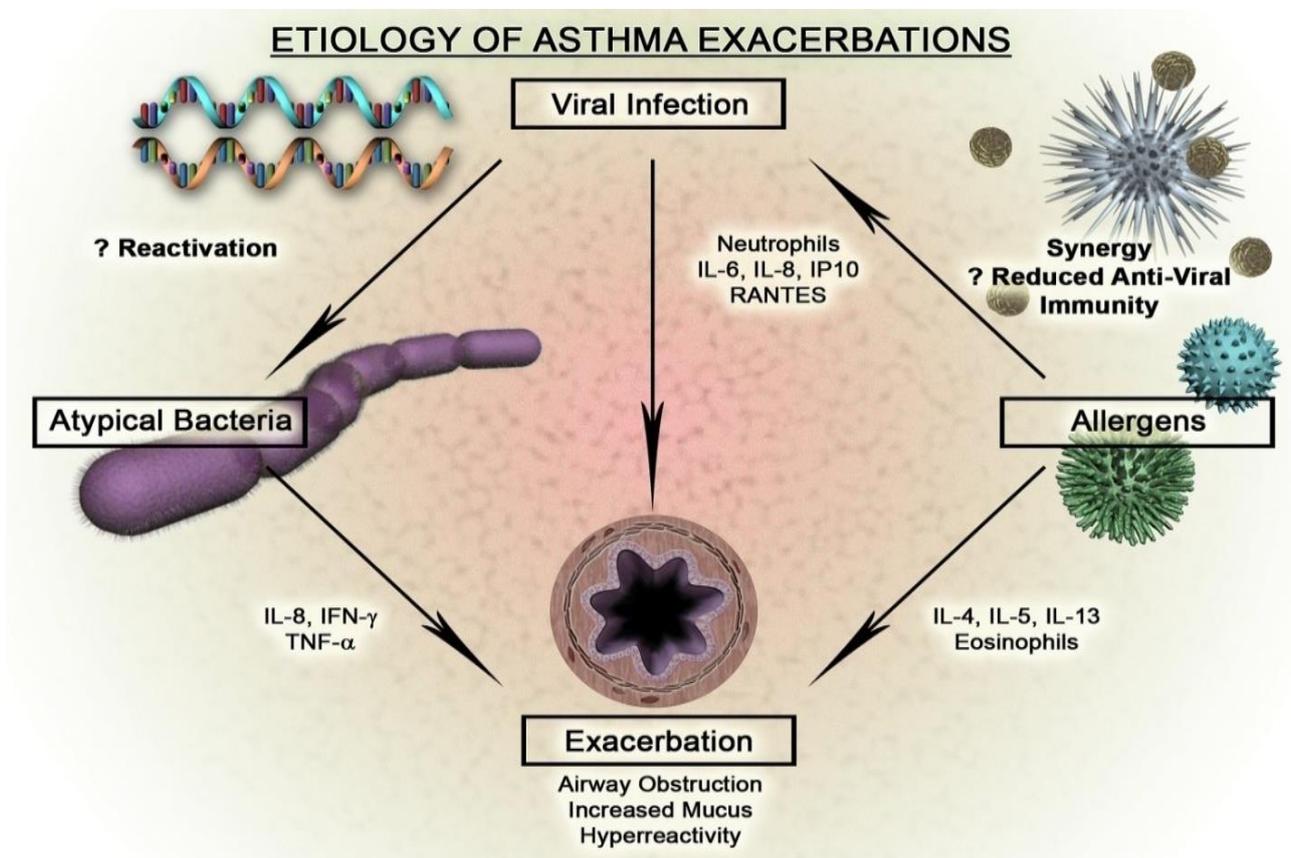
Tableau II. Facteurs déclenchant et/ou aggravant l'asthme (exacerbation) (Buxeraud et Denardou, 2019)

<b>Facteurs allergiques et pneumallergènes</b>	Impliqués dans l'asthme de l'enfant ou de l'adulte jeune, moins souvent dans l'asthme d'apparition tardive. Tests cutanés nécessaires pour identifier le ou les allergènes en cause. Un contexte familial d'eczéma, de rhinite et de conjonctivite allergique (atopie) est fréquemment retrouvé.
<b>Infections virales ou bactériennes</b>	Infections otho-rhino-laryngologiques (ORL), notamment à rhinovirus, cause fréquente d'exacerbation de l'asthme. Affections des voies aériennes supérieures (rhinites, rhino-sinusites chroniques), courantes chez l'asthmatique.
<b>Influence hormonale</b>	Amélioration de l'asthme à la puberté Aggravation en période de menstruation Asthme d'apparition tardive chez la femme à la ménopause.
<b>Facteurs psychologiques</b>	Émotions intenses, peur et colère ne déclenchent pas la maladie asthmatique mais peuvent influencer la fréquence et la sévérité des crises.
<b>Tabagisme et produits irritants</b>	Tabagisme actif ou passif et produits chimiques ou irritants présents dans l'atmosphère personnelle ou professionnelle du patient peuvent amplifier la sévérité de l'asthme.
<b>Médicaments</b>	Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles de générer des crises d'asthme sévères, il convient donc d'avertir un sujet asthmatique lors de la dispensation Bêtabloquants prescrits en cardiologie, mais aussi contre la migraine ou en ophtalmologie (collyres) sont contre-indiqués car ils peuvent générer des crises graves Antibiotiques à manier avec prudence en cas d'allergie.
<b>Reflux gastro-œsophagien</b>	Associé souvent à l'asthme, il constitue un facteur d'aggravation.
<b>Grossesse</b>	Chez environ 20 % des femmes asthmatiques, il existe une exacerbation au cours de la grossesse, essentiellement pendant le deuxième trimestre. Les exacerbations sont souvent liées à un virus, mais la moins bonne observance thérapeutique est également mise en cause (Wark et <i>al.</i> , 2002).

### II. 2.2. Les principales causes d'une exacerbation d'asthme (Godard, 1998)

Une exacerbation asthmatique peut être la conséquence d'un seul facteur, mais souvent il s'agit d'une combinaison de facteurs responsables d'une exagération de l'inflammation bronchique et d'une broncho-constriction (Carsin et Pham-Thi, 2011) :

- Inobservance thérapeutique, arrêt du traitement, infection (plus souvent virale que bactérienne : sinusite bactérienne, avec niveau hydro-aérique), stress, conflit allergénique (acariens, chat, blattes, pollution), syndrome prémenstruel, médicament (aspirine, sulfite, bêtabloquant, etc.).



**Figure 14. Étiologie des exacerbations de l'asthme.** L'infection virale est la responsable prépondérante des exacerbations de l'asthme, et une synergie existe entre l'infection virale et la sensibilisation aux allergènes. Un lien entre l'infection virale et bactéries atypiques est de plus en plus affirmé (Sykes et Johnston, 2008).

## Chapitre II : Exacerbation de l'asthme et infections respiratoires

### II. 2.3. Interaction virus-bactéries

Bien qu'une grande quantité de données soutiennent une interaction entre les virus et l'allergie, l'intérêt actuel est de savoir si les virus et les bactéries interagissent pour déclencher des exacerbations (Jackson et *al.*, 2011). Il a été démontré que les virus provoquent la détérioration de la défense antibactérienne dans les macrophages alvéolaires de l'hôte humaine, ce qui peut favoriser donc l'émergence d'une infection bactérienne (Jackson et *al.*, 2011).

### II. Partie 3 : Infections bactériennes des voies respiratoires

### II. 3.1. Schéma général et simplifié de la relation de bactéries pathogènes et d'infections bactériennes des voies respiratoires avec l'exacerbation de l'asthme

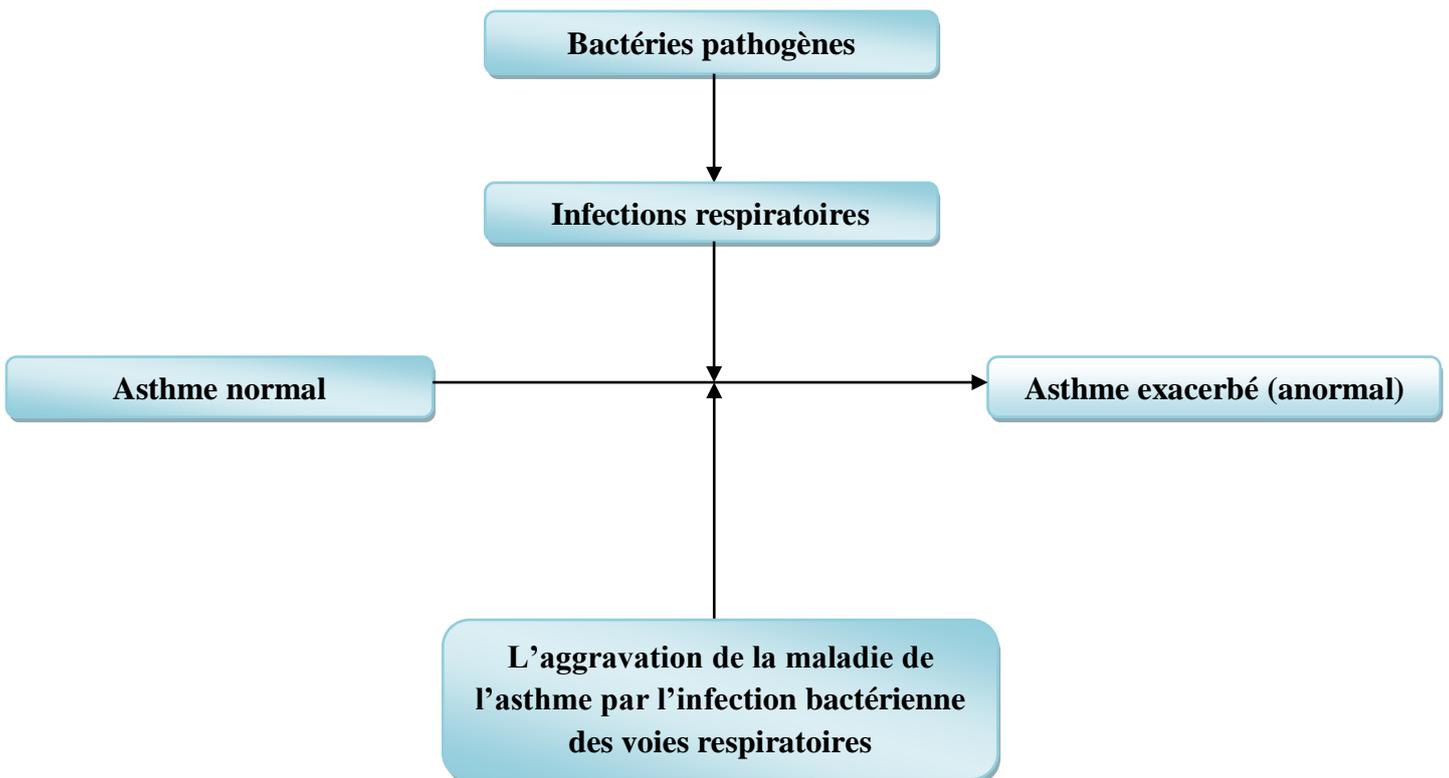


Figure 15. Schéma général montrant le lien entre les bactéries pathogènes, l'infection et la survenue d'exacerbation d'asthme.

## Chapitre II : Exacerbation de l'asthme et infections respiratoires

L'infection des voies respiratoires est une cause majeure d'exacerbation aiguë de l'asthme bronchique (AEBA). Des découvertes récentes supposent que les bactéries communes sont associées de manière causale à l'AEBA (Yoshii et *al.*, 2017). Les infections respiratoires du parenchyme pulmonaire (pneumonie) ou des voies aériennes (trachéite, bronchite) dues à une atteinte virale, bactérienne ou fongique (Brouard et *al.*, 2021), ont été largement incriminées dans l'induction d'une crise d'asthme voire d'une exacerbation (Blanchard et Raheison, 2010) car elles sont capables d'amplifier la réponse allergique (Tonnel et *al.*, 2000).

Les bactéries pathogènes les plus souvent à l'origine d'une bronchite sont: *Haemophilus influenzae*, suivies par *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (Raichvarg et Brossard, 1978 ; Brouard et *al.*, 2021), et moins souvent *Staphylococcus aureus* (Brouard et *al.*, 2021). L'*Haemophilus* est en mesure de façonner des biofilms permettant et favorisant la croissance bactérienne en posant une barrière à l'activité des antibiotiques (Starner et *al.*, 2006). *Moraxella catarrhalis* anciennement *Branhamella catarrhalis* est impliquée dans des infections respiratoires inférieures autres que la bronchite aiguë (notamment lors des exacerbations de bronchites chroniques ou des pneumonies) (Trémolières, 2006).

Les asthmatiques présentent un risque important aux infections à pneumocoque mais aussi à *Chlamydia pneumoniae* & *Mycoplasma pneumoniae* (Wark et *al.*, 2005). En effet, ces deux germes sont fréquemment retrouvés dans les voies respiratoires (nez et bronches) des souffrants (Montani et *al.*, 2010). La pneumonie à *Mycoplasma* est une cause fréquente d'infections respiratoires aiguës chez les enfants et les adultes. Les infections respiratoires que *M pneumoniae* peut entraîner sont : une otite, une pharyngite, une trachéobronchite ou une pneumonie communautaire, mais peut également rester complètement asymptomatique (Biscardi et *al.*, 2004). Les infections chroniques à *Chlamydia* peuvent même participer à la pathogenèse de l'asthme (Korppi, 2010).

Les germes atypiques *C pneumoniae* & *M pneumoniae* peuvent provoquer une respiration sifflante et induire près de 20 % des exacerbations (Korppi, 2010; Montani et *al.*, 2010). Les exacerbations semblent plus sévères chez les patients asthmatiques infectés par ces deux germes que par d'autres (Blanchard et Raheison, 2010).

**(SECTION B)**

**Investigation sur les bactéries  
pathogènes à l'origine des  
exacerbations dans la maladie de  
l'asthme : étude méta-analytique**

**Introduction, contexte et objectifs.....40**

**Chapitre I : Méthodes.....42**

- I. 1. Outils informatiques et méthodes.....42
- I. 2. Stratégie de recherche documentaire.....42
- I. 3. Critères d'inclusion et d'exclusion (sélection des études).....42
- I. 4. Extraction des données.....44
- I. 5. Évaluation de la qualité méthodologique et des risques de biais.....44
- I. 6. Synthèse des données et analyse statistique.....45

**Chapitre II : Résultats.....47**

- II. 1. Caractéristiques de l'étude.....47
- II. 1.1. Organigramme PRISMA de stratégie de recherche et sélection des études.....48
- II. 1.2. Principales caractéristiques des études exploitées pour investiguer l'association entre les bactéries pathogènes et la survenue des exacerbations de l'asthme.....49
- II. 2. Analyse statistique de l'effet infectieux bactérien dans la survenue de l'exacerbation chez les asthmatiques au moyen d'un graphique en forêt (Forest Plot).....50
- II. 3. Histogramme de fréquence de six espèces bactériennes pathogènes chez un groupe d'asthmatiques exacerbés et groupe d'asthmatiques stables.....51
- II. 4. Analyse statistique et résultats d'indentification bactériologique de chaque espèce bactérienne pathogène chez les asthmatiques exacerbés et stables.....53
- II. 5. Résultats globaux d'identification bactériologique des espèces bactériennes pathogènes chez les asthmatiques éprouvant des exacerbations de l'asthme.....78

**Chapitre III : Discussion.....81**

**Conclusion.....88**

# **Introduction, contexte et objectifs**

## Introduction, contexte et objectifs

Les infections des voies aériennes causées par des bactéries pathogènes et/ou virus peuvent avoir de profonds impacts sur l'asthme en termes d'expression de la maladie ou d'induction d'exacerbations (Busse et Gern, 2014).

Les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures dues aux bactéries pathogènes, ont fait l'objet d'études épidémiologiques, dans le but de clarifier leur rôle dans la survenue et la pathogenèse des exacerbations de l'asthme. D'après les données cliniques observées, pneumologues et asthmatiques considèrent que l'infection respiratoire est à l'origine de 38 à 95 % des exacerbations de l'asthme (Aubier et *al.*, 2003). Dans une autre étude menée sur plus de 4 000 asthmatiques ayant eu recours à un service de soins intensifs pour exacerbation aiguë, l'infection était à l'origine de cette exacerbation dans 56 % des cas (Salmeron et *al.*, 2001).

Le rôle de l'infection bactérienne dans les exacerbations de l'asthme est moins évident que celui de l'infection virale, mais des données originales suggèrent que les asthmatiques pourraient avoir une grande sensibilité aux infections bactériennes des voies respiratoires qui peuvent être induites par *Streptococcus pneumoniae* par exemple et qui peuvent en être la principale cause de l'exacerbation (Sykes et Johnston, 2008).

Il y a plus de 40 ans, Berkovitch et *al* ont récupéré des indices d'infection à *Mycoplasma pneumoniae* chez 18% des enfants asthmatiques éprouvant des exacerbations (Jackson et *al.*, 2011). À partir de cette découverte, plusieurs études ont investigué un éventuel lien entre les bactéries pathogènes (en particulier celles atypiques comme *M pneumoniae* & *Chlamydomphila pneumoniae*) et les exacerbations de l'asthme (Jackson et *al.*, 2011).

Dans cette étude, une méta-analyse et une analyse statistique sont conduites dans le but d'investiguer l'association entre les infections par des bactéries pathogènes et la survenue des exacerbations dans la maladie de l'asthme. L'identification des espèces bactériennes pathogènes qui y sont à l'origine de ces exacerbations serait également un objectif. L'étude méta-analytique se repose sur deux importantes questions :

1- Y a-t-il une relation statistiquement significative entre le fait d'être infecté par une ou plusieurs bactéries pathogènes et la survenue de l'exacerbation d'asthme ?

2- Quelles sont les bactéries pathogènes impliquées dans les exacerbations de l'asthme ?

# **Chapitre I : Méthodes**

## I. 1. Outils informatiques et méthodes

Les lignes directrices de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) seront suivies pour la réalisation de cette présente méta-analyse avec l'utilisation du logiciel spécialisé RevMan 5.4 et à l'aide d'un autre logiciel de gestion de références Zotero 5.0.96.2. Microsoft Office Excel sera également utilisé pour comparer les résultats avec des histogrammes.

L'évaluation de la qualité des études qui seront incluses se fera par le biais de la méthode d'échelle Newcastle-Ottawa (NOS).

## I. 2. Stratégie de recherche documentaire

Nous avons effectué une recherche systématique dans cinq bases de données scientifiques, à savoir, PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar, SpringerLink et Scopus, sans limitation de langue, et cela depuis la création de la base de données jusqu'au 15 août 2021.

Afin de cibler les études d'intérêt, nous avons combiné les mots-clés et termes de recherche suivants: « asthme », « exacerbation », « facteurs infectieux déclencheurs », « bactéries pathogènes », « infections bactériennes », « asthme aigu », « interaction virus-bactéries », « rôle pathogène », « asthmatiques exacerbés », « asthmatiques stables » et « identification bactériologique », avec les opérateurs booléens « OU » et « ET ». La gestion des données bibliographiques a été assurée par logiciel de gestion de références Zotero 5.0.96.2.

## I. 3. Critères d'inclusion et d'exclusion (sélection des études)

Nous avons inclus toutes les études observationnelles rapportant des explications sur le rôle de bactéries pathogènes dans l'asthme et ses exacerbations, des données sur le nombre de cas infectés (BP+) et de participants (n) chez un groupe d'asthmatiques exacerbés. Nous avons également inclus toutes les études qui comparaient la prévalence de bactéries pathogènes entre un groupe d'asthmatiques exacerbés et stables, et celles qui soupçonnaient l'implication d'une ou de plusieurs espèces dans les paroxysmes de la maladie. En détail, voici les critères d'inclusion et d'exclusion que nous avons appliqué pour la sélection des études:

### I. 3.1. Critères d'inclusion

1. Les études devront être observationnelles (cas-témoins, transversales ou de cohorte) publiées dans des revues scientifiques.
2. Les études devront avoir un groupe de patients asthmatiques exacerbés.
3. Le rôle des bactéries pathogènes et de leurs infections dans le déclenchement et la pathogenèse des exacerbations de l'asthme devrait être expliqué.
4. Les espèces bactériennes pathogènes susceptibles d'être à l'origine de l'exacerbation asthmatique devraient être mentionnées dans les études.
5. Les méthodes d'identification bactériologique (PCR, analyse cyto-bactériologique des expectorations, sérologie) chez les asthmatiques devraient être indiquées dans les études.
6. Le nombre total de participants (**n**) et de cas positifs (**BP+**) de l'étude devrait être précisé.  
**BP+** : présence de bactéries pathogènes chez les patients.
7. Les études devraient comparer la fréquence et la prévalence (**n, %**) de bactéries pathogènes entre un groupe d'asthmatiques exacerbés et un autre groupe d'asthmatiques stables.
8. La prévalence (**n, %**) des bactéries pathogènes doit être précisée au moins pour le groupe d'asthmatiques exacerbés.
9. Les études doivent traiter au moins une espèce bactérienne susceptible d'être à l'origine des exacerbations de l'asthme.

### I. 3.2. Critères d'exclusion

#### ➤ Seront exclues :

1. Les études qui n'ont pas de groupe d'asthmatiques exacerbés.
2. Les études qui ne précisent pas le nombre de cas infectés par les bactéries pathogènes chez les patients asthmatiques exacerbés.
3. Les études qui ne spécifient pas l'espèce bactérienne infectant l'asthmatique exacerbé.
4. Les études qui fournissent peu d'informations, confuses ou indistinctes.

- Suivant les critères établis et suite à la suppression des articles en double, la lecture du titre, de l'abstract, nous avons recueilli et enregistré tous les articles potentiellement éligibles, puis consulté et examiné les textes intégraux de ces articles pour sélectionner que ceux éligibles pour la présente méta-analyse.

### I. 4. Extraction des données

Après avoir sélectionné les études éligibles, une analyse détaillée a été effectuée pour procéder à l'extraction de données.

Les données et les résultats de chaque étude incluse ont été extraits à l'aide d'un formulaire de collecte de données élaboré spécialement dans une feuille Microsoft Office Word. Les informations extraites incluent : le nom du premier auteur et *al.*, l'année de publication, le pays, les techniques de diagnostic bactériologique (PCR, analyse cyto-bactériologique des expectorations et sérologie), espèces bactériennes pathogènes identifiées chez les asthmatiques exacerbés (groupe 1) et stables (groupe 2), nombre total de participants (n) et de cas positifs (BP+) pour chaque groupe (**tab III**).

### I. 5. Évaluation de la qualité méthodologique et des risques de biais

L'évaluation de la qualité des études incluses a été réalisée à l'aide de l'échelle Newcastle-Ottawa (NOS). Cette échelle évalue la qualité des études observationnelles incluses en attribuant à chaque étude un score allant de 0 à 9. Les études sont évaluées sur trois domaines et les points sont distribués comme suit : 4 points pour le domaine de sélection, 2 points pour le domaine de comparabilité et 3 points pour le domaine des résultats (**annexe, p113**).

Selon Stang (2010), un score supérieur ou égal à 7 désigne un faible risque de biais et une bonne qualité méthodologique. Le biais de publication est la tendance à favoriser la publication de résultats significatifs dans les revues scientifiques, au détriment des résultats non significatifs. Il peut être mesuré par le test statistique d'Egger et Begg ainsi que par des graphiques en entonnoir (Funnel Plot).

### I. 6. Synthèse des données et analyse statistique

La méta-analyse a été réalisée avec le logiciel RevMan 5.4. Le rapport de cotes (OR) regroupés et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été utilisés pour évaluer l'association entre les infections respiratoires dues aux bactéries pathogènes et l'avènement des exacerbations chez des patients asthmatiques. La variation des estimations regroupées et l'hétérogénéité ont été évaluées respectivement à l'aide de l'indice  $I^2$  de Higgins, un seuil ( $I^2 > 50\%$ ) indique une grande hétérogénéité.

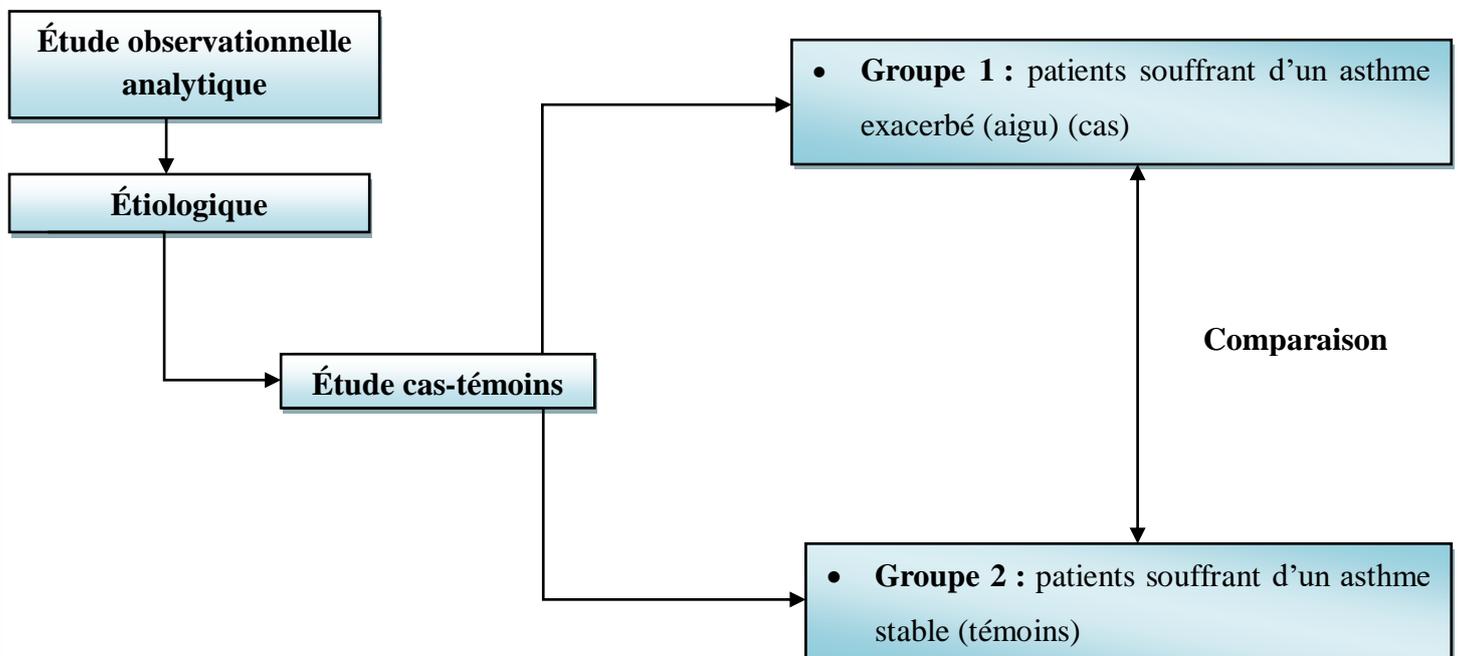
La méthode Mantel-Haenszel, avec un modèle à effets aléatoires et à effets fixes a été utilisée pour l'analyse. L'utilisation d'un modèle ou de l'autre dépend de l'hétérogénéité, si cette dernière est grande, il est préférable d'utiliser un modèle à effets aléatoires et vice-versa.

# **Chapitre II : Résultats**

### II. 1. Caractéristiques de l'étude

La stratégie de recherche que nous avons mise en place a permis d'identifier au total 5918 articles (études) potentiellement éligibles pour la présente étude. Suite à la suppression des articles en double, la lecture du titre, de l'abstract, 54 résumés et titres ont été choisis et enregistrés dans le logiciel Zotero 5.0.96.2 pour une analyse plus approfondie. Après avoir examiné le texte entier, 24 études ont répondu aux critères d'inclusion et jugées admissibles pour être incluses dans la méta-analyse (analyse quantitative). Parmi celles-ci, 6 études cas-témoins ont été sélectionnées afin d'évaluer statistiquement le lien entre le fait d'être exposé à une infection respiratoire d'origine bactérienne et la survenue de l'exacerbation d'asthme. En se basant sur les résultats extraits de ces études, nous avons comparé la prévalence de six espèces bactériennes susceptibles d'exacerber l'asthme entre un groupe d'asthmatiques exacerbés (groupe 1) et un groupe d'asthmatiques stables (groupe 2) (Fig 16, tab III). Nous avons par la suite analysé indépendamment chaque espèce bactérienne suspectée d'être impliquée dans les exacerbations d'asthme avec les 24 études incluses.

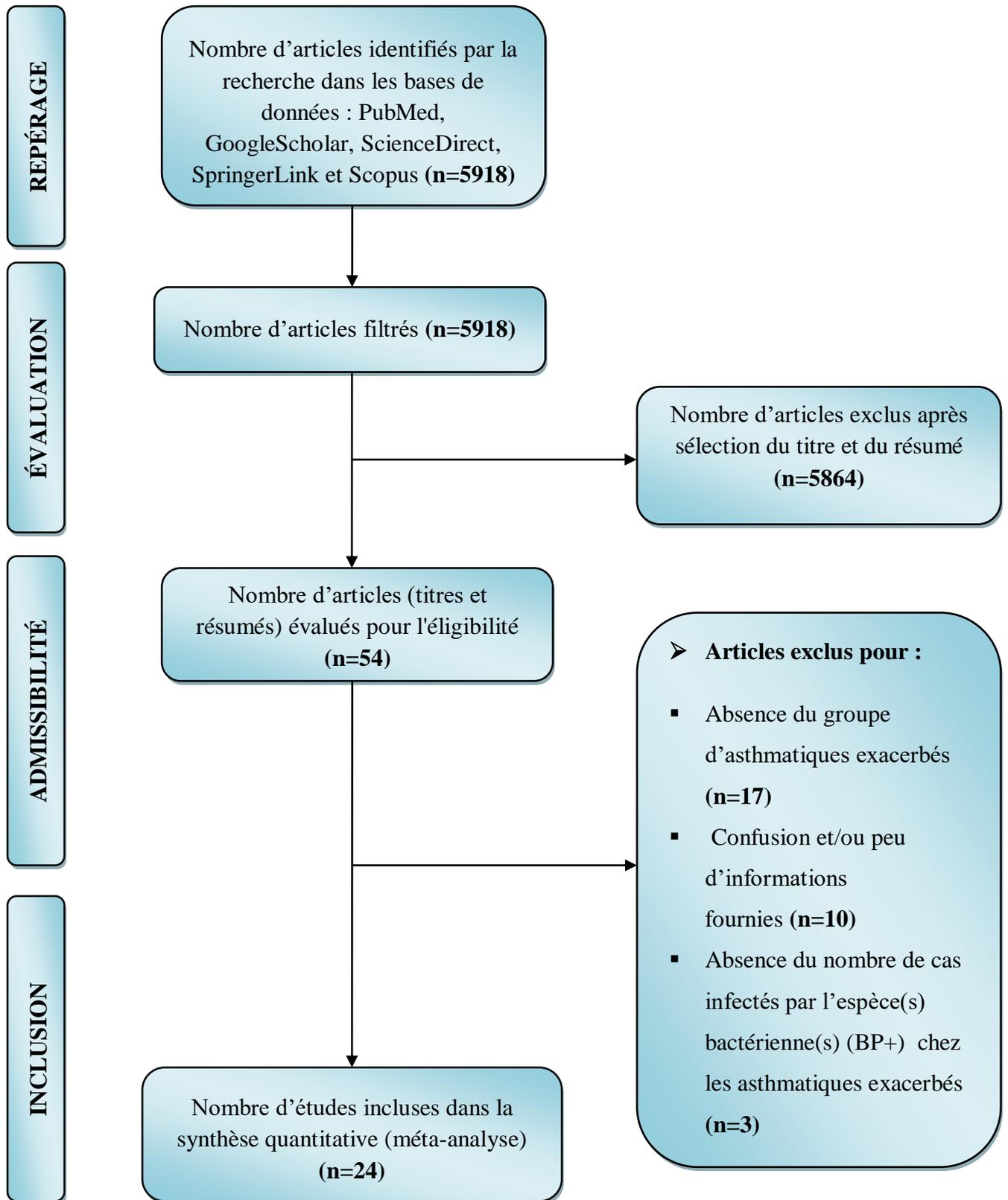
- **Hypothèse : l'infection bactérienne des voies respiratoires impacte la survenue des exacerbations de l'asthme ?**



**Figure 16.** Comparaison de la prévalence de bactéries pathogènes entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés et un autre de patients asthmatiques stables (non exacerbés).

## Chapitre II : Résultats

### II. 1.1. Organigramme PRISMA de stratégie de recherche et sélection des études



**Figure 17.** Organigramme PRISMA de la stratégie de recherche documentaire et de sélection des études.

## Chapitre II : Résultats

### II. 1.2. Principales caractéristiques des études exploitées pour investiguer l'association entre les bactéries pathogènes et la survenance de l'exacerbation de l'asthme

**Tableau III.** Comparaison de la prévalence de bactéries pathogènes représentées par six espèces bactériennes (six études) entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés (G1) et un groupe de patients asthmatiques stables (G2).

Référence, année	Pays	Bactéries pathogènes identifiées par différentes études	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1	Groupe 2
				sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
Lieberman et al., 2003 [19]	Finlande	<i>Legionella pneumophila</i> (LP)	Sérologie	5/100 (5 %)	3/100 (3 %)
Biscardi et al., 2004 [3]	France	<i>Bordetella pertussis</i> (BP)	PCR, sérologie	1/119 (0,84 %)	0/152 (0%)
Seddon et al., 1992 [28]	Royaume-Uni	<i>Moraxella catarrhalis</i> (MC)	Culture des prélèvements pharyngés	15/20 (75 %)	14/20 (70 %)
Iikura et al., 2015 [21]	Japon	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (SP)	PCR multiplex	9/50 (18,8 %)	0/20 (0 %)
Iramain et al., 2016 [14]	Paraguay	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (CP)	Sérologie (IgM)	7/26 (26,9 %)	2/29 (6,9 %)
Kumar et al., 2019 [18]	Inde	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (MP)	Sérologie	47/50 (94 %)	8/30 (26,67 %)
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) pour les six espèces bactériennes pathogènes chez les deux groupes</b>				<b>84/365 (23 %)</b>	<b>27/351 (7,7 %)</b>

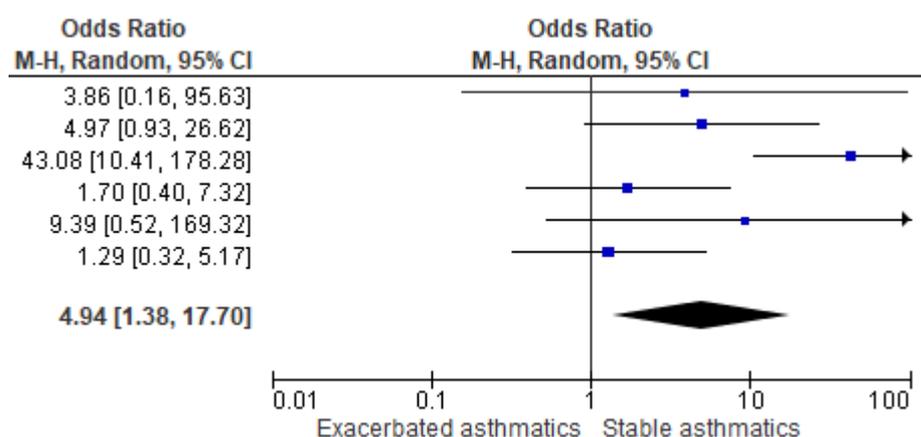
**BP + (cas positifs)** : Présence de Bactéries Pathogènes chez les participants, **n** : nombre total de participants, **PCR** : Polymerase Chain Reaction.

## Chapitre II : Résultats

### II. 2. Analyse statistique de l'effet infectieux bactérien dans la survenue de l'exacerbation chez les asthmatiques au moyen d'un graphique en forêt (Forest Plot)

- Le rapport de cotes (OR, Odds Ratio) a été utilisé pour étudier et comparer la fréquence des bactéries pathogènes (infections respiratoires) entre les asthmatiques exacerbés et les asthmatiques stables. La méthode Mantel-Haenszel, avec un modèle à effets aléatoires (REM) a été choisie pour cette analyse.

Study or Subgroup	Exacerbated asthmatics		Stable asthmatics		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Biscardi et al., 2004 (BP)	1	119	0	152	10.0%	3.86 [0.16, 95.63]
Iramain et al., 2016 (CP)	7	26	2	29	18.4%	4.97 [0.93, 26.62]
Kumar et al., 2019 (MP)	47	50	8	30	20.2%	43.08 [10.41, 178.28]
Liebermann et al., 2003 (LP)	5	100	3	100	19.9%	1.70 [0.40, 7.32]
Likura et al., 2015 (SP)	9	50	0	20	11.3%	9.39 [0.52, 169.32]
Seddon et al., 1992 (MC)	15	20	14	20	20.4%	1.29 [0.32, 5.17]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>365</b>		<b>351</b>	<b>100.0%</b>	<b>4.94 [1.38, 17.70]</b>
Total events	84		27			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 1.58; Chi <sup>2</sup> = 14.85, df = 5 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 66%						
Test for overall effect: Z = 2.45 (P = 0.01)						

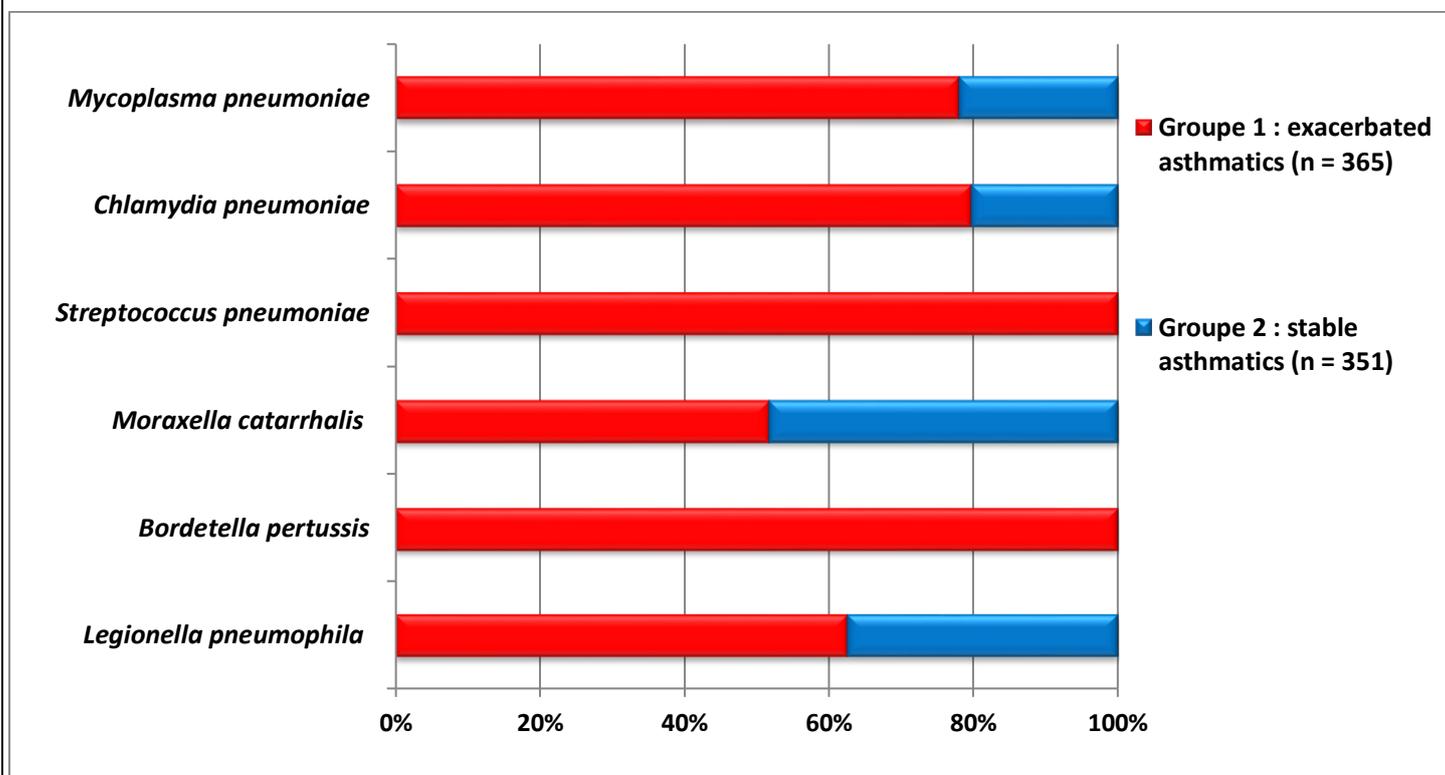


**Figure 18.** Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets aléatoires (REM) concernant la différence de prévalence des infections respiratoires dues aux bactéries pathogènes entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance (IC) de 95 %.

## Chapitre II : Résultats

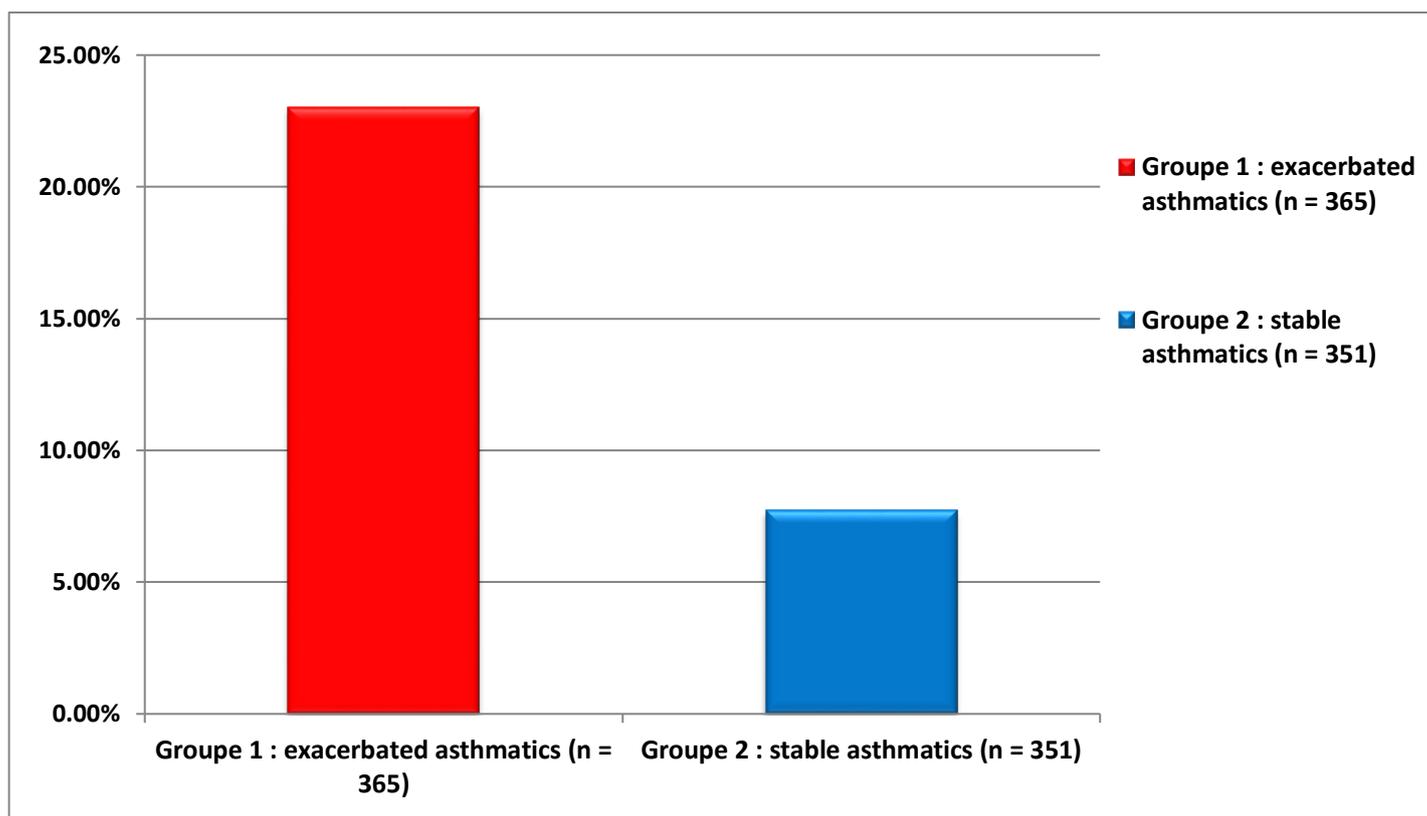
- Sur les 24 études incluses dans la présente étude, six ensemble de données ont estimé les différences de prévalence des infections respiratoires dues aux bactéries pathogènes entre les patients souffrant d'un asthme exacerbé (n = 365) et les patients souffrant d'un asthme stable (n = 351) (**tab III**). Les résultats du modèle à effets aléatoires (Random effects model ou REM) ont révélé que les asthmatiques exacerbés présentaient un taux d'infection significativement plus élevé que les asthmatiques stables (OR, 4,94 ; IC à 95 %, 1,38-17,70 ;  $I^2 = 66\%$ ) (**fig 18**). Les résultats de toutes les études incluses sont en faveur des patients asthmatiques stables, y compris l'effet global ( $>1$ ), c'est-à-dire qu'ils présentaient beaucoup moins d'infection bactérienne par rapport aux patients asthmatiques exacerbés. L'hétérogénéité est un peu plus élevée au regard du seuil ( $I^2 > 50\%$ ), ce qui peut s'expliquer par les différences des tailles d'échantillon et/ou des outils méthodologiques entre les études. Dans le cas de cette analyse comparative, l'hypothèse d'égalité des paramètres ou  $H_0$  (l'hypothèse nulle) est rejetée et l'hypothèse alternative ou  $H_1$  est acceptée car on conclut à l'existence d'une différence ou d'un effet statistiquement significatif ( $p = 0,01$ ).

### II. 3. Histogramme de fréquence de 6 espèces bactériennes pathogènes chez un groupe d'asthmatiques exacerbés (G1) et un groupe d'asthmatiques stables (G2)



**Figure 19.** Histogramme comparant la fréquence de 6 espèces bactériennes pathogènes entre un groupe d'asthmatiques exacerbés (G1) et un autre d'asthmatiques stables (G2).

## Chapitre II : Résultats



**Figure 20.** Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) d'origine bactérienne entre un groupe d'asthmatiques exacerbés et un groupe d'asthmatiques stables.

- Sur les 2432 asthmatiques exacerbés et 963 asthmatiques stables des 24 études incluses, 365 et 351 ont permis d'estimer respectivement le taux d'infection respiratoire due aux bactéries pathogènes (6 espèces) chez les asthmatiques souffrant d'un asthme exacerbé et/ou chez ceux souffrant d'un asthme stable (**tab III**).

- Sur un total de 365 asthmatiques exacerbés, 84 patients (23 %) étaient infectés, cependant, seulement 27 patients (7,7 %) sont infectés sur les 351 asthmatiques stables.

- L'analyse des histogrammes révèle que la prévalence globale des infections respiratoires dues aux bactéries pathogènes est plus importante chez les patients asthmatiques exacerbés (23 %), comparés aux patients asthmatiques stables (7,7 %).

## Chapitre II : Résultats

### II. 4. Analyse statistique et résultats d'identification bactériologique de chaque espèce bactérienne pathogène chez les patients asthmatiques exacerbés et stables

#### II. 4.1. *Mycoplasma pneumoniae*

**Tableau IV.** Identification et comparaison de la prévalence de *Mycoplasma pneumoniae* entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés et un groupe de patients asthmatiques stables.

Référence, année (18 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1	Groupe 2
				sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Seggev et al., 1986) [32]	États-Unis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (MP)	Sérologie (IgM)	20/95 (21%)	0/20 (0%)
(Biscardi et al., 2004) [3]	France		PCR, sérologie	24/119 (20%)	8/152 (5,26 %)
(Annagür et al., 2007) [2]	Turquie		Sérologie (IgM)	3/37 (8,1 %)	0/42 (0 %)
(Ou et al., 2008) [25]	Chine		Sérologie	99/319 (31,03%)	10/151 (6,62%)
(Gao et al., 2015) [33]	Chine		Tests de fonction pulmonaire, l'examen d'induction des expectorations, sérologie (IgM, IgG et IgE)	38/78 (48,71%)	22/71 (30,98%)
(Iramain et al., 2016) [14]	Paraguay		Sérologie (IgM)	6/27 (22,22 %)	2/29 (6,9 %)

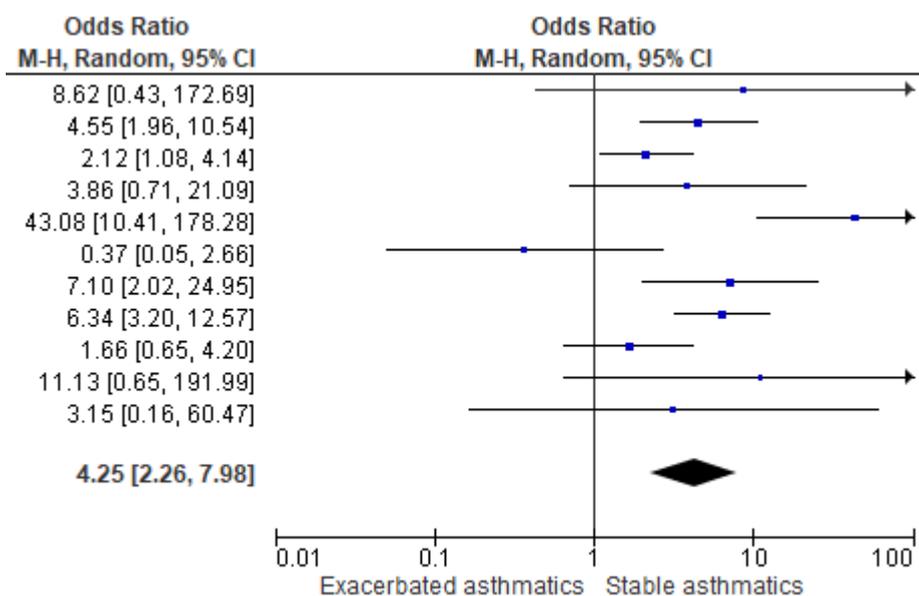
## Chapitre II : Résultats

(Kumar et al., 2019) [18]	Inde	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (MP)	Sérologie	47/50 (94%)	8/30 (26,67%)
(Thumerelle et al., 2003) [36]	France		Sérologie	4/82 (5%)	0/27 (0%)
(Liebermann et al., 2003) [19]	Finlande		Sérologie	18/100 (18%)	3/100 (3%)
(Leung et al., 2010) [20]	Chine		PCR multiplex	2/206 (1%)	2/77 (2,6%)
(Qassem et al., 2013) [26]	Koweït		PCR uniplex	10/74 (13,51 %)	10/116 (8,62 %)
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Mycoplasma pneumoniae</i> chez les asthmatiques exacerbés et stables</b>				<b>271/1187 (22,83 %)</b>	<b>65/815 (7,98 %)</b>
(Xie et al., 2020) [38]	Chine	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (MP)	Culture bactérienne des prélèvements nasopharyngés	37/225 (16,4%)	ND
(El Sayed Zaki et al., 2009) [9]	Égypte		Culture des expectorations	9/59 (15%)	
(Sauvaget et al., 2014) [32]	France		PCR	4/125 (3,2%)	
(Freymuth et al., 1999) [11]	France		PCR	3/75 (4%)	
(João Silva et al., 2007) [16]	Portugal		PCR	6/37 (16,2%)	
(Cosentini et al., 2008) [8]	Italie		Sérologie	2/58 (3,49%)	
(Yoshii et al., 2017) [39]	Japon		PCR et méthodes conventionnelles	5/64 (7,8%)	
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Mycoplasma pneumoniae</i> chez les asthmatiques exacerbés</b>				<b>337/1828 (18,43 %)</b>	<b>ND</b>

## Chapitre II : Résultats

- Le rapport de cotes (OR) a été utilisé pour étudier et comparer la fréquence de l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* entre les asthmatiques exacerbés et les asthmatiques stables. La méthode Mantel-Haenszel, avec un modèle à effets aléatoires (Random effects model) a été choisie pour cette analyse.

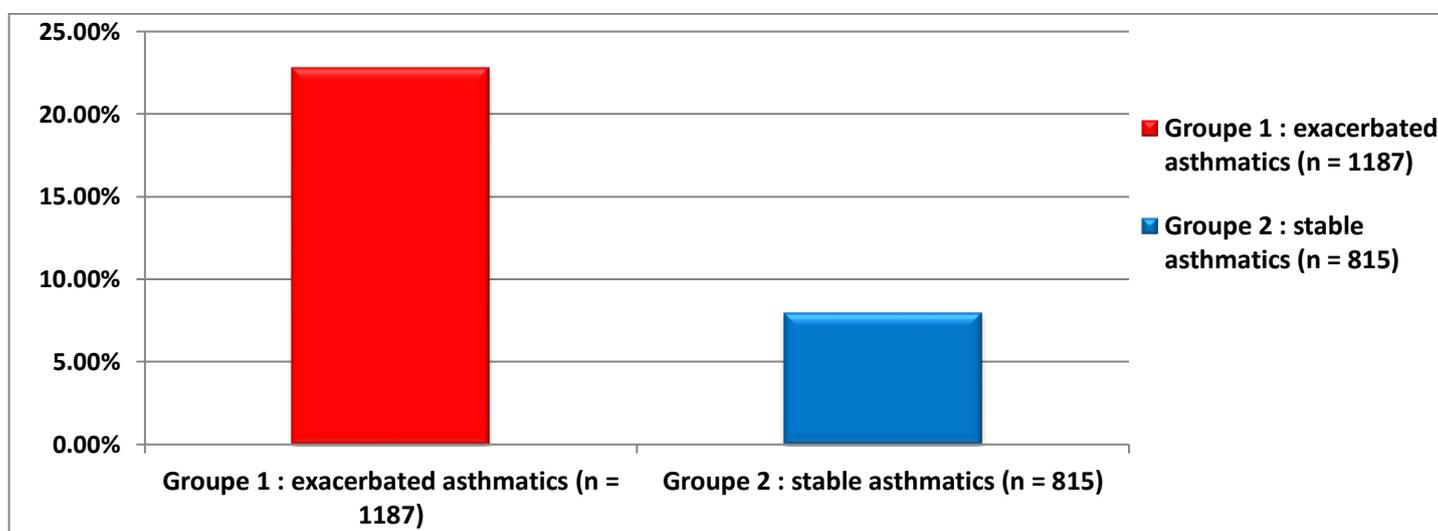
Study or Subgroup	Exacerbated asthmatics		Stable asthmatics		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Annagur et al., 2007	3	37	0	42	3.5%	8.62 [0.43, 172.69]
Biscardi et al., 2004	24	119	8	152	13.4%	4.55 [1.96, 10.54]
Gao et al., 2015	38	78	22	71	14.6%	2.12 [1.08, 4.14]
Iramain et al., 2016	6	27	2	29	7.7%	3.86 [0.71, 21.09]
Kumar et al., 2019	47	50	8	30	9.3%	43.08 [10.41, 178.28]
Leung et al., 2010	2	206	2	77	6.4%	0.37 [0.05, 2.66]
Liebermann et al., 2003	18	100	3	100	10.3%	7.10 [2.02, 24.95]
Ou et al., 2008	99	319	10	151	14.5%	6.34 [3.20, 12.57]
Qassem et al., 2013	10	74	10	116	12.7%	1.66 [0.65, 4.20]
Seggev et al., 1986	20	95	0	20	3.8%	11.13 [0.65, 191.99]
Thumerelle et al., 2003	4	82	0	27	3.6%	3.15 [0.16, 60.47]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1187</b>		<b>815</b>	<b>100.0%</b>	<b>4.25 [2.26, 7.98]</b>
Total events	271		65			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.59; Chi <sup>2</sup> = 26.97, df = 10 (P = 0.003); I <sup>2</sup> = 63%						
Test for overall effect: Z = 4.50 (P < 0.00001)						



**Figure 21.** Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets aléatoires (Random effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant l'OR et IC de 95 %.

## Chapitre II : Résultats

- Sur les 24 études incluses, onze ont estimé les différences de prévalence de l'infection respiratoire à *Mycoplasma pneumoniae* entre les patients souffrant d'un asthme exacerbé (n = 1187) et les patients souffrant d'un asthme stable (n = 815) (**tab IV**). Les résultats du modèle à effets aléatoires (Random effects model) ont révélé que les asthmatiques exacerbés présentaient un taux d'infection à *M pneumoniae* significativement plus élevé que les asthmatiques stables (OR, 4,25 ; IC à 95 %, 2,26-7,98 ;  $I^2 = 63\%$ ). De plus, les résultats de toutes les études sont tous en faveur des asthmatiques stables (moins d'infection), y compris l'effet global ( $>1$ ), à part ceux de Leung et al. (2010) (**fig 21**). L'hétérogénéité est un peu plus élevée par rapport au seuil ( $I^2 > 50\%$ ), ce qui peut s'expliquer par les différences des tailles d'échantillon et/ou des outils méthodologiques entre les études.



**Figure 22.** Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à *Mycoplasma pneumoniae*.

- Sur les 2432 asthmatiques exacerbés et 963 asthmatiques stables extraits des 24 études incluses, 1187 et 815 ont permis d'estimer respectivement (22,83 % vs. 7,98 %) le taux d'infection respiratoire à *Mycoplasma pneumoniae* (**tab IV**).

- Sur un total de 1187 asthmatiques exacerbés, l'infection était présente chez 271 patients (22,83 %) et sur un total de 815 asthmatiques stables, 65 patients (7,98 %) avaient été diagnostiqués positifs, démontrant que le pourcentage d'infection par pneumonie à mycoplasme chez les patients asthmatiques exacerbés était plus élevé.

- Dix-huit (18/24) études ont trouvé une infection respiratoire à *Mycoplasma pneumoniae* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de 1828 patients, 337 (18,43 %) présentaient l'infection.

## Chapitre II : Résultats

### II. 4.2. *Chlamydia pneumoniae*

**Tableau V.** Identification et comparaison de la prévalence de *Chlamydia pneumoniae* entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés et un groupe de patients asthmatiques stables.

Référence, année (14 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1	Groupe 2
				sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Biscardi et al., 2004) [3]	France	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (CP)	PCR, sérologie	4/119 (3,4%)	3/120 (2,5%)
(Annagür et al., 2007) [2]	Turquie		Sérologie (IgM)	5/37 (13,51 %)	0/42 (0 %)
(Iikura et al., 2015) [21]	Japon		PCR	1/50 (2,1%)	0/20 (0%)
(Iramain et al., 2016) [14]	Paraguay		Sérologie (IgM)	7/26 (26,9 %)	2/29 (6,9 %)
(Miyashita et al., 1998) [23]	Japon		Culture, PCR	11/168 (6,55 %)	1/108 (0,9 %)
(Liebermann et al., 2003) [19]	Finlande		Sérologie	8/100 (8%)	6/100 (6%)
(Leung et al., 2010) [20]	Chine		PCR multiplex	4/206 (1,9%)	1/77 (1,3%)

**BP + (cas positifs)** : Présence de Bactéries Pathogènes chez les participants, **n** : nombre total de participants, **PCR** : Polymerase Chain Reaction.

- La suite du tableau est dans la p 58.

## Chapitre II : Résultats

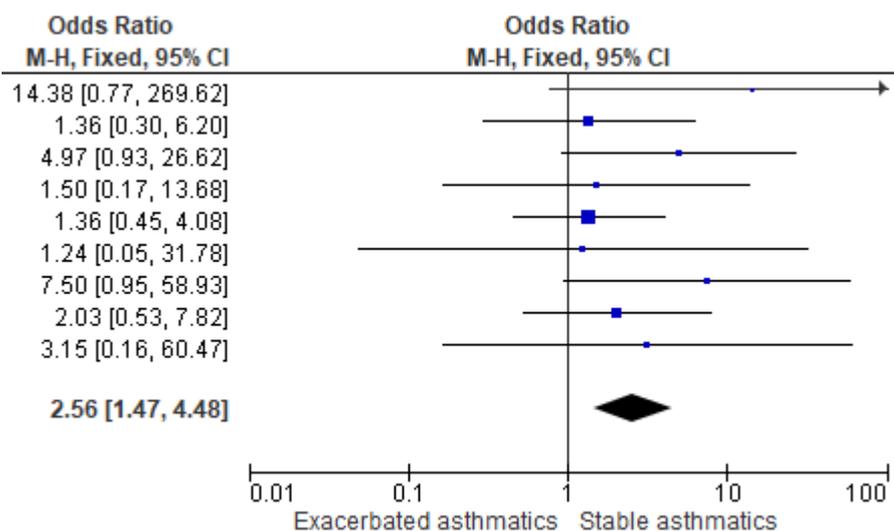
(Thumerelle et al., 2003) [36]	France	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (CP)	sérologie	4/82 (5%)	0/27 (0%)
(Qassem et al., 2013) [26]	Koweït		PCR uniplex	5/74 (6,76%)	4/116 (3,45 %)
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Chlamydia pneumoniae</i> chez les asthmatiques exacerbés et stables</b>				<b>49/862 (5,7 %)</b>	<b>17/639 (2,7 %)</b>
(Xie et al., 2020) [38]	Chine	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (CP)	Culture bactérienne des prélèvements nasopharyngés	1/225 (0,4%)	ND
(Freymuth et al., 1999) [11]	France		PCR	7/75 (9,33%)	
(João Silva et al., 2007) [16]	Portugal		PCR	1/37 (2,7 %)	
(Cosentini et al., 2008) [8]	Italie		Sérologie	19/58 (32,76%)	
(Yoshii et al., 2017) [39]	Japon		PCR et méthodes conventionnelles	1/64 (1,6%)	
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Chlamydia pneumoniae</i> pour les asthmatiques exacerbés</b>				<b>78/1321 (5,90 %)</b>	<b>ND</b>

**BP + (cas positifs)** : Présence de Bactéries Pathogènes chez les participants, **n** : nombre total de participants, **ND** : Non Déterminé, **PCR** : Polymerase Chain Reaction.

## Chapitre II : Résultats

- Le rapport de cotes (OR) est calculé pour comparer la fréquence de l'infection à *Chlamydia pneumoniae* entre les asthmatiques exacerbés et les asthmatiques stables. La méthode Mantel-Haenszel, avec un modèle à effets fixes (Fixed effects model) a été choisie pour cette analyse.

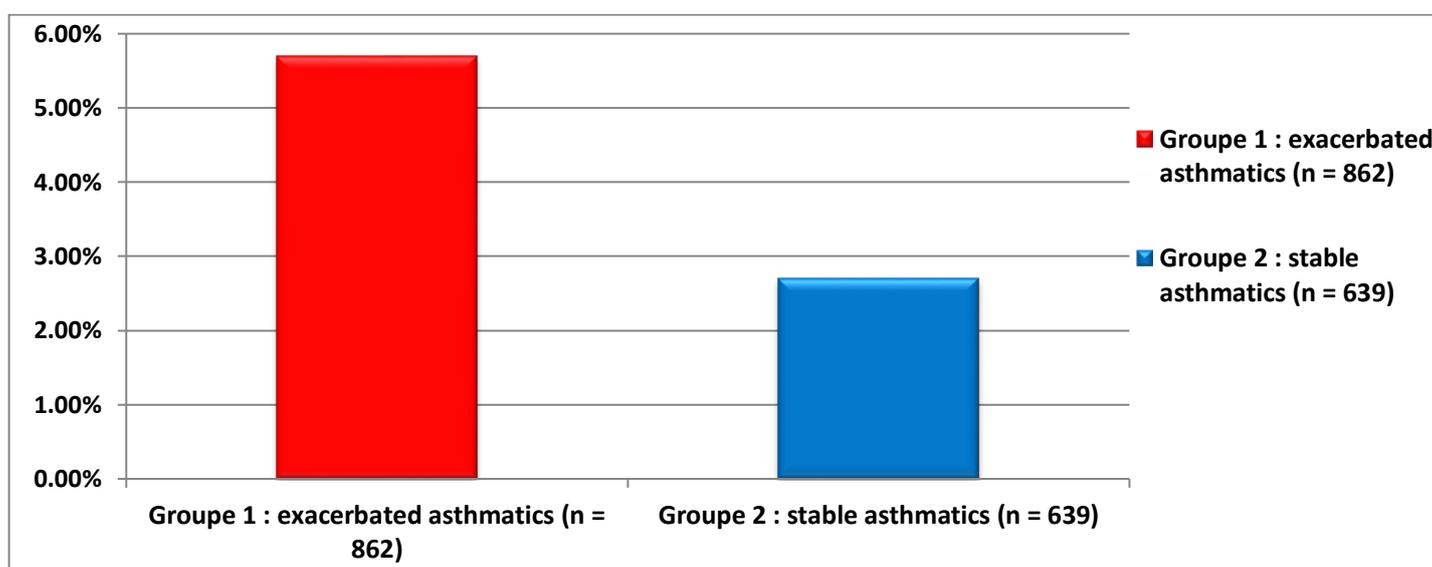
Study or Subgroup	Exacerbated asthmatics		Stable asthmatics		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Annagur et al., 2007	5	37	0	42	2.4%	14.38 [0.77, 269.62]
Biscardi et al., 2004	4	119	3	120	16.9%	1.36 [0.30, 6.20]
Iramain et al., 2016	7	26	2	29	8.1%	4.97 [0.93, 26.62]
Leung et al., 2010	4	206	1	77	8.4%	1.50 [0.17, 13.68]
Liebermann et al., 2003	8	100	6	100	32.4%	1.36 [0.45, 4.08]
Likura et al., 2015	1	50	0	20	4.0%	1.24 [0.05, 31.78]
Miyashita et al., 1998	11	168	1	108	6.7%	7.50 [0.95, 58.93]
Qassem et al., 2013	5	74	4	116	17.0%	2.03 [0.53, 7.82]
Thumerelle et al., 2003	4	82	0	27	4.1%	3.15 [0.16, 60.47]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>862</b>		<b>639</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.56 [1.47, 4.48]</b>
Total events	49		17			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 5.47, df = 8 (P = 0.71); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010)						



**Figure 23.** Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets fixes (Fixed effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à *Chlamydia pneumoniae* entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance de 95 %

## Chapitre II : Résultats

- Sur les 24 études incluses dans la présente étude, neuf ont estimé les différences de prévalence de l'infection respiratoire à *Chlamydia pneumoniae* entre les patients souffrant d'un asthme exacerbé (n = 862) et les patients souffrant d'un asthme stable (n = 639) (**tab V**). Les résultats du modèle à effets fixes (fixed effects model) ont révélé que les asthmatiques exacerbés présentaient un taux d'infection à *C pneumoniae* significativement plus élevé que les asthmatiques stables (OR, 2,56 ; IC à 95 %, 1,47-4,48 ;  $I^2 = 0\%$ ). De plus, les résultats des études sont tous en faveur des asthmatiques stables (moins d'infection), y compris l'effet global ( $>1$ ) (**fig 23**). Les études sont 100% homogènes ( $I^2 = 0\%$ ), même nombre de participants (taille d'échantillon), techniques identiques, même protocole suivi...etc.



**Figure 24.** Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à *Chlamydia pneumoniae*.

- Sur les 2432 asthmatiques exacerbés et 963 asthmatiques stables des 24 études incluses, 862 et 639 ont permis d'estimer respectivement (5,7% vs. 2,7%) le taux d'infection respiratoire à *Chlamydia pneumoniae* (**tab V**).

- Sur un total de 862 asthmatiques exacerbés, 49 patients (5,7 %) ont été diagnostiqués positifs à l'infection et sur un total de 639 asthmatiques stables, 17 patients (2,7 %) seulement avaient l'infection, démontrant ainsi que le pourcentage d'infection par pneumonie à *Chlamydia* chez les patients asthmatiques exacerbés était plus élevé.

- Sur les 24 études incluses, quatorze d'entre elles ont trouvé une infection respiratoire à *Chlamydia pneumoniae* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de **1321** patients, **78 (5,90 %)** étaient infectés par cette espèce.

## Chapitre II : Résultats

### II. 4.3. *Streptococcus pneumoniae*

**Tableau VI.** Identification et prévalence de *Streptococcus pneumoniae* chez un groupe de patients asthmatiques exacerbés et chez un groupe de patients asthmatiques stables.

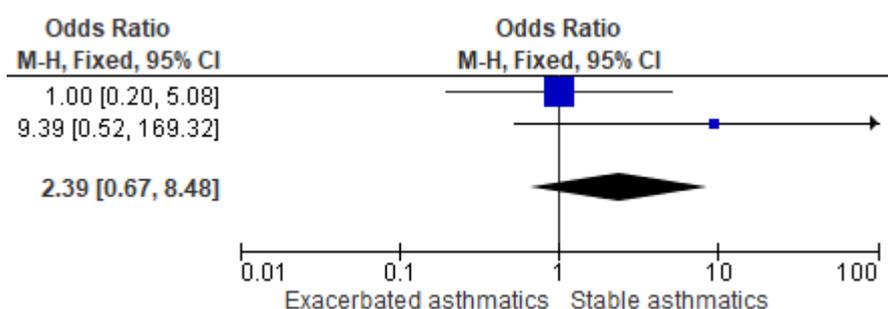
Référence, année (7 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1 sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	Groupe 2 sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Iikura et al., 2015) [21]	Japon	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (SP)	PCR multiplex	9/50 (18%)	0/20 (0%)
(Liebermann et al., 2003) [19]	Finlande		Sérologie	3/100 (3%)	3/100 (3%)
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Streptococcus pneumoniae</i> pour les asthmatiques exacerbés et stables</b>				<b>12/150 (8 %)</b>	<b>3/120 (2,5 %)</b>
(Yoshii et al., 2017) [39]	Japon	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (SP)	PCR et méthodes conventionnelles	6/64 (9,4%)	ND
(El Sayed Zaki et al., 2009) [9]	Égypte		Analyse des expectorations	32/59 (54%)	
(Kama et al., 2020) [17]	Japon		Culture bactérienne des prélèvements pharyngés	33/111 (29,7%)	
(Soheir et al., 2017) [27]	Égypte		Culture et analyse des expectorations	9/60 (15%)	
(Cazzola et al., 1991) [7]	Italie		Examen cytobactériologique des expectorations	52/193 (27%)	
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Streptococcus pneumoniae</i> pour les asthmatiques exacerbés</b>				<b>92/444 (20,72%)</b>	<b>ND</b>

**NB :** le résultat de l'étude Cazzola et al., 1991 (52/193) n'entre pas dans le calcul total car il concerne 5 bactéries pathogènes dont *Streptococcus pneumoniae*, le résultat pour cette espèce seule n'a pas été trouvé.

## Chapitre II : Résultats

- Le rapport de cotes (OR) a été utilisé pour étudier et comparer la fréquence de l'infection à *Streptococcus pneumoniae* entre les asthmatiques exacerbés et les asthmatiques stables. La méthode Mantel-Haenszel, avec un modèle à effets fixes (Fixed effects model) a été choisie pour cette analyse.

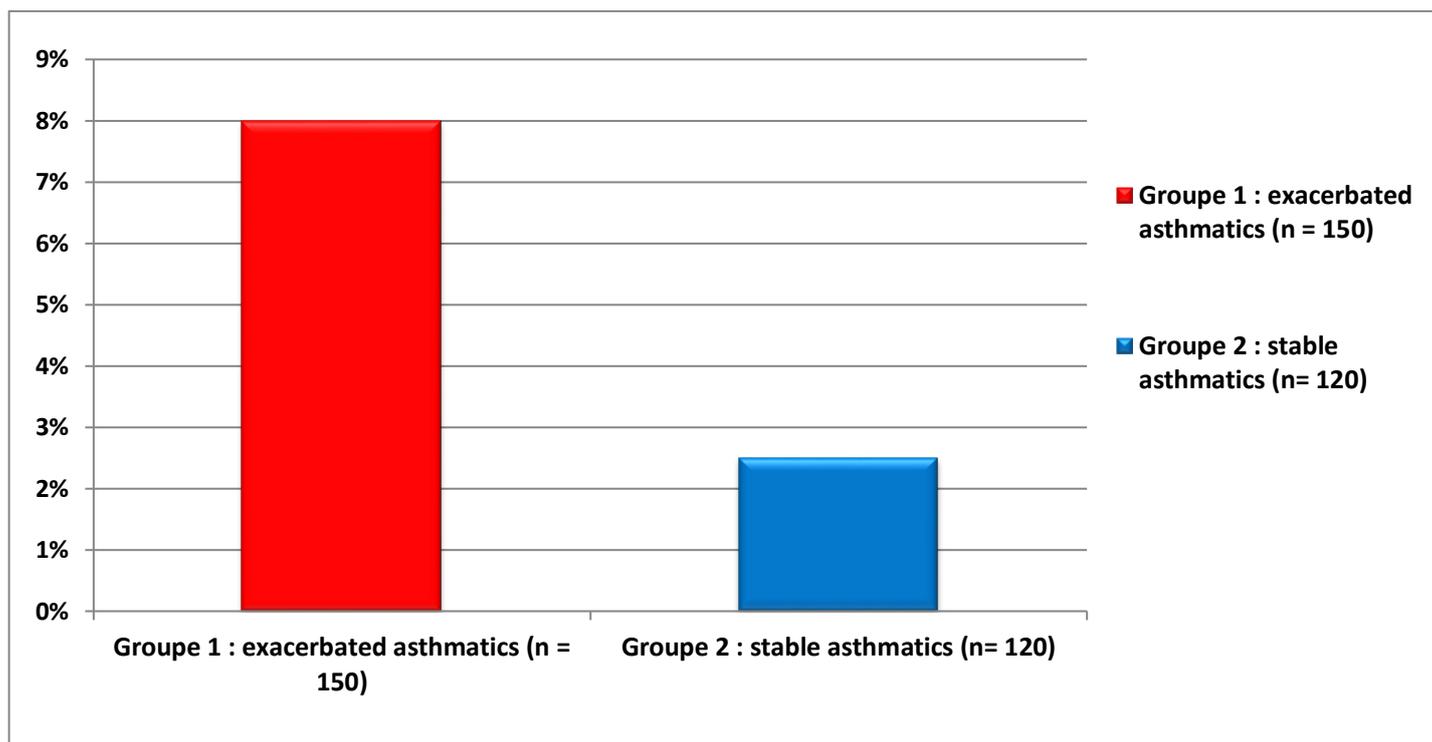
Study or Subgroup	Exacerbated asthmatics		Stable asthmatics		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Liebermann et al., 2003	3	100	3	100	83.5%	1.00 [0.20, 5.08]
Likura et al., 2015	9	50	0	20	16.5%	9.39 [0.52, 169.32]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>150</b>		<b>120</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.39 [0.67, 8.48]</b>
Total events	12		3			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.96, df = 1 (P = 0.16); I <sup>2</sup> = 49%						
Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)						



**Figure 25.** Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets fixes (Fixed effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à *Streptococcus pneumoniae* entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance de 95%.

- Le Forest Plot ci-dessus ne permet pas de conclure de manière formelle l'existence d'une différence ni d'un effet statistiquement significatif car le losange touche l'axe de neutralité et ( $p = 0,18$ ), ça peut s'expliquer par l'indisponibilité ou l'insuffisance des données. Par conséquent, l'hypothèse alternative ou  $H_1$  est rejetée.

- Les résultats de l'étude de Liebermann et *al.* (2003) sont neutres (c'est-à-dire que le taux d'infection du groupe 1 égale celui du groupe 2), tandis que les résultats de l'étude de Likura et *al.* (2015) sont en faveur des asthmatiques stables, y compris l'effet global ( $>1$ ) (OR, 2,39 ; IC à 95 % , 0,67-8,48 ;  $I^2 = 49$  %), c'est-à-dire qu'ils présentaient moins d'infection par rapport aux asthmatiques exacerbés, démontrant ainsi que le taux d'infection chez le groupe d'asthme exacerbé est 2,3 fois plus élevé, comparé à l'autre groupe (**fig 25**).



**Figure 26.** Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à *Streptococcus pneumoniae*.

- Sur les 2432 asthmatiques exacerbés et 963 asthmatiques stables des 24 études incluses, 150 et 120 ont permis d'estimer respectivement (8% vs. 2,5%) le taux d'infection respiratoire à *Streptococcus pneumoniae* (**tab VI**).

- Sur un total de 150 asthmatiques exacerbés, l'infection était présente chez 12 patients (8 %), alors que chez les 120 asthmatiques stables, 3 patients (2,5 %) seulement avaient l'infection, démontrant ainsi que le pourcentage d'infection par pneumonie à *Streptococcus* chez les patients asthmatiques exacerbés était plus élevé.

- Sur les 24 études incluses, sept d'entre elles ont trouvé une infection respiratoire à *Streptococcus pneumoniae* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de **444** patients, **92 (20,72 %)** avaient l'infection.

## Chapitre II : Résultats

### II. 4.4. *Moraxella catarrhalis*

**Tableau VII.** Identification et prévalence de *Moraxella catarrhalis* chez les patients asthmatiques exacerbés.

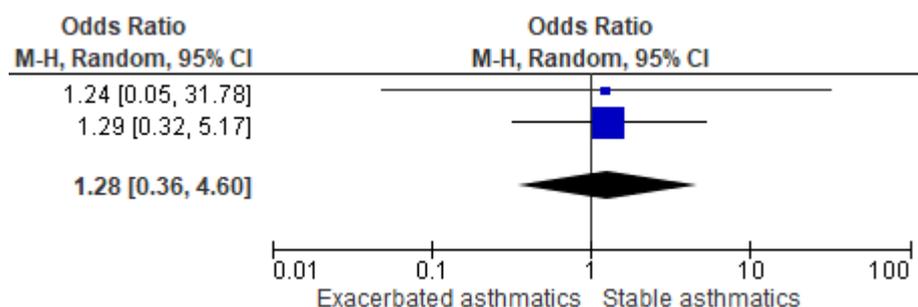
Référence, année (6 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1 sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	Groupe 2 sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Iikura et al., 2015) [21]	Japon	<i>Moraxella catarrhalis</i> (MC)	PCR multiplex	1/50 (2%)	0/20 (0%)
(Seddon et al., 1992) [28]	Royaume-Uni		Culture bactérienne des prélèvements pharyngés	15/20 (75 %)	14/20 (70 %)
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Moraxella catarrhalis</i> pour les asthmatiques exacerbés et stables</b>				<b>16/70 (23 %)</b>	<b>14/40 (35 %)</b>
(Soheir et al., 2017) [27]	Égypte	<i>Moraxella catarrhalis</i> (MC)	Culture et analyse des expectorations	7/60 (11,67%)	ND
(Yoshii et al., 2017) [39]	Japon		PCR et méthodes conventionnelles	2/64 (3,1%)	
(Kama et al., 2020) [17]	Japon		Culture bactérienne des prélèvements pharyngés	13/111 (11,7%)	
(Cazzola et al., 1991) [7]	Italie		Examen cytobactériologique des expectorations	52/193 (27%)	
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Moraxella catarrhalis</i> pour les asthmatiques exacerbés</b>				<b>38/305 (12,46 %)</b>	<b>ND</b>

**NB :** le résultat de l'étude Cazzola et al., 1991 (52/193) n'entre pas dans le calcul total car il concerne 5 bactéries pathogènes dont *Moraxella catarrhalis*, le résultat pour cette espèce n'a pas été trouvé.

## Chapitre II : Résultats

- Le rapport de cotes (OR) a été utilisé pour étudier et comparer la fréquence de l'infection à *Moraxella catarrhalis* entre les asthmatiques exacerbés et les asthmatiques stables. La méthode Mantel-Haenszel, avec un modèle à effets aléatoires (Random effects model) a été choisie pour cette analyse.

Study or Subgroup	Exacerbated asthmatics		Stable asthmatics		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Likura et al., 2015	1	50	0	20	15.6%	1.24 [0.05, 31.78]
Seddon et al., 1992	15	20	14	20	84.4%	1.29 [0.32, 5.17]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>70</b>		<b>40</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.28 [0.36, 4.60]</b>
Total events	16		14			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 0.98); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)						

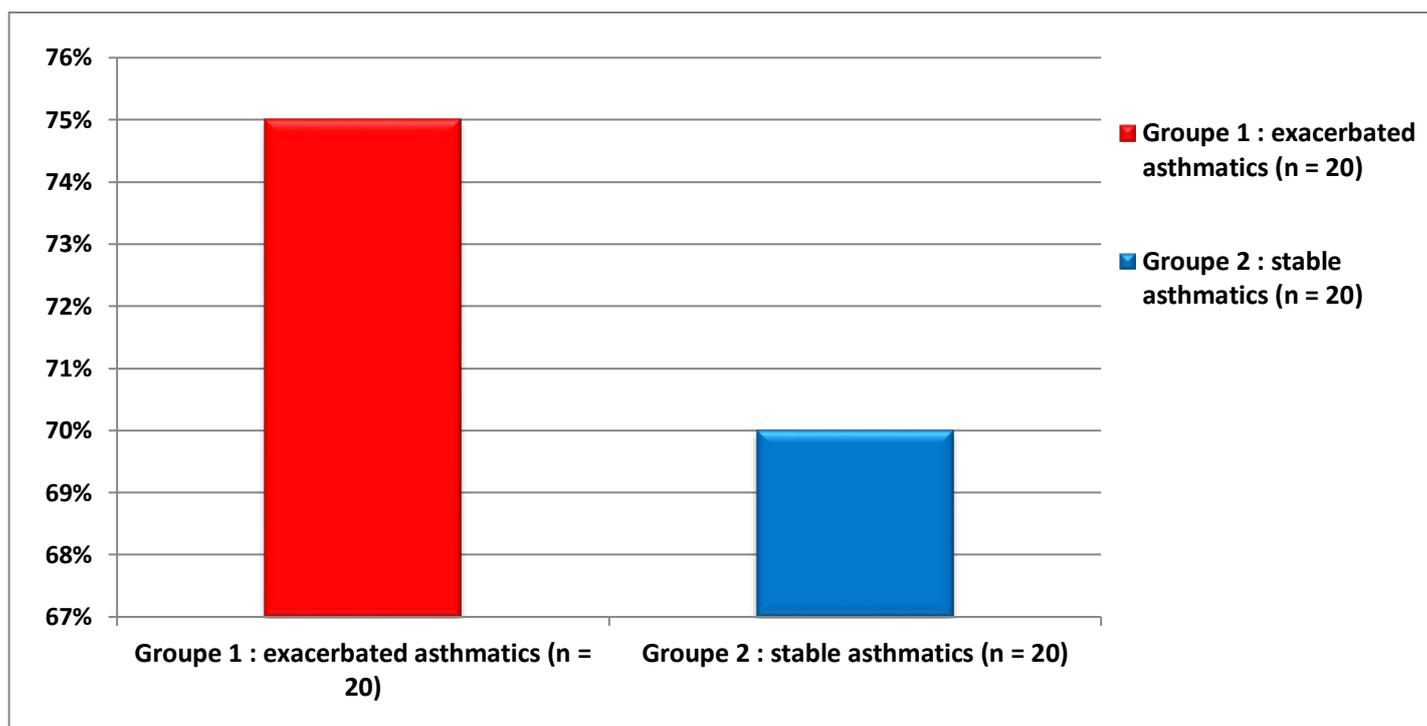


**Figure 27.** Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets aléatoires (Random effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à *Moraxella catarrhalis* entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance de 95 %.

- Le Forest Plot ci-dessus ne permet pas de conclure formellement l'existence d'une différence statistiquement significative ni d'un effet car le losange touche l'axe de neutralité et ( $p = 0,71$ ). Par conséquent, l'hypothèse d'égalité des paramètres ou  $H_0$  ne peut pas être rejetée dans ce cas.

- Les résultats des deux études (Seddon et al. (1992) ; Likura et al. (2015)) sont en faveur des asthmatiques stables, y compris l'effet global ( $>1$ ) (OR, 1,28 ; IC à 95 %, 0,36-4,60 ;  $I^2 = 0$  %), c'est-à-dire qu'ils avaient légèrement moins d'infection relativement aux asthmatiques exacerbés, révélant ainsi que le taux d'infection dans le groupe d'asthme exacerbé était 1,2 fois plus élevé que celui du deuxième groupe (**fig 27**). Les deux études sont 100% homogènes ( $I^2 = 0\%$ ), ressemblance des méthodes et techniques employées, ainsi que le nombre de participants.

## Chapitre II : Résultats



**Figure 28.** Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à *Moraxella catarrhalis*.

- Sur les 2432 asthmatiques exacerbés et 963 asthmatiques stables des 24 études incluses, 40 asthmatiques exacerbés (n=20) et stables (n=20) ont permis d'estimer respectivement (75% vs. 70%) le taux d'infection respiratoire à *Moraxella catarrhalis* (**tab VII**).

- Sur un total de 150 asthmatiques exacerbés, 15 patients (75 %) ont été diagnostiqués positifs à l'infection et sur un total de 120 asthmatiques stables, 14 patients (70 %) étaient infectés, révélant que le pourcentage d'infection par pneumonie à *M catarrhalis* chez les patients asthmatiques exacerbés était un peu plus élevé

- Sur les 24 études incluses, six d'entre elles ont trouvé une infection respiratoire à *M catarrhalis* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de 305 patients, 38 (12,46 %) ont été infectés.

## Chapitre II : Résultats

### II. 4.5. *Haemophilus influenzae*

**Tableau VIII.** Identification et prévalence de *Haemophilus influenzae* chez les patients asthmatiques exacerbés.

Référence, année (4 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1	Groupe 2
				sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Yoshii et al., 2017) [39]	Japon	<i>Haemophilus influenzae</i> (HI)	PCR et méthodes conventionnelles	17/64 (26,6%)	ND
(Kama et al., 2020) [17]	Japon		Culture bactérienne des prélèvements pharyngés	12/111 (10,8%)	
(Soheir et al., 2017) [27]	Égypte		Culture et analyse des expectorations	8/60 (13,3%)	
(Cazzola et al., 1991) [7]	Italie		Examen cyto bactériologique des expectorations	52/193 (27%)	
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Haemophilus influenzae</i> pour les asthmatiques exacerbés</b>				<b>37/235 (15,75 %)</b>	

**NB :** le résultat de l'étude Cazzola et al., 1991 (52/193) n'entre pas dans le calcul total car il concerne 5 bactéries pathogènes dont *Haemophilus influenzae*, le résultat pour cette espèce seule n'a pas été trouvé.

- Sur les 24 études incluses, quatre d'entre elles ont trouvé une infection respiratoire à *Haemophilus influenzae* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de 235 patients, 37 (15,75 %) présentaient l'infection (tab VIII).

## Chapitre II : Résultats

### II. 4.6. *Staphylococcus aureus*

**Tableau IX.** Identification et prévalence de *Staphylococcus aureus* chez les patients asthmatiques exacerbés.

Référence, année (3 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1 sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	Groupe 2 sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(El Sayed Zaki et al., 2009) [9]	Égypte	<i>Staphylococcus aureus</i> (SA)	Culture des expectorations	23/59 (39%)	ND
(Soheir et al., 2017) [27]	Égypte		Culture et analyse des expectorations	6/60 (10%)	
(Cazzola et al., 1991) [7]	Italie		Examen cyto bactériologique des expectorations (crachats)	52/193 (27%)	
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Staphylococcus aureus</i> pour les asthmatiques stables</b>				<b>29/119 (24,37 %)</b>	<b>ND</b>

**NB :** le résultat de l'étude Cazzola et al., 1991 (52/193) n'entre pas dans le calcul total car il concerne 5 bactéries pathogènes dont *Staphylococcus aureus*, le résultat pour cette espèce seule n'a pas été trouvé.

- Sur les 24 études incluses, trois d'entre elles ont trouvé une infection respiratoire à *Staphylococcus aureus* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de 119 patients, 29 (24,37 %) ont été diagnostiqués positifs à cette espèce (tab IX).

## Chapitre II : Résultats

### II. 4.7. *Bordetella pertussis*

**Tableau X.** Identification et comparaison de la prévalence de *Bordetella pertussis* entre un groupe de patients asthmatiques exacerbés et un groupe de patients asthmatiques stables.

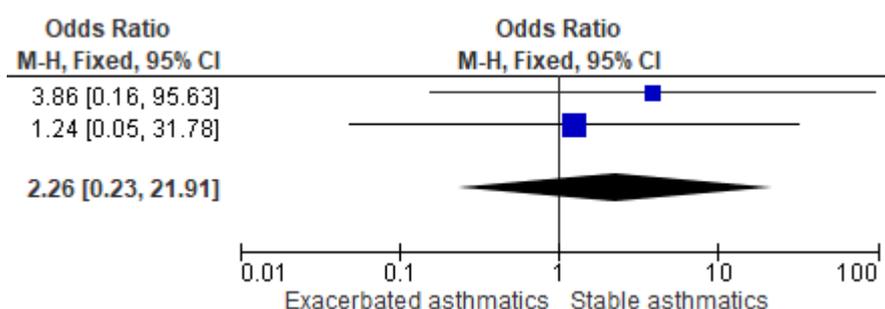
Référence, année (3 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1	Groupe 2
				sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Biscardi et al., 2004) [3]	France	<i>Bordetella pertussis</i> (BP)	PCR, sérologie	1/119 (0,84%)	0/152 (0 %)
(Iikura et al., 2015) [21]	Japon		PCR multiplex	1/50 (2%)	0/20 (0%)
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Bordetella pertussis</i> pour les asthmatiques exacerbés et stables</b>				<b>2/169 (1,18 %)</b>	<b>0/172 (0 %)</b>
(Xie et al., 2020)[38]	Chine	<i>Bordetella pertussis</i> (BP)	Culture bactérienne des prélèvements nasopharyngés	64/225 (28,4 %)	ND
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Bordetella pertussis</i> pour les asthmatiques exacerbés et stables</b>				<b>66/ 394 (16,75 %)</b>	<b>ND</b>

**BP + (cas positifs)** : Présence de Bactéries Pathogènes chez les participants, **n** : nombre total de participants, **ND** : Non Déterminé, **PCR** : Polymerase Chain Reaction.

- Le rapport de cotes (OR) a été utilisé pour étudier et comparer la fréquence de l'infection à *Bordetella pertussis* entre les asthmatiques exacerbés et les asthmatiques stables. La méthode Mantel-Haenszel, avec un modèle à effets fixes (Fixed effects model) a été choisie pour cette analyse.

## Chapitre II : Résultats

Study or Subgroup	Exacerbated asthmatics		Stable asthmatics		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Biscardi et al., 2004	1	119	0	152	38.7%	3.86 [0.16, 95.63]
Likura et al., 2015	1	50	0	20	61.3%	1.24 [0.05, 31.78]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>169</b>		<b>172</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.26 [0.23, 21.91]</b>
Total events	2		0			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.24, df = 1 (P = 0.63); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)						

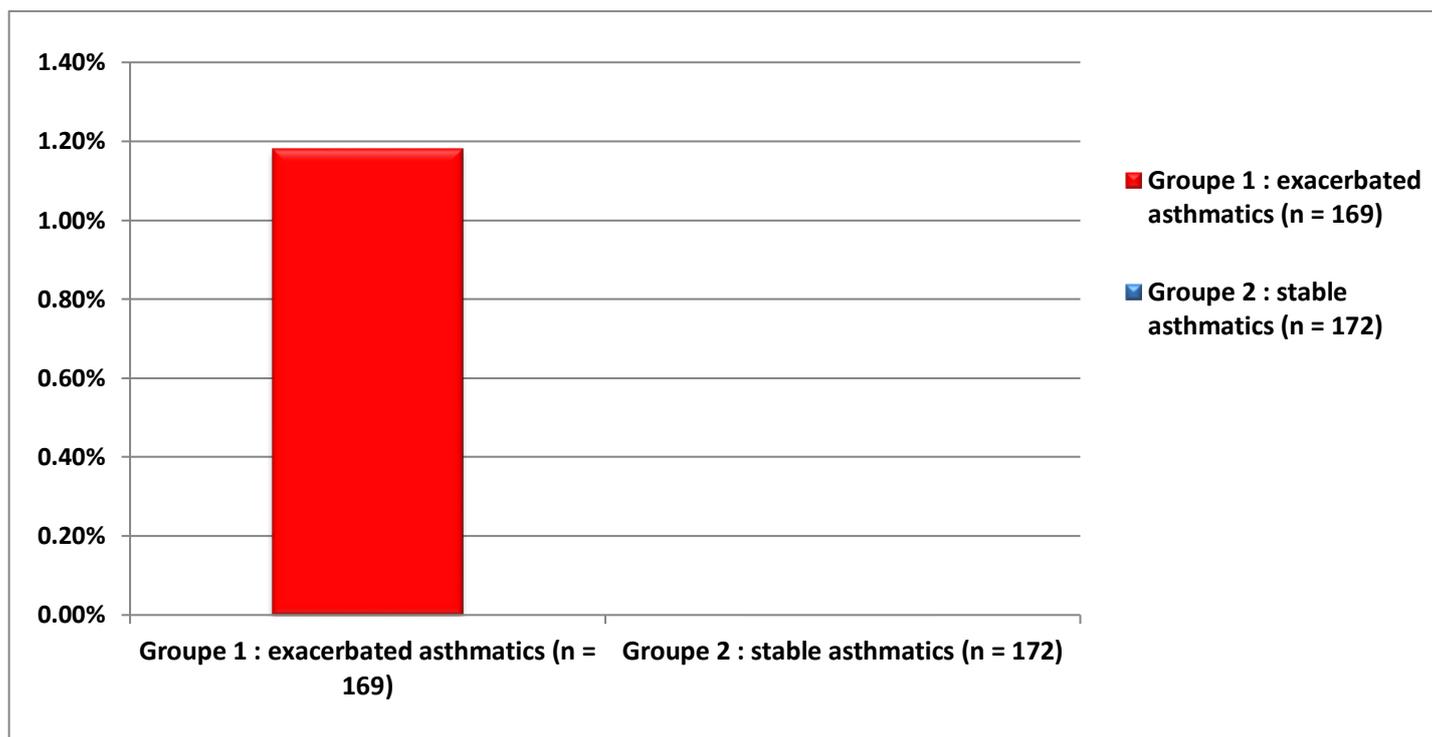


**Figure 29.** Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets fixes (Fixed effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à *Bordetella pertussis* entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance de 95 %.

- Le Forest Plot ci-dessus ne permet pas d'affirmer l'existence d'un effet ni d'une différence statistiquement significative car le losange touche l'axe de neutralité et ( $p = 0,48$ ). Par conséquent, l'hypothèse alternative ou  $H_1$  ne peut pas être acceptée.

- Les résultats des deux études (Biscardi et al. (2004) ; Likura et al. (2015)) sont tous en faveur des asthmatiques stables, y compris l'effet global ( $>1$ ) (OR, 2,26 ; IC à 95 %, 0,23-21,91 ;  $I^2 = 0$  %), c'est-à-dire qu'ils ne présentaient aucune infection dans ce cas là relativement aux asthmatiques exacerbés, révélant ainsi que le taux d'infection était 2,2 fois élevé chez le groupe d'asthme exacerbé par rapport au groupe témoin (asthme stable) (**fig 29**). Les deux études sont 100% homogènes ( $I^2 = 0\%$ ), ce qui veut dire que les méthodes et les techniques employées se ressemblent, ainsi que la taille des échantillons.

## Chapitre II : Résultats



**Figure 30.** Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à *Bordetella pertussis*.

- Sur les 2432 asthmatiques exacerbés et 963 asthmatiques stables des 24 études incluses, 169 et 172 ont permis d'estimer respectivement (1,18% vs. 0%) le taux d'infection respiratoire à *Bordetella pertussis* (**tab X**).

- Sur un total de 169 asthmatiques exacerbés, l'infection était présente uniquement chez 2 patients (1,18 %) et sur un total de 172 asthmatiques stables, aucun patient n'avait l'infection (0 %).

- Sur les 24 études incluses, trois (3/24) ont trouvé une infection respiratoire à *B pertussis* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de **394** patients, **66 (16,75 %)** d'entre eux ont été diagnostiqués positif.

## Chapitre II : Résultats

### II. 4.8. *Streptococcus pyogenes*

**Tableau XI.** Identification et prévalence de *Streptococcus pyogenes* chez les patients asthmatiques exacerbés.

Référence, année (2 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1	Groupe 2
				sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Yoshii et al., 2017) [39]	Japon	<i>Streptococcus pyogenes</i> (SP)	PCR et méthodes conventionnelles	2/64 (3,12 %)	ND
(Cazzola et al., 1991) [7]	Italie		Examen cytobactériologique des expectorations	52/193 (27%)	
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Streptococcus pyogenes</i> pour les asthmatiques exacerbés</b>				<b>2/64 (3,12 %)</b>	<b>ND</b>

**NB :** le résultat de l'étude Cazzola et al., 1991 (52/193) n'entre pas dans le calcul total car il concerne 5 bactéries pathogènes dont *Streptococcus pyogenes*, le résultat pour cette espèce seule n'a pas été trouvé.

- Sur les 24 études incluses, deux d'entre elles ont trouvé une infection respiratoire à *Streptococcus pyogenes* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de 64 patients, 2 (3,12 %) seulement étaient infectés par cette espèce (tab XI).

### II. 4.9. *Klebsiella pneumoniae*

**Tableau XII.** Identification et prévalence de *Klebsiella pneumoniae* chez les patients asthmatiques exacerbés et chez les patients asthmatiques stables.

Référence, année (2 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1	Groupe 2
				sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Iikura et al., 2015) [21]	Japon	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP)	PCR multiplex	1/50 (2 %)	0/20 (0 %)
(Soheir et al., 2017) [27]	Égypte		Culture et analyse des expectorations	6/60 (10 %)	ND
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Klebsiella pneumoniae</i> pour les asthmatiques exacerbés</b>				<b>7/110 (6,36 %)</b>	<b>ND</b>

**BP + (cas positifs) :** Présence de Bactéries Pathogènes chez les participants, **n :** nombre total de participants, **ND :** Non Déterminé, **PCR :** Polymerase Chain Reaction.

- Sur les 24 études incluses, deux d'entre elles ont trouvé une infection respiratoire à *Klebsiella pneumoniae* chez les asthmatiques exacerbés.
- Sur un total de **110** asthmatiques exacerbés, **7** patients (**6,36 %**) avaient l'infection (tab XII).

### II. 4.10. *Legionella pneumophila*

**Tableau XIII.** Identification et prévalence de *Legionella pneumophila* chez les patients asthmatiques exacerbés et chez les patients asthmatiques stables.

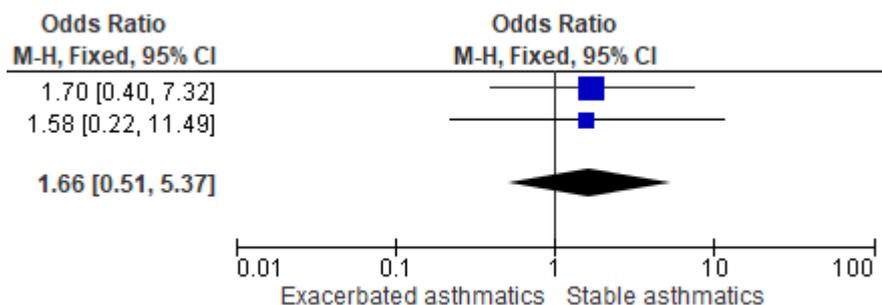
Référence, année (2 études)	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1	Groupe 2
				sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
(Liebermann et al., 2003) [19]	Finlande	<i>Legionella pneumophila</i> (LP)	Sérologie	5/100 (5 %)	3/100 (3 %)
(Qassem et al., 2013)[26]	Koweït		PCR uniplex	2/74 (2,70 %)	2/116 (1,72 %)
<b>Taux total de cas positifs (BP+, %) à <i>Legionella Pneumophila</i> pour les asthmatiques exacerbés et stables</b>				<b>7/174 (4,02 %)</b>	<b>5/216 (2,31%)</b>

**BP + (cas positifs) :** Présence de Bactéries Pathogènes chez les participants, **n :** nombre total de participants, **ND :** Non Déterminé, **PCR :** Polymerase Chain Reaction.

- Le rapport de cotes (OR) a été utilisé pour étudier et comparer la fréquence de l'infection à *Legionella pneumophila* entre les asthmatiques exacerbés et les asthmatiques stables. La méthode Mantel-Haenszel, avec un modèle à effets fixes (Fixed effects model) a été choisie pour cette analyse.

## Chapitre II : Résultats

Study or Subgroup	Exacerbated asthmatics		Stable asthmatics		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Liebermann et al., 2003	5	100	3	100	65.3%	1.70 [0.40, 7.32]
Qassem et al., 2013	2	74	2	116	34.7%	1.58 [0.22, 11.49]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>174</b>		<b>216</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.66 [0.51, 5.37]</b>
Total events	7		5			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 0.95); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)						

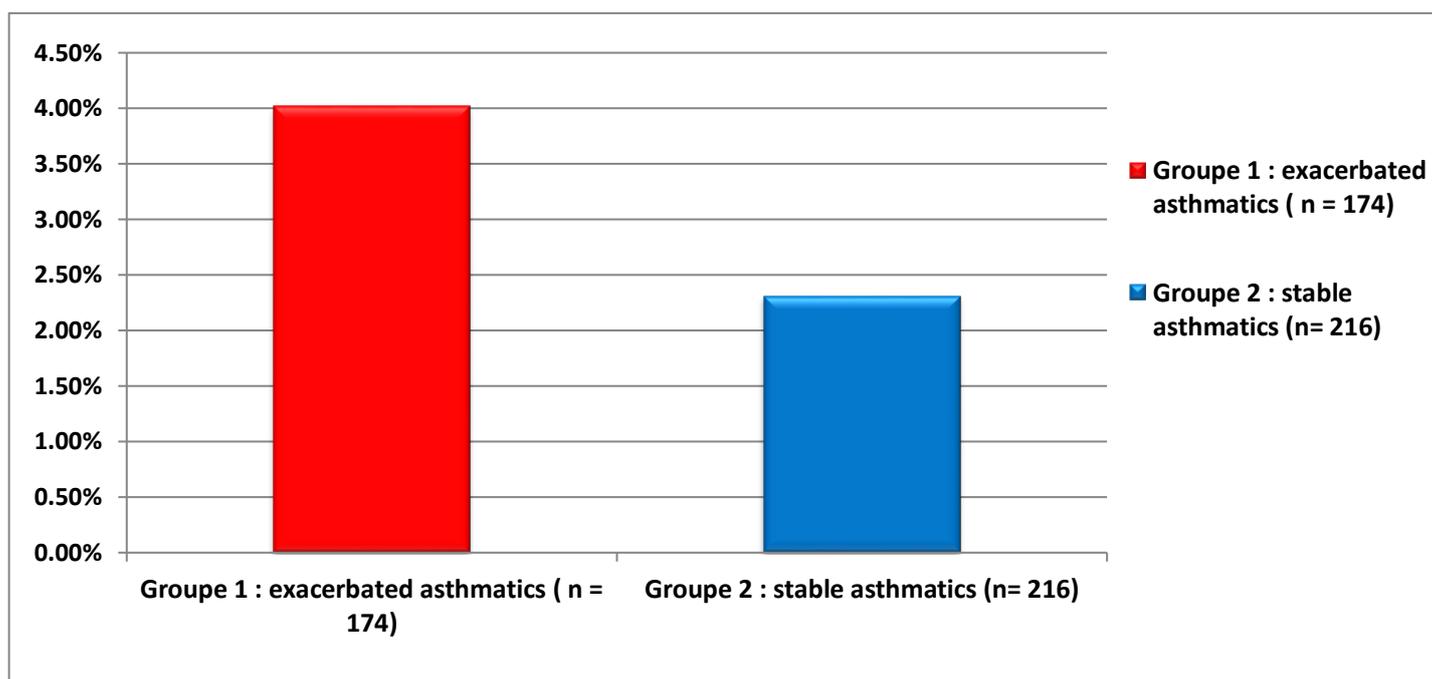


**Figure 31.** Diagramme de forêt (Forest Plot), combiné avec des effets fixes (Fixed effects model) concernant la différence de prévalence de l'infection à *Legionella pneumophila* entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance de 95 %.

- Le Forest Plot ci-dessus ne permet pas d'affirmer clairement l'existence d'un effet ni d'une différence statistiquement significative car le losange touche l'axe de neutralité et ( $p = 0,40$ ), ça peut s'expliquer par l'insuffisance des données. Par suite, l'hypothèse qu'une différence statistiquement existe est dans ce cas rejetée.

- Les résultats des deux études (Liebermann et *al.* (2003) ; Qassem et *al.* (2013)) sont en faveur des asthmatiques stables, y compris l'effet global ( $>1$ ), c'est-à-dire qu'ils présentaient moins d'infection (OR, 1,66 ; IC à 95 %, 0,51-5,37 ;  $I^2 = 0\%$ ), comparés aux asthmatiques exacerbés, révélant ainsi que le taux d'infection était 1,6 fois plus élevé chez le groupe d'asthme exacerbé par rapport à celui d'asthme stable (**fig 31**). Les deux études sont 100% homogènes ( $I^2 = 0\%$ ), ce qui veut dire que les méthodes et les techniques employées se ressemblent, ainsi que la taille des échantillons.

## Chapitre II : Résultats



**Figure 32.** Comparaison du taux d'infection respiratoire (%) à *Legionella pneumophila*.

- Sur les 2432 asthmatiques exacerbés et 963 asthmatiques stables des 24 études incluses, 174 et 216 ont permis d'estimer respectivement le taux d'infection respiratoire à *Legionella Pneumophila* chez les asthmatiques souffrant d'un asthme exacerbé et chez les asthmatiques souffrant d'un asthme stable (**tab XIII**).

- Sur un total de 174 asthmatiques exacerbés, 7 patients (4,02 %) étaient infectés et sur un total de 216 asthmatiques stables, 5 patients (2,31 %) étaient infectés par cette espèce, démontrant que le pourcentage d'infection par pneumonie à *L pneumophila* chez les patients asthmatiques exacerbés était plus élevé.

- Sur les 24 études incluses, deux d'entre elles ont trouvé une infection respiratoire à *L pneumophila* chez les asthmatiques exacerbés : sur un total de 174 patients, 7 (4,02%) d'entre eux étaient infectés par cette espèce.

### II. 4.11. Espèces bactériennes pathogènes identifiées par une seule étude (cinq espèces)

**Tableau XIV.** Prévalence de cinq espèces bactériennes pathogènes identifiées chacune par une seule étude chez les patients asthmatiques exacerbés et pour certaines espèces même chez les patients asthmatiques stables.

Référence, année	Pays	Bactérie pathogène identifiée	Méthode d'identification bactériologique	Groupe 1 sujets souffrant d'un asthme exacerbé (BP+)/n	Groupe 2 sujets souffrant d'un asthme stable (BP+)/n
Annagür et al., 2007 [2]	Turquie	<i>Helicobacter Pylori</i> (HP)	Sérologie (IgM)	14/37 (37,8 %)	11/42 (26,2 %)
(Iikura et al., 2015) [21]	Japon	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (HP)	PCR multiplex	1/50 (2 %)	0/20 (0 %)
(Soheir et al., 2017) [27]	Égypte	<i>Acinetobacter baumannii</i> (AB)	Culture et analyse des expectorations	4/60 (6,67 %)	ND
(Soheir et al., 2017) [27]	Égypte	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA)	Culture et analyse des expectorations	4/60 (6,67 %)	
(Soheir et al., 2017) [27]	Égypte	<i>Escherichia coli</i> (EC)	Culture et analyse des expectorations	2/60 (3,33 %)	

**BP + (cas positifs)** : Présence de Bactéries Pathogènes chez les participants, **n** : nombre total de participants, **ND** : Non Déterminé, **PCR** : Polymerase Chain Reaction.

## Chapitre II : Résultats

### II. 5. Résultats globaux d'identification bactériologique des espèces bactériennes pathogènes chez les asthmatiques éprouvant des exacerbations de l'asthme

**Tableau XV.** Prévalence globale et classement de toutes les espèces bactériennes pathogènes identifiées chez les patients asthmatiques exacerbés.

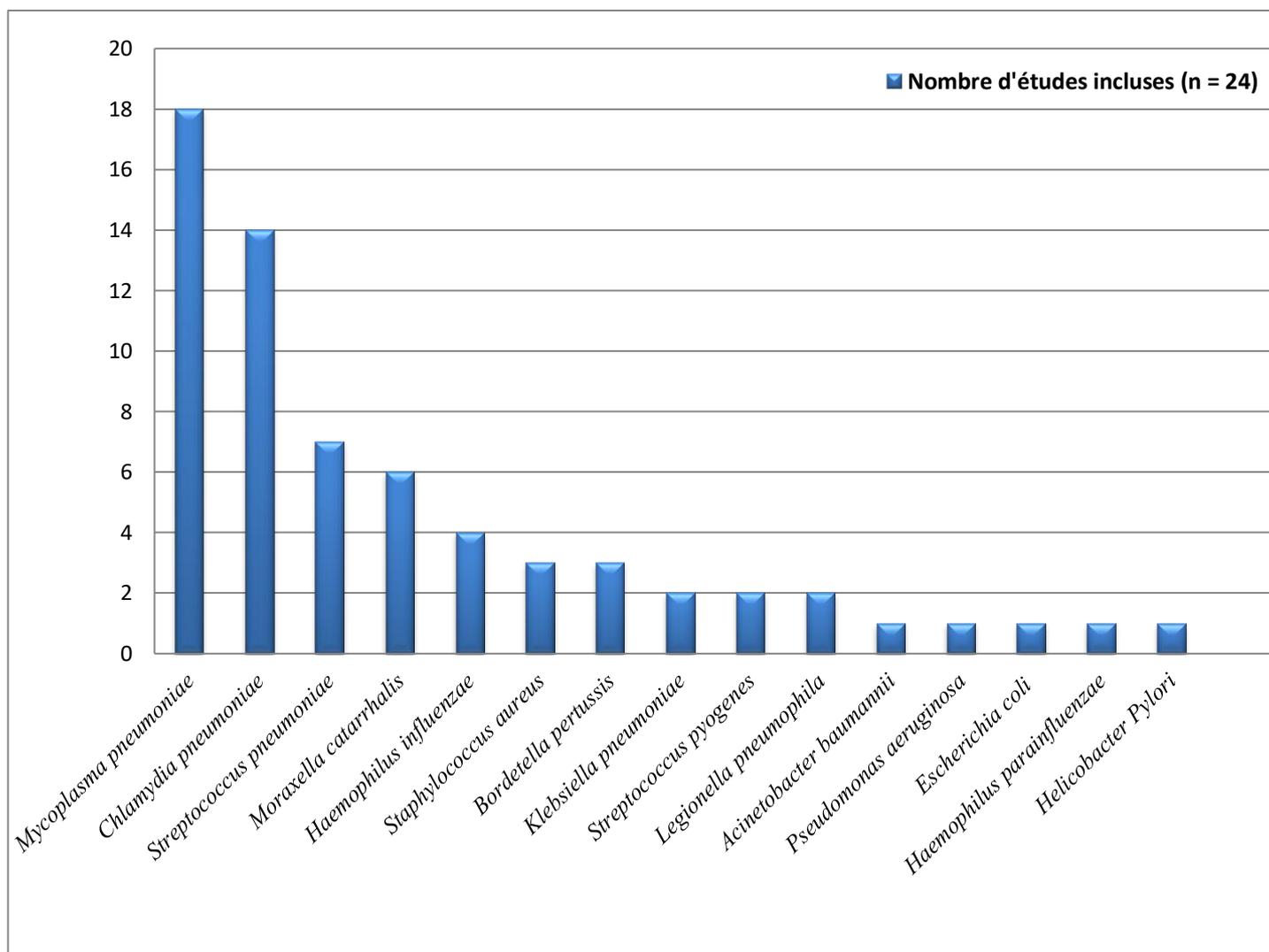
Bactéries pathogènes identifiées par les 24 études incluses	Nombre d'études	Asthmatiques exacerbés		
		Cas positifs (BP+, %)		Total
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	18	337	18,43 %	1828
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	14	78	5,90 %	1321
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	92	20,72 %	444
<i>Moraxella catarrhalis</i>	6	38	12,46 %	305
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	37	15,75 %	235
<i>Bordetella pertussis</i>	3	66	16,75 %	394
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	29	24,37 %	119
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	7	6,36 %	110
<i>Legionella pneumophila</i>	2	7	4,02 %	174
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2	3,12 %	64
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	4	6,67 %	60
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4	6,67 %	60
<i>Escherichia coli</i>	1	2	3,33 %	60
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1	2,00 %	50
<i>Helicobacter pylori</i>	1	14	37,8 %	37

**NB :** parmi les 24 études incluses, y a celles qui ont identifié plusieurs espèces bactériennes chez un même groupe d'asthmatiques exacerbés.

**Remarque :** plus le nombre de cas positifs à une infection respiratoire donnée est élevé chez les asthmatiques exacerbés, plus il est probable que l'espèce bactérienne en cause était à l'origine des exacerbations et vice-versa.

## Chapitre II : Résultats

- ❖ Classement décroissant de l'ensemble des espèces bactériennes pathogènes retrouvées chez les patients asthmatiques exacerbés en fonction du nombre d'études qui l'ont identifié



**Figure 33.** Classement décroissant des espèces bactériennes identifiées chez les asthmatiques exacerbés en fonction du nombre d'études.

**Remarque :** plus le nombre d'études identifiant une espèce bactérienne donnée chez les asthmatiques exacerbés est élevé, plus il est probable que cette espèce était à l'origine de leur exacerbation et vice-versa.

# **Chapitre III : Discussion**

## Chapitre III : Discussion

La présente méta-analyse nous a permis de déterminer l'impact des infections respiratoires (bactéries pathogènes) dans l'exacerbation de l'asthme. En effet, le modèle à effets aléatoires (REM) a révélé que les patients souffrant d'un asthme exacerbé avaient une prévalence d'infection 4,9 fois plus élevée que celle des patients asthmatiques stables (OR, 4,94 ; IC à 95 %, 1,38-17,70). Cela signifie que les infections seraient à l'origine de l'exacerbation dans la maladie de l'asthme. De plus, l'association entre le fait d'avoir une infection respiratoire et la survenance des exacerbations est statistiquement significative ( $p = 0,01 \Rightarrow p < 0,05$ ; OR = 4,94  $\Rightarrow$  OR  $\neq$  1). Plus la valeur de probabilité est inférieure à 5%, plus les résultats sont réels et non attribuables au hasard, et plus l'OR s'éloigne de 1 (axe de neutralité), plus l'effet de l'infection est important. D'autre part, les résultats de prévalences obtenus pour chaque espèce étaient en faveur des asthmatiques stables (effet global  $> 1$ ), c'est-à-dire qu'ils présentaient beaucoup moins d'infections bactériennes relativement aux asthmatiques avec exacerbations (plus le taux d'une infection due à une bactérie donnée augmente chez un groupe de patients asthmatiques donné, plus l'impact de cette infection sur la survenance des exacerbations chez ce groupe est important et vice-versa).

La présente méta-analyse de 24 études rapportant des données sur 2432 patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme ont permis d'évaluer la prévalence des infections bactériennes avec une moyenne globale de 12,29 %. De plus, cette étude a permis l'identification de quinze espèces bactériennes à l'origine de l'exacerbation, classées par ordre décroissant, de la plus à la moins impliquée : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli* et *Helicobacter pylori*.

Une bactérie donnée peut en être la cause d'exagération des symptômes chez un asthmatique, ça dépend du profil médical de l'individu (en cas d'immunodépression et/ou de maladies chroniques autres que l'asthme, l'espèce causale peut se développer rapidement), d'infections multiples (une infection virale préalable peut détruire les défenses antibactériennes de l'hôte favorisant ainsi l'infection bactérienne et donc l'exacerbation), de mode de vie (sédentarité, tabac, malnutrition, etc.), des caractéristiques pathogéniques de l'espèce (des résistances bactériennes aux antibiotiques) et/ou du type d'infection (chronique, aiguë). En effet, les résultats de l'étude de Liu et al. (2021) suggèrent qu'une infection aiguë est un déclencheur plus considérable de l'exacerbation d'asthme qu'une infection chronique.

## Chapitre III : Discussion

Parmi les 24 études incluses dans la méta-analyse, onze d'entre elles ont évalué le taux d'infection à *Mycoplasma pneumoniae* entre un groupe d'asthmatiques exacerbés (n = 1187) et groupe d'asthmatiques stables (n = 815), ainsi nous avons déduit que le taux d'infection était plus élevé (22,83 %) dans le groupe d'asthme exacerbé comparé au groupe d'asthme stable (7,98 %). L'analyse du Forest Plot à effets aléatoires (REM) a montré que le taux d'infection du groupe d'asthmatiques exacerbés est 4,2 fois plus élevé que celui du groupe d'asthmatiques stables (OR, 4,25 ; IC à 95 %, 2,26-7,98), et que les asthmatiques avec un pourcentage élevé d'infection étaient plus à risque de développer des exacerbations par rapport aux asthmatiques avec un pourcentage moins important. L'association, par conséquent, entre le fait d'avoir une infection respiratoire à *M pneumoniae* et l'avènement des exacerbations de l'asthme est statistiquement significative (OR  $\neq$  1 ;  $p=0,00001$ ). De plus, dix-huit études rapportant des données sur 1828 asthmatiques exacerbés, dévoilant que le taux global d'infection de pneumonie à mycoplasme était de 18,43 %. Des résultats qui confortent l'idée de l'implication de *Mycoplasma pneumoniae* dans l'exacerbation de l'asthme.

Par ailleurs, neuf autres études (9/24) ont permis d'estimer le taux d'infection à *Chlamydia pneumoniae* entre un groupe d'asthmatiques exacerbés (n = 862) et groupe d'asthmatiques stables (n = 639). En effet, le taux d'infection par *C pneumoniae* était de 5,7 % dans le groupe cas et de 2,7 % dans le groupe témoin, démontrant ainsi l'importance d'infection chez les patients asthmatiques exacerbés. L'analyse du Forest Plot à effets fixes a révélé que le taux d'infection du groupe des cas est 2,5 fois plus élevé que celui du groupe témoin (OR, 2,56 ; IC à 95 %, 1,47-4,48 ;  $I^2 = 0$  %), par conséquent, les asthmatiques infectés par *C pneumoniae* étaient plus à risque de déclencher des exacerbation. De plus, l'association, entre le fait d'avoir une infection respiratoire à *C pneumoniae* et l'avènement des exacerbations de l'asthme est statistiquement significative (OR  $\neq$  1 ;  $p = 0,001$ ), car la probabilité pour que les résultats sont attribués au hasard et non réels est de 0,1 % (très faible).

D'une manière intéressante, quatorze études rapportant des données sur 1321 asthmatiques exacerbés révèlent que le taux global d'infection à *C pneumoniae* était de 5,9 %. Des résultats qui laissent penser que *C pneumoniae* est impliquée dans les exacerbation de l'asthme.

## Chapitre III : Discussion

Prenons d'autres exemples avec quatre autres espèces suspectées d'être à l'origine des exacerbations d'asthme notamment :

En ce qui concerne *Streptococcus pneumoniae*, deux études seulement des 24 ont évalué le pourcentage d'infection de pneumonie à *Streptococcus* entre un groupe d'asthme exacerbé (n=150) et un groupe d'asthme stable (n=120). En effet, le taux d'infection chez le premier groupe était de (8%) plus élevé que celui du deuxième groupe (2,5 %). Le Forest Plot à effets fixes a également révélé que la prévalence d'infection est 2,3 fois plus élevée chez les asthmatiques exacerbés (G1 à T<sub>2</sub>), comparés aux asthmatiques stables (G2 à T<sub>2</sub>) qui présentaient donc moins de risque de développer des exacerbations à T<sub>1</sub> contrairement aux asthmatiques avec une prévalence préalablement importante (G1 à T<sub>1</sub>) (OR, 2,39 ; IC à 95 %, 0,67-8,48). Les données fournies par les deux études modérément hétérogènes ( $I^2 = 49\%$   $\Rightarrow I^2 < 50\%$ ) n'ont pas permis de conclure formellement l'existence d'une différence ou d'un effet ni d'une hypothèse alternative (H<sub>1</sub>) car le test statistique est non significatif ( $p = 0,18$ ), la probabilité pour que les résultats ne sont pas réels et attribuables au hasard est de 18% (un peu élevée). D'autre part, six études (6/24) rapportant des données sur 444 asthmatiques exacerbés, montrant que le taux global d'infection de pneumonie à *Streptococcus* était de 20,72 %, le lien donc entre cette espèce et l'exacerbation est microbiologiquement prouvé. Les résultats obtenus suggèrent que *Streptococcus pneumoniae* est impliquée dans l'exacerbation de l'asthme.

G1 et G2 : Groupe 1 et 2, T<sub>1</sub> et T<sub>2</sub> : dans un 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> temps.

Concernant *Moraxella catarrhalis*, une seule étude seulement des 24 a estimé le pourcentage d'infection à *M catarrhalis* entre un groupe d'asthme exacerbé (n=20) et un groupe d'asthme stable (n=20), ainsi nous avons constaté que le taux d'infection chez le premier groupe était de (75 %) légèrement plus élevé que celui du deuxième groupe (70 %). Le Forest Plot à effets aléatoires (REM) a également montré que la prévalence d'infection à *M catarrhalis* est 1,2 fois plus élevée chez les asthmatiques exacerbés (G1 à T<sub>2</sub>), comparés aux asthmatiques stables (G2 à T<sub>2</sub>) qui présentaient donc moins de risque de développer des exacerbations à T<sub>1</sub> contrairement aux asthmatiques avec une prévalence préalablement importante (G1 à T<sub>1</sub>) (OR, 1,28 ; IC à 95 %, 0,36-4,60). Les données fournies par les deux études 100% homogènes ( $I^2 = 0\%$ ) n'ont pas permis de conclure formellement l'existence d'un effet ni d'une hypothèse alternative (H<sub>1</sub>) car le test statistique est non significatif ( $p = 0,71$ ), la probabilité pour que les résultats ne sont pas réels et attribués au hasard est élevée.

## Chapitre III : Discussion

Sur les 24 études, six rapportant des données de 305 asthmatiques exacerbés, révélant que le taux global d'infection à *M catarrhalis* était de 12,46 %, suggérant ainsi l'existence d'une relation microbiologiquement prouvée entre cette espèce et l'exacerbation. Les résultats obtenus pour *Moraxella catarrhalis* suggèrent qu'elle peut également être impliquée dans l'exacerbation de l'asthme.

G1 et G2 : Groupe 1 et 2, T<sub>1</sub> et T<sub>2</sub> : dans un 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> temps.

Pour ce qui concerne *Haemophilus influenzae*, il n'y a aucune étude qui permet d'évaluer et de comparer le taux d'infection entre les deux groupes étudiés, mais quatre études (4/24) rapportant des données sur 235 asthmatiques exacerbés où le taux d'infection à *H influenzae* était de 15,75 %, démontrant ainsi l'existence d'un lien entre cette espèce et l'exacerbation qui est microbiologiquement prouvé. Les résultats d'une étude rétrospective longitudinale de Gharsalli et al. (2017) incluant des patients hospitalisés pour exacerbations d'asthme suggèrent que *H influenzae* est un facteur étiologique de leur apparition. Ces résultats suggèrent que cette espèce pourrait être à l'origine des exacerbations de l'asthme.

Concluons nos exemples avec *Bordetella pertussis*. Deux études seulement des 24 ont évalué le pourcentage d'infection à *B pertussis* entre le groupe d'asthme exacerbé (n=169) et le groupe d'asthme stable (n=172), ainsi nous avons déduit que le taux d'infection était de 1,18 % chez le premier groupe alors que chez le deuxième, il n'y avait aucune infection (0%). Le Forest Plot à effets fixes a montré que la prévalence d'infection à *Bordetella pertussis* est élevé de 2,2 fois chez les asthmatiques exacerbés (G1 à T<sub>2</sub>) inversement aux asthmatiques stables (G2 à T<sub>2</sub>) qui n'avaient aucune infection à T<sub>1</sub> et qui donc ne présentaient aucun risque de développer une exacerbation d'origine bactérienne contrairement aux asthmatiques infectés (G1 à T<sub>1</sub>) (OR, 2,26 ; IC à 95 %, 0,23-21,91 ; I<sup>2</sup> = 0 %). Les données fournies par les deux études 100 % homogènes (I<sup>2</sup> = 0 %) n'ont pas permis de conclure formellement l'existence d'une différence ou d'un effet ni d'une hypothèse alternative car le test statistique est non significatif ( $p = 0,4$ ), la probabilité pour que les résultats ne sont pas attribués au hasard et réels est faible. Trois études sur 24 rapportant des données sur 394 asthmatiques exacerbés, dévoilant que le taux global d'infection à *B pertussis* était de 16,75 %, le lien donc entre cette espèce et l'exacerbation est microbiologiquement prouvé. Ces résultats nous permettent de penser que cette espèce pourrait être un facteur de risque d'exacerbation.

G1 et G2 : Groupe 1 et 2, T<sub>1</sub> et T<sub>2</sub> : dans un 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> temps.

## Chapitre III : Discussion

Les espèces bactériennes telles : *Helicobacter pylori*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, avec une identification moins marquée sont toutes considérées potentiellement comme des facteurs de risque infectieux des exacerbations d'asthme vu qu'elles sont toutes été identifiées chez des asthmatiques exacerbés atteints d'infections respiratoires et qu'elles pouvaient être à l'origine de ces dernières selon plusieurs études, mais nous n'avons pas obtenu assez de résultats (études) et de preuves pour trancher quant à leur implication. On suggère que ces espèces peuvent en être seulement à l'origine d'une crise habituelle n'excédant pas les 48 heures et/ou à l'origine d'exacerbations mais beaucoup plus rarement.

D'autres études sont alors indispensables pour obtenir plus de résultats et de preuves concrètes incriminant ou non ces bactéries dans les exacerbations de l'asthme. Notons bien que le lien entre les quinze bactéries pathogènes identifiées et les exacerbations d'asthme a été microbiologiquement prouvé.

Après avoir mis en évidence les différentes bactéries pathogènes à l'origine des exacerbations dans la pathologie de l'asthme, nous discutons maintenant le rôle que peuvent jouer dans la physiopathologie de ces exacerbations. Selon Von (2002), le rôle de certaines bactéries dans la pathogenèse d'un paroxysme d'asthme est d'induire l'altération de la clairance mucociliaire bronchique, la surproduction de mucus dans les poumons et le maintien d'une inflammation et d'une hyperréactivité bronchique (chroniques) des voies aériennes basses. Hardy et *al* ont révélé dans un modèle murin qu'une infection aiguë à mycoplasme augmente la surexpression de cytokines et augmente la résistance bronchique, ce qui caractérise donc une crise d'asthme exacerbée. D'après Bejar et *al.* (2015); Ohlmann et *al.* (2017), les dilatations bronchiques induites par certaines infections bactériennes jouent également un rôle dans la physiopathologie de l'exacerbation. Selon Seth (2020), en cas de bronchite bactérienne, la production de mucus augmente et la paroi bronchique devient enflammée et enflée, ce qui réduit le passage du flux d'air au travers des bronches et aggrave ainsi les symptômes. Une surinfection bactérienne de la bronchiolite oblitérante est possible, ce qui peut donc exagérer l'obstruction circonférentielle irréversible et fixée des petites voies respiratoires distales due à cette bronchiolite. Certaines pneumopathies bactériennes peuvent en être la cause, en particulier celles dues à *Mycoplasma pneumoniae* selon Ohlmann et *al.* (2017). D'autres peuvent également en être responsables notamment : *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis*.

## Chapitre III : Discussion

Les points forts de la présente méta-analyse résident dans une méthodologie rigoureuse, une recherche documentaire complète qui a permis l'inclusion de 24 études d'observation rapportant des données sur 3395 asthmatiques : 2432 patients éprouvant des exacerbations de l'asthme et 963 souffrant d'un asthme stable. Cependant, plusieurs limites ont été associées à notre étude et qui doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats. En premier lieu, la majorité des études incluses n'ont pas précisé le nombre de cas positifs à des infections multiples, ce qui a limité certaines applications statistiques. En deuxième lieu, certaines études n'avaient pas un groupe témoin pour faire une comparaison avec le groupe cas. En troisième lieu, une limitation quant à l'hétérogénéité substantielle ( $I^2 > 50\%$ ) a été observée dans certaines analyses qui peut s'expliquer par des différences des tailles d'échantillon et des paramètres d'études, des techniques différentes de diagnostic bactériologique, leur spécificité et leur sensibilité.

# **Conclusion**

## Conclusion

De multitude infections respiratoires d'origine bactérienne ont été observées chez les patients souffrant des exacerbations de l'asthme. La présence d'agents pathogènes bactériens chez les patients avec un asthme stable, pourrait être le reflet d'une infection chronique et/ou aiguë et contribuer à l'aggravation de la maladie.

Les résultats obtenus par cette présente méta-analyse suggèrent l'existence d'un lien fortement étroit et statistiquement significatif entre les infections respiratoires et l'aggravation ou l'augmentation de la gravité des symptômes chez les malades asthmatiques. Le degré d'implication des bactéries pathogènes dans le paroxysme de l'asthme varie d'une espèce à l'autre. Plusieurs facteurs peuvent contribuer simultanément avec ces infections pour déclencher une crise d'asthme prolongée. Les résultats rassemblés soupçonnent quelques bactéries pathogènes comme contributrices dans la survenance des exacerbations dans la maladie de l'asthme : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Streptococcus pyogenes*.

D'autres bactéries pathogènes: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus parainfluenzae* et *Helicobacter pylori*, devraient être examinées pour déterminer et confirmer leur éventuelle association avec ces troubles.

Les bactéries pathogènes les plus engagées dans l'aggravation de l'asthme sont : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Streptococcus pneumoniae*.

On peut aussi conclure d'après les résultats obtenus que *Mycoplasma pneumoniae* soit l'espèce bactérienne la plus impliquée dans les exacerbations de l'asthme.

D'autres investigations sont également nécessaires pour explorer et comprendre avec plus de précision le rôle de bactéries pathogènes dans les exacerbations de l'asthme, pour élaborer des substances antibactériennes contre ces espèces et permettant ainsi aux asthmatiques d'avoir une vie calme et sans danger, du moment que d'autres études mettent au point des médicaments emmenant fin à cette maladie à ce jour incurable.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

Aujourd'hui, l'asthme est classé parmi les maladies chroniques les plus fréquentes, multifactorielles et potentiellement dangereuses. Le manque d'hygiène sanitaire et le mauvais contrôle de cette pathologie peut conduire aisément vers des exacerbations aiguës et mettre la vie du patient asthmatique en danger.

Nous avons constaté que les infections des voies aériennes causées par des bactéries pathogènes peuvent avoir de profonds impacts sur l'asthme en termes d'expression de la maladie et d'induction des exacerbations. Nous avons mené une étude qui abordait le rôle de ces pathogènes dans les exacerbations de l'asthme en l'introduisant avec les questions suivantes :

- Quel est le rôle que les bactéries pathogènes auteurs d'infections respiratoires peuvent jouer dans la survenue et la pathogenèse des exacerbations dans la maladie de l'asthme ?
- Y a-t-il une relation statistiquement significative entre le fait d'être infecté par une ou plusieurs bactéries pathogènes et l'avènement de l'exacerbation asthmatique ?
- Quelles sont les espèces bactériennes pathogènes à l'origine des exacerbations dans la maladie de l'asthme ?

Suite à une recherche bibliographique et étude méta-analytique et statistique, nous avons obtenu les réponses nécessaires à ces questions.

Les résultats de cette recherche nous a permis de conclure que certaines bactéries pathogènes jouent un rôle prépondérant dans la pathogenèse d'un paroxysme d'asthme en provoquant l'altération de la clairance mucociliaire bronchique, la surproduction de mucus bronchique dans les poumons, la surinfection de la bronchiolite oblitérante et le maintien d'inflammation et d'hyperréactivité bronchique, ce qui peut donc affecter considérablement les bronches de l'asthmatique déjà enflammées et contribuer ainsi à l'aggravation des symptômes.

Nous avons obtenu des résultats détaillés par la méta-analyse, démontrant l'existence d'une association positive et statistiquement significative entre les infections respiratoires dues aux bactéries pathogènes et l'aggravation des symptômes chez les malades asthmatiques, suggérant ainsi que ces infections peuvent avoir un impact majeur dans l'exacerbation de l'asthme.

## Conclusion générale

Les différentes espèces bactériennes pathogènes identifiées comme inductrices de l'exacerbation dans la maladie de l'asthme sont :

*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli* et *Helicobacter pylori*.

Nous avons également identifié les bactéries pathogènes les plus répondues dans les exacerbations ou l'aggravation de l'asthme notamment *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Streptococcus pneumoniae*.

Les exacerbations d'asthme peuvent être partiellement prévenues par un traitement de fond adapté tel la corticothérapie inhalée jouant le rôle d'anti-inflammatoire. Chaque patient devrait bénéficier d'un plan d'action écrit lui permettant de débiter au le plus tôt possible la corticothérapie orale lors d'une exacerbation.

D'autres études plus approfondies devraient être effectuées pour mieux comprendre le rôle de bactéries pathogènes dans la physiopathologie des exacerbations de l'asthme, pour mettre au point des médicaments anti-inflammatoires et anti-microbiennes plus adaptés, permettant aux asthmatiques d'avoir une vie stable et apaisée, tant que d'autres recherches découvrent un remède mettant définitivement fin à cette pathologie à ce jour inguérissable.

Aujourd'hui, s'est avéré que la réalisation des études méta-analytiques est un outil indispensable et de grande importance dans divers domaines notamment dans le secteur médical. La méta-analyse peut faciliter et contribuer à planifier de nouvelles recherches de pointe en médecine et à résoudre de grandes énigmes scientifiques. Elle permet également de mettre en évidence l'effet d'un médicament antiasthmatique quand des essais de petite taille ne permettent pas forcément de conclure, ce qui favorise donc de manière indirecte l'amélioration de la qualité des soins et de la prise en charge des patients asthmatiques.

**Références bibliographiques :**

**(SECTION A)**

**Pré-requis et notions préliminaires sur :  
l'asthme, les exacerbations et la prise en  
charge des patients asthmatiques**

### A

- [1]. ABOURAHAF A. Appareil respiratoire : cours d'Anatomie 2<sup>ème</sup> année Pharmacie. Annaba : laboratoire d'Anatomie Médico-chirurgicale-Faculté de Médecine, 2008, 94 pages.
- [2]. ATTAB K. Étude d'association entre des polymorphismes des gènes des cytokines et l'asthme dans une population de l'ouest algérien (région d'Oran) (thèse de Doctorat). Biotechnologie : Biologie Moléculaire. Université Ahmed Ben Bella-Oran 1 : Faculté des sciences de la nature et de la vie – Département de Biotechnologie, 2018, 130 pages. Disponible sur : « <https://theses.univ-oran1.dz/document/TH4933.pdf> », (consulté le 22/05/2021).
- [3]. Aubier M, Benhamou D, Boucot I, et *al.* (Groupe ECRIR) « Exacerbation et instabilité de l'asthme : quel rôle joue l'infection ? », La Lettre de l'Infectiologue, Tome XVIII, n° 3, mai-juin 2003.

### B

- [4]. Bai T. R, Vonk J. M, Postma D. S et Boezen H. M. « Les exacerbations sévères prédisent un déclin excessif de la fonction pulmonaire dans l'asthme », Eur Respir J, 2007 ; 30 :452-456, PubMed, Google Scholar.
- [5]. Barnig C et Martin C. « Asthme et microbiome », Revue des Maladies Respiratoires, 2018-02-01, Volume 35, Numéro 2, Pages 103-115, Copyright © 2017 SPLF.
- [6]. Battu V et Saint-Paul A. « L'asthme : maladie et diagnostic », Actualités pharmaceutiques, Volume 53, Issue 537, Supplement, June 2014, Pages 1-4, © 2014 Elsevier Masson SAS.
- [7]. Baunin C, Ferretti G et Jankowski A. Trachée, bronches et bronchioles. **In** : pathologie non tumorale et non malformative des voies aériennes, 2<sup>e</sup> édition coordonnée par Antoine Khalil. France : Imagerie thoracique de l'adulte et de l'enfant, Chapitre 7, pages 453-512, © 2003-2013, Elsevier Masson SAS.
- [8]. BENABDESSADOK A. L'appareil respiratoire : cours d'anatomie 2<sup>ème</sup> année Pharmacie. Tlemcen : INESSM, 2011, 8 pages.

## Références bibliographiques : pré-requis et notions préliminaires

- [9]. Bébéar C, Raheison C, Nacka F, *et al.* « Comparaison des infections à *Mycoplasma pneumoniae* chez les enfants asthmatiques par rapport aux adultes asthmatiques », *The Pediatric infectious disease journal*, Volume 33, Numéro 3, March 2014, pages E71 - e75.
- [10]. Benayoun L et Pretolani M. « Le remodelage bronchique dans l'asthme: mécanismes et enjeux thérapeutiques», *médecine/sciences*, Vol. 19, N° 3, 2003, pages 319-326, Google Scholar.
- [11]. Benjelloun H, Maiouak S, Zaghba N, Bakhatar A, Yassine N, Bahlaoui A. « Les tests cutanés chez l'asthmatique de Casablanca », *Revue des maladies respiratoires*, 2016-01-01, Volume 33, Pages A80-A80, © 2015.
- [12]. Begne C et Aubier M. « Thermoplastie bronchique ». *Revue des maladies respiratoire actualités*, Volume 7, Issue 2, May 2015, Pages 115-117, © 2015 Elsevier Inc.
- [13]. Blanchard E et Raheison C. « Asthme et *Mycoplasma pneumoniae* », *Revue des maladies respiratoires*, 2010-10-01, Volume 27, Numéro 8, Pages 890-897, © 2010 SPLF.
- [14]. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, Iniguez J. L, Chaussain M, Nicand E, Raymond J et Gendrel D. « *Mycoplasma pneumoniae* et asthme chez les enfants », *Clinical Infectious Diseases*, Volume 38, Numéro 10, 15-05-2004, Pages 1341–1346, © 2004 Infectious Diseases Society of America.
- [15]. Brouard J, Vallet C, Marie J et Faucon C. « Infection pulmonaire récidivante », *Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2021-04-01, Volume 41, Numéro 2, Pages 1-10, Copyright © 2021 Elsevier Masson SAS.
- [16]. Buxeraud J et Denardou D. « L'asthme, une affection chronique des voies respiratoires», *Actualités pharmaceutiques*, Volume 58, numéro 587, Juin 2019, pages 20-23, © 2019 Elsevier Masson SAS.
- [17]. Bouhajja B, Souissi S, Balma A, Borsali N, Karoui N, Margheli S, Nouira S et Rekiq N. « Épidémiologie de la maladie asthmatique aux urgences », 4<sup>ème</sup> congrès de la société française de médecine d'urgence, 2010, pages 853–860, Google Scholar.

[18]. Bourdin A et Chanez P. « Asthme : physiopathologie, diagnostic et suivi d'une maladie chronique des voies aériennes », Revue de Pneumologie, 2013-10-01, Volume 24, Numéro 4, Pages 1-16, Copyright © 2013 Elsevier Masson SAS.

[19]. Bouzigon E, Demenais F et Kauffmann F. Génétique de l'asthme et de l'atopie : combien de gènes identifiés ?, Académie nationale de médecine, 2005, 189, no 7, 1435-1448, séance du 18 octobre 2005. Disponible sur : « <https://www.academie-medecine.fr/genetique-de-lasthme-et-de-latopie-combien-de-genes-identifies/> », (consulté le 06/06/2021).

[20]. Bonniaud P. « Les phénotypes de l'asthme à l'aspirine », Revue Française d'Allergologie, 2011-04-01, Volume 51, Numéro 3, Pages 224-226, Copyright © 2011 Elsevier Masson SAS.

[21]. Bochner B. S et Gleich G. J. « What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases », J Allergy Clin Immunol 2010; 126:16-25, quiz 26-7, PubMed.

### C

[22]. Castillo J. R, Peters S. P et Busse W. W. « Exacerbations de l'asthme : pathogenèse, prévention et traitement », J Allergy Clin Immunol Pract, 2017 juillet-août ; 5(4) : 918-927, PubMed.

[23]. Cavaillès A, Pinot D, Nieves A, and *al.* « Exacerbation in asthma: definitions and immunopathology, La Presse Médicale, Volume 37, Issue 1, Part 2, January 2008, Pages 136-142.

[24]. Chabrol J et Wallaert B. « L'asthme de la femme enceinte », Revue Française d'Allergologie, 2009-04-01, Volume 49, Numéro 3, Pages 193-198, Copyright © 2009 Elsevier Masson SAS.

[25]. Chanoine S, Bedouch P, Pison C et Pin I. Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation) (Mécanismes physiopathologiques de l'asthme). **In** : Pharmacie clinique et thérapeutique, 5<sup>e</sup> édition. 2018, Chapitre 27, pages 439-469, © 2018, Elsevier Masson SAS.

- [26]. Castillo J. R, Peters S. P et Busse W. W. « Exacerbations de l'asthme : pathogenèse, prévention et traitement », J Allergy Clin Immunol Pract, 2017 juillet-août ; 5(4) : 918-927, PubMed.
- [27]. Carsin A et Pham-Thi N. « Exacerbations asthmatiques : spécificités pédiatriques (en dehors du traitement) », Revue des Maladies Respiratoires, 2011-12-01, Volume 28, Numéro 10, Pages 1322-1328, © 2011 Elsevier Masson SAS.
- [28]. Cavallès A, Pinot D, Nieves A, Botturi K, Lorec A. M, Vervloet D, De Lara M.T et Magnan A. « Exacerbations dans l'asthme: définitions et immunopathologie », La Presse Médicale, Volume 37, Numéro 1, 2008, pages 136-142, Google Scholar et Elsevier Masson.
- [29]. Castillo J. R, Peters S. P et Busse W. W. « Exacerbations de l'asthme : pathogenèse, prévention et traitement », J Allergy Clin Immunol Pract, 2017 juillet-août ; 5(4) : 918-927, PubMed.
- [30]. Carsin A et Pham-Thi N. « Exacerbations asthmatiques : spécificités pédiatriques (en dehors du traitement) », Revue des Maladies Respiratoires, 2011-12-01, Volume 28, Numéro 10, Pages 1322-1328, © 2011 Elsevier Masson SAS.
- [31]. Cavallès A, Pinot D, Nieves A, Botturi K, Lorec A. M, Vervloet D, De Lara M.T et Magnan A. « Exacerbations dans l'asthme: définitions et immunopathologie », La Presse Médicale, Volume 37, Numéro 1, 2008, pages 136-142, Google Scholar et Elsevier Masson.
- [32]. Com-Ruelle, L., Dumesnil, S et Lemaître, D. (1997). Asthme : la place de l'hôpital. CREDES.

### D

- [33]. De Blic J. « Asthme de l'enfant et du nourrisson », Traité de médecine AKOS, 2013-04-01, Volume 16, Numéro 2, Pages 1-13, Copyright © 2013 Elsevier Masson SAS.
- [34]. De Blic J, Brouard J, Vabret A et Deschildre A. « Interactions micro-organismes et voies aériennes distales : spécificités pédiatriques », Revue des Maladies Respiratoires, 2017-02-01, Volume 34, Numéro 2, Pages 134-146, © 2017 SPLF, PubMed.

[35]. Deschildrea A, Boileau S, Torres D, Leblond I. T, Romero D, Decleyre I. B, Thumerelle C, Santos C et Gosset Ph. « Immunité innée, virus et exacerbation de l'asthme », Revue Française d'Allergologie, Volume 50, Numéro 3, 2010, pages 200-206, Google Scholar et © 2010 Elsevier Masson SAS.

[36]. Demoly P et Bousquet J. « Genetics of asthma and atopy », Journal of the Biological Society, Volume 194, Number 1, 2000, pages 39-42, ©, Biological Society, Paris.

### E

[37]. Erle D. J et Sheppard D. « The cell biology of asthma », Journal of Cell Biology, 9 juin 2014; 205 (5) : 621-31, PubMed.

[38]. Esposito R., Aubert D., Gautier P et Santerre B. Sophrologie. 2<sup>e</sup> édition. France : Elsevier Masson SAS, 2020, 216 pages.

### G

[39]. Grassin-Delyle S et Girodet P. O. « Exacerbations dans l'asthme : prévention pharmacologique », Revue des maladies respiratoires, Volume 29, Issue 2, February 2012, Pages 232-244, © 2011 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS.

[40]. Quirce S, Domínguez-Ortega J et Barranco P. « Anticholinergics for treatment of asthma », J Investig Allergol Clin Immunol, 2015;25(2):84-93; 94-5, PubMed.

[41]. Quirt J, Hildebrand K. J, Mazza J, Noya F et Kim H. « asthma », Allergy Asthma Clin Immunol, Volume 14, numéro (suppl) 2, 2018-9-12, pages 16-30.

[42]. GODARD P, AMEILLE J, PAULI G, KOPFERSCHMITT-KUBLER M. C, PAIRON J. C, MUIR J. F, SIRUGUET O, LAPORTE D, LATIL F, BOUDOT J, VACARIE M et CAPOCHICH G. « Asthme professionnel », Infos respiration : Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), Octobre 2010. Disponible sur : « <https://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/AsthmePro2010.pdf> », (consulté le 28/05/2021).

[43]. Godard Ph. « Exacerbations de l'asthme : bien les définir pour mieux les comprendre », La Lettre du Pneumologue, octobre 1998, Numéro 1, pages 7-10, Edimark. Disponible sur : « <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/477.pdf> », (consulté le 28/05/2021).

### H

[44]. Héluain V, Guilleminault L, Hermant C, Plat G, Didier A et Guibert N. « Place de thermoplastie bronchique dans la prise en charge de l'asthme sévère », Revue des Maladies Respiratoires, 2021-03-01, Volume 38, Numéro 3, Pages 289-296, © 2021 SPLF.

### J

[45]. Jackson D. J, Sykes A, Mallia P et Johnston S. L. « Asthma exacerbations: Origin, effect, and prevention », Journal of Allergy and Clinical Immunology, The, 2011-12-01, Volume 128, Numéro 6, Pages 1165-1174, © 2011 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, PubMed.

[46]. Justet A et Taillé C. « Asthme (en dehors de l'asthme aigu) », Traité de médecine AKOS, 2016-10-01, Volume 19, Numéro 4, Pages 1-9, Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS.

[47]. Justet A et Taillé C. « Thérapeutique immunologique ciblée dans l'asthme », Pneumologie, 2018-01-01, Volume 29, Numéro 2, Pages 1-8, Copyright © 2018 Elsevier Masson SAS.

### K

[48]. Karila C et Dutau G. « Asthme induit par l'exercice », Actualités en pneumologie et en allergologie. Paris : Elsevier éditions, 2002, pages 38-43.

[19]. Kepka S, Dalphin J. C et Desmettre T. « Asthme aigu de l'adulte », Médecine d'urgence, 2016-06-01, Volume 11, Numéro 2, Pages 1-7, Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS.

[50]. Korppi M. « Infections bactériennes et asthme pédiatrique », Immunology and Allergy Clinics of North America, 2010-11-01, Volume 30, Numéro 4, Pages 565-574, PubMed et © 2010 Elsevier Inc.

### L

[51]. Létuvé S et Taillé C. « Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte », EMC-Pneumol, Volume 10, numéro 2, Avril 2013, Pages 1-8, Google Scholar.

### M

[52]. Mahay G, Le Brun M et Taillé C. « Les exacerbations d'asthme chez l'adulte : prévenir et guérir », La presse médicale, Volume 48, Issue 3, Part 1, March 2019, Pages 303-309, © 2018 Elsevier Masson SAS.

[53]. Marchac V, Scheinmann P et de Blic J. « Asthme grave à traiter de l'enfant, identification et explorations », Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 45, Issue 4, June 2005, Pages 303-307, © 2005 Published by Elsevier Masson SAS.

[54]. Marthan R. « Hyperréactivité bronchique : physiopathologie cellulaire », Réanimation urgences, Volume 1, Issue 5, 1992, Pages 736-750, Copyright © 1992 Published by Elsevier Masson SAS.

[55]. Mordacq C, Lejeune S et Deschildre A. « Les exacerbations sévères de l'asthme : quels sont les acteurs saisonniers ? Les infections virales », Revue française d'allergologie, Volume 56, numéro 3, avril 2016, pages 205-206, © 2016 Publié par Elsevier Masson SAS et par PubMed.

[56]. Montani D, Cavailles A, Bertoletti L, Botelho A, Cortot A, Taillé C, Marchand-Adam S, Pinot D, Chouaid C, Crestani B, Garcia G, Humbert M, L'huillier J. P, Magnan A, Tillie-Leblond I et Chanez P. « Les exacerbations de l'asthme de l'adulte en questions », Revue des Maladies Respiratoires, 2010-12-01, Volume 27, Numéro 10, Pages 1175-1194, Copyright © 2010 Elsevier.

### O

[57]. O'Byrne P. M, Pedersen S, Lamm CJ, Tan W. C et Busse W. W. « Exacerbations sévères et déclin de la fonction pulmonaire dans l'asthme ». Suis J Respir Crit Care Med. 2009 ; 179 : 19-24, PubMed , Google Scholar.

[58]. Ortega V. E et Genese F. Traitement des exacerbations aiguës de l'asthme, Le manuel MSD version pour professionnels de la santé, 2019. Disponible sur : « <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/asthme-et-troubles-associ%C3%A9s/traitement-des-exacerbations-aigu%C3%ABs-de-asthme> », (consulté le 11/06/2021).

### P

[59]. Paasche N. « L'asthme induit par l'exercice chez le sportif amateur ou professionnel : facteurs de risque, diagnostic, physiopathologie, traitement, rôle du pharmacien et prévention du dopage », Sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux : UFR des sciences pharmaceutiques, 2014, 125 pages. Archive ouverte HAL. Disponible sur : « <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072187/document> », (consulté le 27/05/2021).

[60]. Pefura-Yone E.W, Nsahlar D.Y, Balkissou A. D et Ngapagna Y. « L'hyperréactivité bronchique non spécifique à la métaboline chez les sujets VIH-positif traités par antirétroviraux », Revue des Maladies Respiratoires, 2019-01-01, Volume 36, Pages A126-A126, Copyright © 2018.

[61]. Perlemuter L (2019). Asthme. 10<sup>ème</sup> édition. Guide de thérapeutique, 2056-2072, © Elsevier Masson S.A.S., 2001, 2002, 2003, 2006, 2008, 2010, 2012, 2014, 2016, 2019.

[62]. Plaisance P. Asthme aigu grave : Conférences d'actualisation SFAR 1998, Département d'anesthésie-réanimation-smur, hôpital Lariboisière, 75010 Paris, 12 pages.

[63]. Ploton M. C, Abakka S, Amouyal E, Besnard C, Dufour L, El Harrif S, Kipnis C, Prim B, Vignot J et Houdouin V. « Le micro-biote pulmonaire », Archives de pédiatrie, 2017-07-01, Volume 24, Numéro 7, Pages 667-674, Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS.

[64]. Piver D, Bissret D, Bertrand G., Sans N et Brillet P.Y. « Syndrome bronchique », Radiologie et imagerie médicale - cardiovasculaire - thoracique - cervicale, 2016-11-01, Volume 34, Numéro 4, Pages 1-16, Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS.

[65]. Pollart S. M, DeGeorge K. C et Kolb A. Asthma in Children (complications d'asthme). In : Conn's Current Therapy, 2021, pages 1241-1249, © 2021 by Elsevier.

### R

[66]. Raherison-Semjen C, Farbos S et Mechain M. « Asthme », Revue des maladies respiratoires actualités, Volume 12, Novembre 2020, pages A29-A31.

[67]. Raichvarg D et Brossard C. « L'infection bactérienne dans les bronchites chroniques », Médecine et maladies infectieuses, Volume 8, Issue 1, January 1978, Pages 25-30, Science Direct.

### S

[68]. Saulnier F, Préau S et Durocher A. Physiopathologie (l'obstruction bronchique). **In** : L'asthme aigu grave, 4<sup>e</sup> édition. Paris : Réanimation médicale, 2020, Chapitre 190, pages 1-24, © 2020, Elsevier Masson SAS.

[69]. Sanfiorenzo C, Pipet A. « Exacerbations of asthma–Precipitating factors: drugs », Revue des maladies respiratoires, Volume 25, numéro 8, Octobre 2011, pages 1059-1070, Published by Elsevier Masson SAS.

[70]. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et *al.* « The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis ». J Allergy Clin Immunol, March 1988; 81 (3): 509-17, PubMed.

[71]. Schlienger J. L. Diagnostic et bilan de l'asthmatique. **In** : Pneumologie, 100 questions clés en médecine générale, 2013, Chapitre 5, 183-193, © 2013, Elsevier Masson SAS.

[72]. Starner T. D, Zhang N, Kim G, et *al.* « Haemophilus influenzae forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis », Am J Respir Crit Care Med, 2006, pages 213-220, PubMed.

[73]. Sykes A et Johnston S. L. « Etiology of asthma exacerbations », journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 122, Issue 4, October 2008, Pages 685-688, © 2008 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Mosby, Inc and PubMed.

### T

[74]. Talbot T. R, Hartert T. V, Mitchel E, et *al.* « L'asthme comme facteur de risque de pneumococcie invasive », Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre, Volume 352, Numéro 20, 19 mai 2005, pages 2082-2090.

[75]. Trémolières F. « Épidémiologie microbienne des infections respiratoires basses actualités », *Med Mal Infect*, November-December 2006; 36(11) : 546-554, PubMed.

[76]. Truchot J. « Asthme aigu grave », *Traité de médecine AKOS*, Volume 23, numéro 2, 2020-04-01, pages 1-7, Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS.

[77]. Tillie-Leblond I, Iliescu C et Deschildre A. « Physiopathology of inflammatory events in asthma », *Pediatrics Archives*, Volume 11, Supplement 2, June 2004, Pages S58-S64, Copyright © 2004 Published by Elsevier Masson SAS.

[78]. Tortora G. J et Derrickson B. (2018). « Le système respiratoire » (chapitre 23), dans *Anatomie et physiologie*, 5<sup>e</sup> édition. Paris : De Boeck supérieur, p. 850-890.

[79]. Tonnel A. B, Radenne F et Desurmont S. « Prévention de l'asthme », *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 40, Issue 1, January 2000, Pages 135-138, © 2000 Published by Elsevier Masson SAS, Science Direct.

### W

[80]. Wark P. A, Johnston S. L, Simpson J. L, Hensley M. J et Gibson P. G. « Chlamydia pneumoniae immunoglobulin a reactivation and airway inflammation in acute asthma », *Eur Respir J* 2002; 20: 834-40, PubMed.

[81]. Wark, P. A. B et Gibson P. G. « Exacerbations de l'asthme · 3: Pathogenèse », *Thorax*, Volume 61, Numéro 10, Octobre 2006, pages 909-915, Google Scholar.

[82]. Wark P. A, Johnston S. L, 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(6) : 937-47.

[83]. Warot D. *Pharmacologie bronchopulmonaire : Médicaments de l'asthme, voie inhalée*. Faculté de Médecine : Université Pierre et Marie Curie (Sorbonne Université), 2001/2002, 26 pages. Disponible sur :

« <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/PharmacoPneumoEIA.pdf> »

(consulté le 19/06/2021).

### Webographie :

[1]. Asthme de l'adulte. Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) – 2015, « [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item\\_184\\_ASTHME.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_184_ASTHME.pdf) », (consulté le 06/05/2021).

[2]. Asthme : « <https://www.who.int/topics/asthma/fr/> », (consulté le 06/05/2021).

[3]. Méta-analyse-définition : « <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9ta-analyse> », (consulté le 08/05/2021).

[4]. Appareil respiratoire LAROUSSE, « [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil\\_respiratoire/15843](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_respiratoire/15843) », (consulté le 14/05/2021).

[5]. Structure de l'appareil respiratoire, « [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Respiratory\\_system\\_complete\\_fr.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Respiratory_system_complete_fr.svg) », (consulté le 20/05/2021).

[6]. Anatomie des poumons : Détail des poumons © CTO (2019), « <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/poumon/anatomie-et-physiologie> », (consulté le 20/05/2021).

[7]. Définition de l'asthme selon GINA : Global Initiative For Asthma, 2009, « <https://ginasthma.org/> », (consulté le 27/05/2021).

[8]. Image d'une bronche enflammée dans la maladie de l'asthme : Asthme-Fondation pour la recherche médicale. Disponible sur : « <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/asthme> », (consulté le 27/05/2021).

[9]. L'assurance maladie : crise d'asthme, exacerbation, asthme aigu grave, « <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-symptomes-diagnostic/crises-asthme-exacerbation-asthme-aigu-grave> », (consulté le 22/05/2021).

[10]. Astma (Asthme) : « <https://www.hierhebikpijn.nl/klachten/astma> », (consulté le 04/06/2021).

- [11]. Guendouz A. Physiopathologie de l'asthme. 2020. Disponible sur : « <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/programme-1ere-annee/anatomie-physiologie/l-asthme-bronchique.html> », (consulté le 04/06/2021).
- [12]. Quelles sont les causes de l'asthme ? : VIDAL (l'intelligence médicale au service du soin), 2021. Disponible sur : « <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/causes.html> », (consulté le 09/06/2021).
- [13]. Signes cliniques de l'asthme : fondation du souffle (FDS), 2017. Disponible sur : « <https://www.lesouffle.org/poumons-sante/maladies-du-poumon/asthme/signes-cliniques/> », (consulté le 09/06/2021).
- [14]. Image de débitmètre de pointe. Disponible sur : « <https://www.medicalexpo.fr/prod/clement-clarke-international-ltd/product-120340-929303.html> », (consulté le 16/06/2021).
- [15]. Le peak flow ou débitmètre de pointe. Le blog dédié au matériel et l'équipement médical (2011-04-29). Journée mondiale de l'asthme, 3 mai 2011. Disponible sur : « <http://www.blog-materiel-medical.fr/2011/04/29/la-journee-mondiale-de-l%E2%80%99asthme/> », (consulté le 16/06/2021).
- [16]. Les débitmètres de pointe. Disponible sur : « <http://www.doctissimo.fr> », (consulté le 16/06/2021).
- [17]. Test d'allergie-images. Disponible sur : « <https://kallergy.com/conditions/allergies/allergy-testing> », (consulté le 17/06/2021).
- [18]. L'interrogatoire de l'asthme. Disponible sur : « <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/asthme-allergique/quels-sont-signes> », (consulté le 17/06/2021).
- [19]. Testes cutanés (prick-test). Association française pour la prévention des allergies Disponible sur : « <https://allergies.afpral.fr/allergie/decouvrir-les-allergies/diagnostic> », (consulté le 17/06/2021).

[20]. Global strategy for asthma management and prevention, GINA, 2018. Disponible sur : « [file:///C:/Users/microbox/Downloads/wms-GINA-main-pocket-guide\\_2018-v1.0%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/microbox/Downloads/wms-GINA-main-pocket-guide_2018-v1.0%20(1).pdf) », (consulté le 18/06/2021).

[21]. Fibroscopes Bronchiques de la série V. PENTAX médical. Disponible sur « <https://www.pentaxmedical.com/pentax/fr/103/2/V-Series-Fiber-Bronchoscopes> », (consulté le 19/06/2021).

[22]. Radiographie pulmonaire. Le Figaro santé, Asthme : quels examens. Disponible sur : « <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/asthme/quels-examens-0> », (consulté le 19/06/2021).

[23]. Diagnostiquer l'asthme. Disponible sur : « <https://www.aboutkidshealth.ca/fr/article?contentid=1471&language=french> », (consulté le 20/06/2021).

[24]. Allard Jacques (2016). La prévention de l'asthme. Passeport santé. Disponible sur : « <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=asthme-pm-prevention-de-l-asthme> », (consulté le 22/06/2021).

## **Références bibliographiques :**

### **(SECTION B)**

**Investigation sur les bactéries  
pathogènes à l'origine des  
exacerbations dans la maladie de  
l'asthme : étude méta-analytique**

## Références bibliographiques : méta-analyse

- [1]. Aubier M, Benhamou D, Boucot I, et al. (Groupe ECRIR) « Exacerbation et instabilité de l'asthme : quel rôle joue l'infection ? », La Lettre de l'Infectiologue, Tome XVIII, n° 3, mai-juin 2003.
- [2]. Annagür A, Kendirli S, Yilmaz M, Altıntaş D et Inal A. « Is there a relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial infections? *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Helicobacter pylori* », Journal of Tropical Pediatrics, Volume 53, Issue 5, October 2007, Pages 313-318, PubMed.
- [3]. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C et al. « *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children ». *Clin Infect Dis* 2004; 38 :1341-1346, PubMed, GoogleScholar.
- [4]. Bogdan R. D, Rusu L et al. « Significant Clinical Associations Between Exposure Type Factors and Recurrent Wheezing and Asthma in Children », J Med Life, Oct-Dec 2020;13(4):600-611, PubMed.
- [5]. Bejar D, Bachouch I, Chermiti F, Taktak S, Chtourou A et Fenniche S. « Association dilatation des bronches et asthme sévère », Revue des maladies respiratoires, Volume 32, January 2015, Page A69, Published by Elsevier Masson SAS.
- [6]. Busse W. W et Gern J. E. « Asthma and infections: Is the risk more profound than previously thought? », Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 134, Issue 2, August 2014, Pages 260-261, 2014 Published by Mosby and PubMed.
- [7]. Cazzola M, Matera M. G et Rossi F. « Bronchial hyperresponsiveness and bacterial respiratory infections », Clin Ther. Jan-fév 1991;13(1):157-71, PubMed, GoogleScholar, Scopus.
- [8]. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, Graziadei G, Brambilla A. M, Aliberti S, Pappalettera M, Tantardini F and Blasi F. « Exacerbation of severe asthma: role of acute *Chlamydophila pneumoniae* & *Mycoplasma pneumoniae* infection », Respiration Res. 2008 ; 9(1) : 48, PubMed, GoogleScholar.
- [9]. El Sayed Zaki M, Raafat D and Abd El Metaal A. « Relevance of serology for *Mycoplasma pneumoniae* diagnosis compared with PCR and culture in acute exacerbation of bronchial asthma », American journal of clinical pathology, january 2009, Volume 131, Issue 1, p 74-80, Google Scholar.

## Références bibliographiques : méta-analyse

- [10]. Elmjendel I, Mribah H, Ben Saad A, Cheikh Mohamed S and *al.* « Les infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* », Revue des maladies respiratoires, Volume 32, Supplement, January 2015, Page A167, ClinicalKey.
- [11]. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, Gouarin S, Duhamel J. F and Guillois B. « Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children », J Clin Virol. 1999 août ; 13(3) : 131-139, PubMed.
- [12]. Gharsalli H, Moussa I, Aouadi S, Majdoub S, Jamoussi A, Ghériani A, Maalej S and Douik Elgharbi L. « Exacerbation d'asthme en milieu hospitalier : à propos de 200 cas », Revue des maladies respiratoires, Volume 34, Supplement, January 2017, Page A270, ScienceDirect.
- [13]. Hye Ran Kang, Gyu-Sik Choi, Parc Sun Jin, Yoon Kyung Song, Jeong Min Kim, Junghoon Ha, Yung Hee Lee, Byoung Hoon Lee, Sang-Hoon Kim and Jae Hyung Lee. « The Effects of Bronchiectasis on Asthma Exacerbation », Tuberc Respir Dis (Séoul), November 2014 ; 77(5) : 209-214, PubMed.
- [14]. Iramain R, De Jesús R, Spitters C, Jara A, Jimenez J, Bogado N et Cardozo L. « *Chlamydia pneumoniae* & *Mycoplasma pneumoniae* : are they linked to severe asthma in childhood ? », Journal of Asthma. 2016, Volume 53, Numéro 6, p 618-621, PubMed.
- [15]. Jackson D. J, Sykes A, Mallia P et Johnston S. L. « Asthma exacerbations: Origin, effect, and prevention », Journal of Allergy and Clinical Immunology, The, 2011-12-01, Volume 128, Numéro 6, Pages 1165-1174, © 2011 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, PubMed.
- [16]. João Silva M, Ferraz C, Pissarra S, Cardoso M. J, Simões J and Bonito V. U. « Role of viruses and atypical bacteria in asthma exacerbations among children in Oporto (Portugal) », Allergol Immunopathol (Madr). Jan-Feb 2007;35(1):4-9, PubMed, ScienceDirect.
- [17]. Kama Y, Kato M, Yamada Y, Koike T, Suzuki K, Enseki M, Tabata H, Hirai K and Mochizuki H. « The suppressive role of *Streptococcus pneumoniae* colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma », International archives of allergy and immunology, 2020, Volume 181, Issue 3, p 191-199, Google Scholar.

## Références bibliographiques : méta-analyse

- [18]. Kumar S, Roy R. D, Sethi G et Saigal S. R. « Infection à *Mycoplasma pneumoniae* et asthme chez les enfants », Trop. Docteur. 49 (2019), p. 117 – 119, GoogleScholar.
- [19]. Liebermann D, Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, G. Friedman M, Dvoskin B, Leinonen M et Boldur I. « Atypical pathogenic infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma », Am J Respir Crit Care Med. 1er février 2003;167(3):406-10, PubMed.
- [20]. Leung T. F, To M. Y, Yeung Apple C. M, Wong Y. S, Wong G. W and Chan Paul K. S. « Multiplex molecular detection of respiratory pathogens in children with asthma exacerbation », Poitrine, février 2010 ; 137(2) : 348-354, GoogleScholar, ScienceDirect, PubMed.
- [21]. Motoyasu Ikura, Masayuki Hojo, Rikiya Koketsu, Sho Watanabe, Ayano Sato, Haruka Chino, Shoki Ro, Haruna Masaki, Junko Hirashima, Satoru Ishii, Go Naka, Jin Takasaki, Shinyu Izumi, Nobuyuki Kobayashi, Sachiko Yamaguchi, Haryamau Nakae and Susyamaui Nakae. « The Importance of Bacterial and Viral Infections Associated with Adult Asthma Exacerbations in Clinical Practice », PLoS One. 2015 ; 10(4), PubMed.
- [22]. Mao B, Yang Jia-Wei, Lu Hai-Wen and Xu Jin-Fu. « Asthma and bronchiectasis exacerbation », European Respiratory Journal, 2016, 47: 1680-1686, PubMed.
- [23]. Naoyuki Miyashita, Yoshifumi Kubota, Masamitsu Nakajima, Yoshihito Niki, Hiroshi Kawane, Toshiharu Matsushima. « *Chlamydia pneumoniae* and Exacerbations of Asthma in Adults », Ann Allergy Asthma Immunol. 1998 mai ; 80(5) : 405-409, PubMed.
- [24]. Ohlmann C, Pirot V, Semama C et Reix P. « Pneumopathies bactériennes et leurs complications », EMC-Pédiatrie, Volume 12, n°3, juillet 2017, pages 1-15, Published by Elsevier Masson SAS.
- [25]. Ou C.-Y, Tseng Y.-F, Chiou Y.-H, Nong B.-R, Huang Y.-F et Hsieh K.-S. « Le rôle de *Mycoplasma pneumoniae* dans l'exacerbation aiguë de l'asthme chez l'enfant », Acta Pédiatr. Taïwanais, 49 (2008), p. 14 - 18, GoogleScholar.

## Références bibliographiques : méta-analyse

- [26]. Qassem Jafar A, Al-Khalaf Beder N, Qassem Abdallah A, Ghulam Abid H and Bidass Gusan. « Application of three uniplex polymerase chain reaction assays for the detection of atypical bacteria in asthmatic patients in Kuwait », J Infect Public Health. 2013 Apr; 6(2):134-41, PubMed.
- [27]. Soheir M. K. A, Mona E. M and Alaa T. H. « Burden of bacterial exacerbation in bronchial asthma in Assiut University Hospitals, Egypt », The Egyptian Journal of Internal Medicine, 2017-06-01, Volume 29, Issue 2, p 71-76, Springer Link.
- [28]. Seddon P. C, Sunderland D, O'Halloran S. M, Hart C. A and Heaf D. P. « *Branhamella catarrhalis* colonization in preschool asthmatics », Pediatr Pulmonol, 1992 Jul;13(3):133-5, PubMed, GoogleScholar.
- [29]. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D et al. « Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France : a prospective study ». Lancet 2001 ; 358 : 629-35.
- [30]. Sykes A et Johnston S. L. « Etiology of asthma exacerbations », urnal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 122, Issue 4, October 2008, Pages 685-688, © 2008 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Mosby, Inc and PubMed.
- [31]. Stang A. « Évaluation critique de l'échelle Newcastle-Ottawa pour l'évaluation de la qualité des études non randomisées dans les méta-analyses ». Eur J Epidemiol 25, 2010, 603-605, SpringerLink.
- [32]. Seggev JS, Lis I, Siman-Tov R, Gutman R, Abu-Samara H, Schey G, Naot Y. « *Mycoplasma pneumoniae* is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults », Ann Allergy. Oct 1986;57:263-265, PubMed, Google Scholar.
- [33]. Shuncui Gao, Lingcheng Wang, Wei Zhu and Jie Jiang. « *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma: A clinical study », Pak J Med Sci. 2015 mai-juin ; 31(3) : 548-551, PubMed.
- [34]. Sauvaget E, Bresson V, Oudyi M, Bosdure E, Loundou A. D, Chabrol B, Charrel R et Dubus J. C. « Intérêt de l'identification en routine des agents pathogènes respiratoires chez les enfants hospitalisés pour une exacerbation d'asthme », Arche Pédiatr. novembre 2014 ; 21(11) : 1173-1179, PubMed, ScienceDirect.

## Références bibliographiques : méta-analyse

- [35]. Sadak N, El Ouazzani H, Ebongue S, Ghanname I, Rhorfi I and Abid A. « Impact of bronchiectasis on asthma control », *Revue des maladies respiratoires*, 2016-01-01, Volume 33, Pages A79-A79, ClinicalKey.
- [36]. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sardet A, Scalbert M, Delbecque L, Debray P, Dewilde A, Turck D et Leclerc F. « Role of atypical viruses and bacteria in asthma exacerbations in hospitalized children: a prospective study in the Nord - Pas de Calais region (France) », *Pédiatre Pulmonol.* février 2003 ; 35(2) : 75-82, PubMed.
- [37]. Von H. L. « Rôle de l'infection persistante dans le contrôle et la sévérité de l'asthme : focus sur *Chlamydia pneumoniae* », *Eur Respir J.* 2002 ; 19 :546-556, PubMed, Google Scholar.
- [38]. Xie T, Zhong L. L, Lin X. J, Xiao N. G and *al.* « Detection of respiratory pathogens and clinical features in 225 children with acute exacerbation of bronchial asthma », *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 11/2020, Volume 22, Issue 11, p 1198-1203, PubMed.
- [39]. Yutaka Yoshii, Kenichiro Shimizu, Miyuki Morozumi, Naoko Chiba, Kimiko Ubukata, Hironori Uruga, Shigeo Hanada, Hiroshi Wakui, Shunsuke Minagawa, Hiromichi Hara, Takanori Numata, Keisuke Saito, Jun Araya, Katsutoshi Nakayama and Kazoshiuma Kiwano. « Detection of pathogens by real-time PCR in adult patients with acute exacerbation of bronchial asthma », *BMC Pulm Med.* 2017 ; 17 : 150, PubMed, SpringerLink.
- [40]. Zegmout A, El Ouazzani H, Souhi H, Rhorfi A and Abid A. « Profil de résistance des pneumopathies à l'*Acinetobacter Baumannii* », *Revue des maladies respiratoires*, Volume 34, Supplement, January 2017, Page A104. ScienceDirect.

# **Annexes**

## Annexes

### Annexe. Évaluation de la qualité méthodologique des études.

Tableau. Échelle d'évaluation d'études incluses de Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Référence, année	Sélection (4 points)				Comparabilité (2 points)	Exposition (3 points)			Score (9 points)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
(Seggev <i>et al.</i> , 1986)	*	*	*	*	**	*	*	-	<b>8</b>
(Cazzola <i>et al.</i> , 1991)	*	*	-	-	-	*	-	*	<b>4</b>
(Seddon <i>et al.</i> , 1992)	*	*	*	*	*	*	*	*	<b>8</b>
(Miyashita <i>et al.</i> , 1998)	*	*	*	*	**	*	*	*	<b>9</b>
(Freymuth <i>et al.</i> , 1999)	*	*	-	-	-	*	-	*	<b>4</b>
(Liebermann <i>et al.</i> , 2003)	*	*	*	*	*	*	*	*	<b>8</b>
(Thumerelle <i>et al.</i> , 2003)	*	*	*	*	-	*	*	-	<b>6</b>
(Biscardi <i>et al.</i> , 2004)	*	*	*	*	**	*	*	*	<b>9</b>
(Annagür <i>et al.</i> , 2007)	*	*	*	-	*	*	*	*	<b>7</b>
(João Silva <i>et al.</i> , 2007)	*	*	-	-	-	*	-	*	<b>4</b>
(Ou <i>et al.</i> , 2008)	*	*	*	*	-	*	*	*	<b>7</b>
(Cosentini <i>et al.</i> , 2008)	*	*	-	-	-	*	-	*	<b>4</b>
(El Sayed Zaki <i>et al.</i> , 2009)	*	*	-	-	-	*	-	*	<b>4</b>

## Annexes

(Leung et al., 2010)	*	*	*	*	*	*	*	-	7
(Qassem et al., 2013)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
(Sauvaget et al., 2014)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(Gao et al., 2015)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
(Iikura et al., 2015)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
(Iramain et al., 2016)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
(Yoshii et al., 2017)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(Soheir et al., 2017)	*	*	-	-	-	-	*	*	4
(Kumar et al., 2019)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
(Kama et al., 2020)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(Xie et al., 2020)	*	*	-	-	-	*	-	*	4

**A). Sélection (4 points) :**

1. La définition de cas est-elle adéquate ?
2. Représentativité des cas.
3. Sélection des contrôles.
4. Définition des contrôles.

**B). Comparabilité (2 points) :**

5. Comparabilité des cas et des contrôles sur la base de la conception ou de l'analyse.

**C). Exposition (3 points) :**

6. Détermination de l'exposition.
7. Même méthode de constatation pour les cas et les contrôles.
8. Taux de non-réponse.



**meta** analysis 