



HAL
open science

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

Ibrahim Boubrit

► **To cite this version:**

Ibrahim Boubrit. Rôle de bactéries pathogènes dans la maladie de l'asthme : étude méta-analytique. 2024. hal-04571691

HAL Id: hal-04571691

<https://hal.science/hal-04571691v1>

Preprint submitted on 8 May 2024

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

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

2024

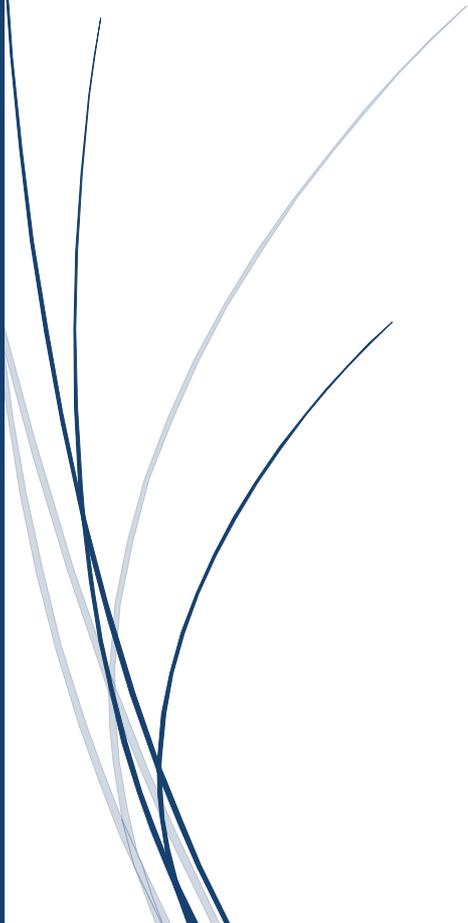
Rôle de bactéries pathogènes dans la maladie de l'asthme : étude méta-analytique

Auteur :

Ibrahim Boubrit^{1,2}

¹Graduate School Health and Drug Sciences, Faculté de pharmacie, Université Paris-Saclay, Orsay, France.

²Département de Biochimie et Microbiologie, Faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques, Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, Algérie.



Points forts

- Nous avons évalué l'association entre les bactéries pathogènes et l'exacerbation chez les patients asthmatiques.
- Nous avons inclus 24 études éligibles ; ces études portaient sur un total de 3395 asthmatiques.
- La présente étude s'est intéressée en même temps à l'asthme infantile et adulte.
- Nous avons trouvé une association positive et statistiquement significative entre les infections bactériennes et les exacerbations d'asthme.
- Nous avons identifié quinze espèces bactériennes à l'origine des exacerbations chez les asthmatiques.
- *Mycoplasma pneumoniae* était l'espèce la plus fréquente chez les patients souffrant d'asthme exacerbé suivie respectivement de *Chlamydia pneumoniae* et de *Streptococcus pneumoniae*.
- La pneumonie était la pathologie respiratoire causale la plus importante des paroxysmes d'asthme.

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, 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 leur impact dans l'apparition de ces paroxysmes chez les asthmatiques. Le premier objectif de cette étude était de déterminer s'il existe une association positive et statistiquement significative entre les infections respiratoires d'origine bactérienne et la survenance des exacerbations de l'asthme. Afin d'évaluer cette association, 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 toutes les espèces bactériennes qui pourraient être impliquées dans l'exagération des symptômes chez les asthmatiques.

Méthodes.

En se basant sur les lignes directrices MOOSE, cinq bases de données électroniques ont été utilisées pour effectuer la recherche documentaire, soit : PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar, SpringerLink et Scopus, en s'appuyant sur des combinaisons de mots-clés suivants : asthma, exacerbation, pathogenic bacteria, bacterial infections, exacerbated asthmatics and triggering infectious factors, avec les opérateurs booléens « and », « or ».

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 2,8 fois plus élevées que celles des patients asthmatiques stables (OR= 2,82 ; IC à 95 % = [2,00-3,99] ; $I^2=31\%$). L'association, par conséquent, entre le fait d'avoir une infection respiratoire et la survenance des exacerbations est positive et statistiquement significative ($p\text{-valeur} < 0,00001 \Rightarrow p < 0,05$; OR = 2,82 \Rightarrow OR \neq 1). De plus, quinze espèces bactériennes impliquées dans ces exacerbations sont identifiées, avec une prédominance de: *Mycoplasma pneumoniae* (OR=4,25; IC à 95 % = [2,26-7,98]; $I^2=63\%$), *Chlamydia pneumoniae* (OR=2,24; IC à 95 % = [1,25-4,02]; $I^2=0\%$), *Streptococcus pneumoniae* (OR=2,28; IC à 95 % = [0,24-21,39]; $I^2=49\%$), *Moraxella catarrhalis* (OR=1,28; IC à 95 % = [0,36-4,60]; $I^2=0\%$), *Bordetella pertussis* (OR=2,20; IC à 95 % = [0,23-21,55]; $I^2 = 0\%$), *Legionella pneumophila* (OR = 1,66; IC à 95 % = [0,51-5,37]; $I^2=0\%$), *Helicobacter pylori* (OR = 1,72; IC à 95 % = [0,66-4,46]; $I^2=Not\ App$), *Haemophilus parainfluenzae* (OR=1,24; IC à 95 % = [0,05-31,78]; $I^2=Not\ App$) et *Klebsiella pneumoniae* (OR=1,24; IC à 95 % = [0,05-31,78]; $I^2=Not\ App$).

Conclusion.

Les résultats de la présente méta-analyse révèlent une association positive et statistiquement significative entre les infections bactériennes des voies respiratoires et l'exacerbation d'asthme. Ainsi, les bactéries pathogènes identifiées constituent un facteur de risque majeur pour les exacerbations dans la maladie de l'asthme. D'autres études sont également nécessaires pour contribuer à mieux comprendre le rôle de ces bactéries dans les exacerbations d'asthme et identifier d'autres espèces qui pourraient être impliquées dans leur survenue.

Sommaire

- I. Introduction et objectifs**
- II. Méthodes**
 - II. 1. Stratégie de recherche documentaire**
 - II. 2. Critères d'inclusion et d'exclusion**
 - II. 3. Sélection des études et extraction des données**
 - II. 4. Évaluation de la qualité méthodologique et des risques de biais**
 - II. 5. Synthèse des données et analyse statistique**
- III. Résultats**
 - III. 1. Bases de données de recherche documentaire et de méta-analyse**
 - III. 2. Caractéristiques des études**
 - III. 3. Prévalence globale**
 - III. 4. Test d'hétérogénéité**
 - III. 5. Analyse de sous-groupes**
 - III. 6. Évaluation des biais de publication avec le diagramme en entonnoir**
 - III. 7. Résultats globaux d'identification bactériologique**
- IV. Discussion et conclusion**
- V. Bibliographie**

I. Introduction, contexte et objectifs

L'asthme est une pathologie multifactorielle potentiellement grave, elle est caractérisée 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 [1]. Elle représente un lourd fardeau pour les malades et leurs familles, et limite leur activité quotidienne durant toute leur vie [2]. Bien que l'asthme reste une maladie incurable, une bonne prise en charge permet d'en contrôler les symptômes, limiter la progression et permettre ainsi au patient d'avoir une bonne qualité de vie [3]. Cependant, les longues périodes d'accalmie, sont parfois perturbées par des épisodes d'exacerbations qui peuvent très vite devenir problématiques, et même fatales [4]. Les principaux facteurs de risque liés à l'exacerbation de cette maladie, sont l'inhalation de certaines substances allergènes, la fumée du tabac, les produits chimiques irritants et les infections respiratoires [5].

Les exacerbations surviennent souvent de manière saisonnière, et les infections virales en sont la cause la plus fréquente, rapportée par la littérature (rhinovirus, virus respiratoire syncytial et virus influenza) [6] [7]. Certaines bactéries pathogènes sont aussi soupçonnées d'en être la cause, mais leur implication n'est pas aussi évidente [8], les liens entre ces bactéries et les exacerbations de l'asthme restent à préciser afin d'éclairer leur rôle et de pallier ainsi les perplexités quant à leur implication [9]. Les asthmatiques présentent une susceptibilité accrue aux infections à pneumocoque mais également à *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*, particulièrement chez ceux ayant un asthme sévère ou mal contrôlé [10] [11]. En effet, ces trois germes sont fréquemment retrouvés dans les voies aériennes (nez et bronches) des asthmatiques [12].

À partir de là, nous avons conduit une revue systématique et une méta-analyse afin d'investiguer l'association entre l'infection des voies aériennes par des bactéries pathogènes et la survenue des exacerbations chez les patients asthmatiques, et d'identifier les genres bactériens qui en seraient impliqués.

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

II. Méthodes

II. 1. Stratégie de recherche documentaire

Les lignes directrices MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) [13] ont été suivies pour la réalisation de la présente méta-analyse.

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 2022.

Afin de cibler les études d'intérêt, nous avons combiné les mots-clés et termes de recherche suivants: asthma, exacerbation, pathogenic bacteria, bacterial infections, exacerbated asthmatics et triggering infectious factors, avec les opérateurs booléens « and » et « or ». La gestion des références bibliographiques a été assurée par le logiciel Zotero 5.0.96.2.

II. 2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus toutes les études observationnelles rapportant des données sur le nombre de cas infectés par des bactéries (BP+) chez un groupe d'asthmatiques exacerbés dont l'effectif est mentionné. Nous avons également inclus toutes les études qui comparaient la prévalence de bactéries pathogènes entre un groupe d'asthmatiques exacerbés et stables.

II. 3. Sélection des études et extraction des données

Après suppression des doublons, deux auteurs (IB et BB) ont consulté et examiné indépendamment les titres et les résumés des articles recueillis.

Suivant les critères d'inclusion établis, nous avons sélectionné les études éligibles, puis extrait les données à l'aide d'un formulaire de collecte de données élaboré spécialement dans une feuille Microsoft Office Word. Au cours de cette démarche, des discussions ont eu lieu pour résoudre d'éventuelles divergences.

Pour chaque étude, les informations suivantes ont été extraites : le nom du premier auteur et *al.*, l'année de publication, le pays, les techniques de diagnostic bactériologique, les espèces bactériennes pathogènes identifiées chez les asthmatiques exacerbés (groupe 1) et stables (groupe 2), le nombre total de participants et de cas positifs pour chaque groupe, ainsi que leur âge et leur sexe.

II. 4. 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) (**Tab IV**) [14]. 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. Un score supérieur ou égal à 7 désigne un faible risque de biais et une bonne qualité méthodologique, tandis qu'un score inférieur à 7 traduit un risque de biais élevé et une méthodologie lacunaire [15].

Le biais de publication est mesuré par le test statistique d' Egger et Begg ainsi que par un graphique en entonnoir.

II. 5. Synthèse des données et analyse statistique

La méta-analyse a été réalisée avec le logiciel RevMan 5.4.1. 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 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 a été utilisée pour l'analyse.

Nous avons utilisé également le logiciel StatsDirect 3 dans le but de corroborer les résultats de la présente méta-analyse ainsi que pour effectuer le test statistique d' Egger et Begg.

III. Résultats

III. 1. Bases de données de recherche documentaire et de méta-analyse

La stratégie de recherche que nous avons mis en place a permis d'identifier au total 5918 articles potentiellement éligibles pour la présente étude. À la suite de la lecture du titre, du résumé, et la suppression des articles en double, 54 études ont été choisies et enregistrées 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) (fig 1).

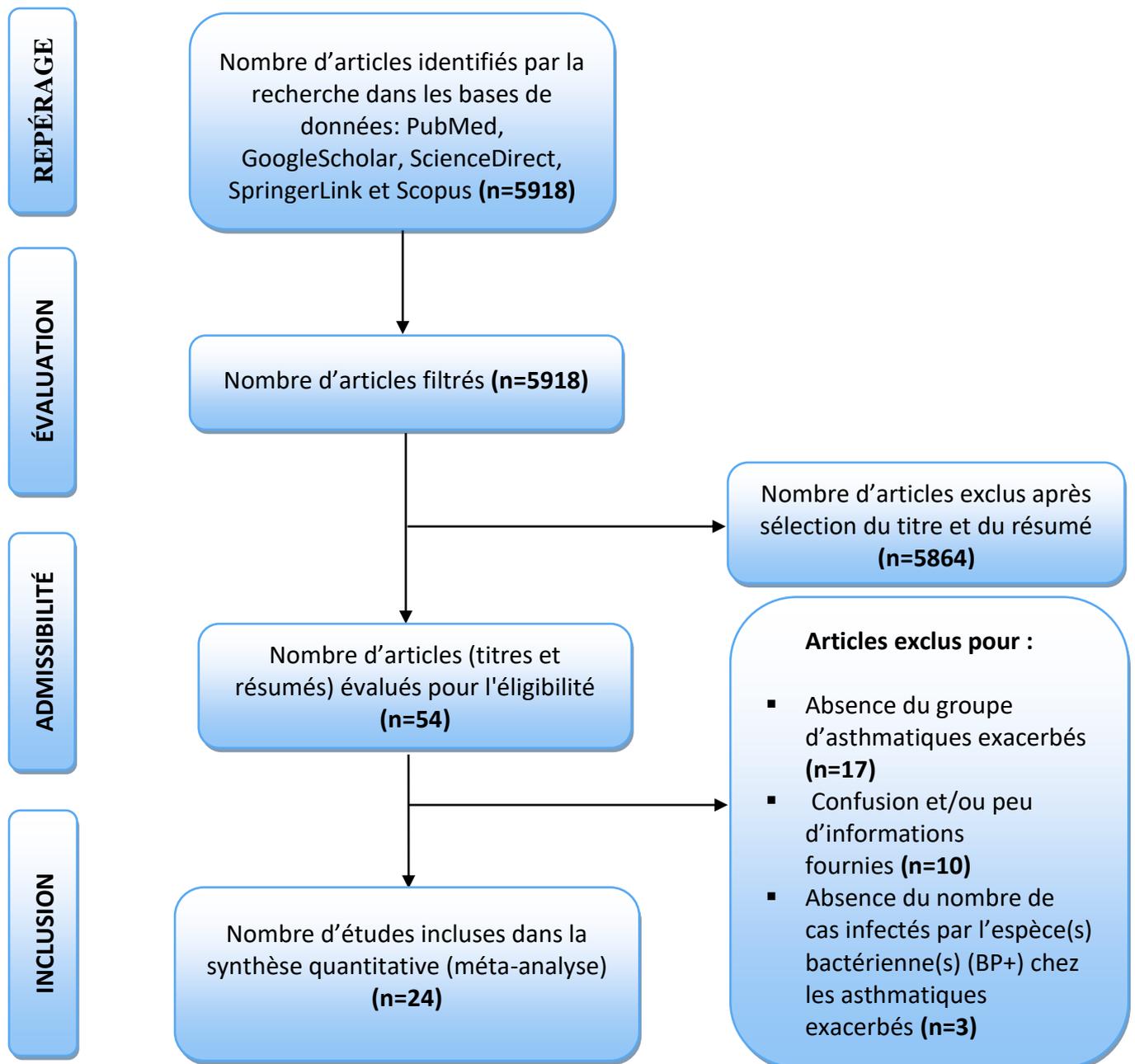


Figure 1. Organigramme de stratégie de recherche documentaire et de sélection des études

III. 2. Caractéristiques des études

La recherche documentaire a permis donc l'inclusion de 24 études d'observation rapportant des données sur 3395 asthmatiques :

- 2432 patients éprouvant des exacerbations de l'asthme, dont (53,93%) d'hommes et (46,07%) de femmes.
- 963 patients souffrant d'un asthme stable, dont (58,12%) d'hommes et (41,88%) de femmes.

L'âge moyen des asthmatiques exacerbés était de 30 ans avec un intervalle allant de [2,5 à 58 ans], alors que celui des asthmatiques stables était de 31 ans avec un intervalle allant de [2,5 à 60 ans] (**tab I**).

Tab I. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse (1)

Références	Pays	Bactéries identifiées	Méthodes d'identification	Type d'études	G1 : asthmatiques exacerbés			G2 : asthmatiques stables			Score (NOS)
					N	Âge	% Mâle	N	Âge	% Mâle	
Seggev et al., 1986 [16]	États-Unis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sérologie (IgM)	Rétrospective	95	-	-	20	-	-	8
Cazzola et al., 1991 [17]	Italie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Examen cytobactériologique des expectorations	Prospective	193	-	-	-	-	-	4
Seddon et al., 1992 [18]	Royaume-Uni	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Culture bactérienne des prélèvements pharyngés	Rétrospective	20	2,5 1-4	-	20	2,5 1-4	-	8
Miyashita et al., 1998 [19]	Japon	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Culture, PCR	Rétrospective	168	49.2 ± 10.2 16-80	54,2 %	108	48.6 ± 9.6 18-78	55,6 %	9
Freythuth et al., 1999 [20]	France	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PCR	Rétrospective	75	6,6 0,3-13	-	-	-	-	4
Liebermann et al., 2003 [21]	Finlande	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Sérologie	Prospective	100	48,1 ± 17,8 18-78	36 %	100	>18	-	8
Thumerelle et al., 2003 [22]	France	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sérologie	Prospective	82	7,75 (±4,8)	68 %	27	7,75 (±3,6)	63 %	6
Biscardi et al., 2004 [23]	France	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Bordetella pertussis</i>	PCR, sérologie	Prospective	119	6,5	61,34 %	113	6,6	61,95 %	9

Tab I. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse (2)

Annagür et al., 2007 [24]	Turquie	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Helicobacter Pylori</i>	Sérologie (IgM)	Prospective	37	9,3 ± 2,20	54,1 %	42	9,4 ± 2,48	61,9 %	7
João Silva et al., 2007 [25]	Portugal	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	PCR	Prospective	37	9,5 6-13	-	-	-	-	4
Ou et al., 2008 [26]	Chine	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sérologie	Rétrospective	316	8 2-14	-	151	-	-	7
Cosentini et al., 2008 [27]	Italie	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sérologie	Prospective	58	38,1 ± 11,8	59 %	-	-	-	4
El Sayed Zaki et al., 2009 [28]	Égypte	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Culture des expectorations	Observationnelle	59	32,5 15-50	37,29 %	20	-	-	4
Leung et al., 2010 [29]	Chine	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	PCR multiplex	Observationnelle	209	7,6 (4,1)	68,4 %	77	11,1 (4,5)	75,3 %	7
Qassem et al., 2013 [30]	Koweït	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	PCR uniplex	Observationnelle	74	38,8	62,16 %	116	38,8	54,31 %	8
Sauvaget et al., 2014 [31]	France	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PCR	Rétrospective	125	8,5 2-15	-	-	-	-	4
Gao et al., 2015 [32]	Chine	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sérologie IgM, IgG et IgE	Observationnelle	78	47,5 41-54	55,13 %	71	44,5 43-56	47,9 %	9
Iikura et al., 2015 [33]	Japon	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	PCR multiplex	Observationnelle	50	58 (28-92)	38 %	20	60,2	45 %	9

Tab I. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse (3)

Iramain et al., 2016 [34]	Paraguay	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Sérologie (IgM)	Prospective	27	10,9 ± 2,5	-	29	10,1 ± 2,9	-	8
Yoshii et al., 2017 [35]	Japon	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus Pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	PCR et méthodes conventionnelles	Prospective	64	55,1 ± 18,1 (21-92)	35,9 %	-	-	-	4
Soheir et al., 2017 [36]	Égypte	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Escherichia coli</i>	Culture et analyse des expectorations	Prospective	60	46,8 ± 12,87 (21-72)	72 %	-	-	-	4
Kumar et al., 2019 [37]	Inde	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sérologie (IgG, IgM), PCR	Observationnelle	50	10 5-15	-	30	10 5-15	-	9
Kama et al., 2020 [38]	Japon	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Culture bactérienne des prélèvements pharyngés	Observationnelle	111	2,8/2,6	-	-	-	-	4
Xie et al., 2020 [39]	Chine	<i>Bacillus pertussis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Culture bactérienne des prélèvements nasopharyngés	Rétrospective	225	<14	-	-	-	-	4

III. 3. Prévalence globale

L'ensemble des études incluses ont rapporté la prévalence globale des infections respiratoires chez les patients souffrant d'un asthme exacerbé (n = 2749) et chez les patients souffrant d'un asthme stable (n = 2084), ainsi nous avons observé l'ampleur des infections chez les asthmatiques exacerbés (13,57 % (n=373) Vs. 5,52% (n= 115)) (**fig 2**). Les agents pathogènes bactériens mis en évidence dans ces études comprenaient : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus parainfluenzae* et *Klebsiella pneumoniae* (**tab II**). Les résultats de la méta-analyse ont révélé qu'en moyenne, les asthmatiques exacerbés présentaient un taux d'infection 2,8 fois plus élevé que celui des asthmatiques stables (OR= 2,82 ; IC à 95 % = [2,00-3,99] ; *p*-valeur < 0,00001) (**fig 2**).

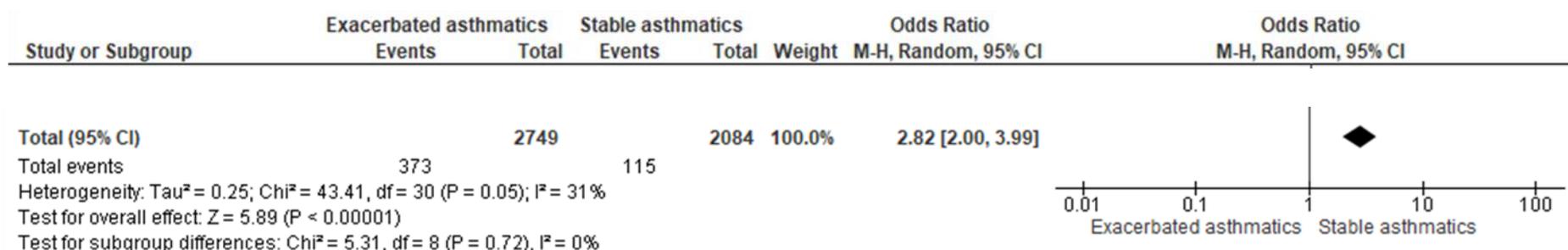


Figure 2. Diagramme en forêt (Forest Plot) et statistiques de l'analyse en sous-groupe, combiné avec des effets aléatoires concernant la différence de prévalence des infections respiratoires dues aux bactéries pathogènes entre les asthmatiques exacerbés et stables, montrant le rapport de cotes (OR) et un intervalle de confiance (IC) de 95 %

III. 4. Test d'hétérogénéité

L'indice I² de Higgins était de 31 %, cela indique une faible hétérogénéité (I²<50%). Cela signifie que les méthodes, la taille des échantillons ainsi que les résultats des études incluses sont tous sensiblement compatibles.

III. 5. Analyse de sous-groupe

Tableau II. Comparaison et analyses de sous-groupes pour évaluer la prévalence combinée des infections bactériennes entre un groupe d'asthmatiques exacerbés (cas) et stables (témoins), avec les études cas-témoins

Neuf bactéries pathogènes identifiées par les études cas-témoins	N études	G1. Asthmatiques exacerbés			G1. Asthmatiques stables			OR; Indice de Higgins I ²
		Cas positifs (BP+, %)	Total		Cas positifs (BP+, %)	Total		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11	271	22,83%	1187	65	7,98%	815	(OR, 4,25; IC à 95 %, 2,26-7,98; I ² =63%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	9	49	5,7%	862	17	2,7%	639	(OR, 2,24; IC à 95 %, 1,25-4,02; I ² =0%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	12	8%	150	3	2,5%	120	(OR, 2,28; IC à 95 %, 0,24-21,39; I ² =49%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	16	23%	70	14	35%	40	(OR, 1,28; IC à 95 %, 0,36-4,60; I ² =0%)
<i>Bordetella pertussis</i>	2	2	1,18%	169	0	0%	172	(OR, 2,20; IC à 95 %, 0,23-21,55; I ² =0%)
<i>Legionella pneumophila</i>	2	7	4,02%	174	5	2,31%	216	(OR, 1,66; IC à 95 %, 0,51-5,37; I ² =0%)
<i>Helicobacter pylori</i>	1	14	37,8%	37	11	26,2%	42	(OR, 1,72; IC à 95 %, 0,66-4,46; I ² =Not App)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1	2%	50	0	0%	20	(OR, 1,24; IC à 95 %, 0,05-31,78; I ² =Not App)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	2%	50	0	0%	20	(OR, 1,24; IC à 95 %, 0,05-31,78; I ² =Not App)

III. 5.1. *Mycoplasma pneumoniae*

Parmi les 24 études incluses dans l'analyse quantitative, onze d'entre elles ont évalué le taux d'infection à *Mycoplasma pneumoniae* entre un groupe d'asthmatiques exacerbés (n = 1187) et un groupe d'asthmatiques stables (n = 815), ainsi nous avons déduit l'importance d'infection chez les patients asthmatiques exacerbés (22,83 % vs. 7,98 %) (**tab II**). De plus, le Forest Plot à effets aléatoires (REM) a montré que le taux d'infection du groupe d'asthmatiques exacerbés était 4,2 fois amplement plus élevé que celui du groupe d'asthmatiques stables (OR= 4,25; IC à 95 % = [2,26-7,98]; I²=63%).

III. 5.2. *Chlamydia pneumoniae*

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 celui d'asthmatiques stables (n = 639). En effet, le taux d'infection était de (5,7 %) dans le groupe cas et de (2,7 %) dans le groupe témoin, démontrant ainsi que le taux d'infection était plus élevé dans le groupe d'asthme exacerbé (**tab II**). De plus, l'analyse du Forest Plot à effets aléatoires a révélé que le taux d'infection du groupe des cas est 2,2 fois plus élevé que celui du groupe témoin (OR= 2,24; IC à 95 % = [1,25-4,02]; I²=0%).

III. 5.3. *Streptococcus pneumoniae*

D'autre part, deux études (2/24) ont estimé le pourcentage d'infection de pneumonie à *Streptococcus* entre un groupe d'asthme exacerbé et un groupe d'asthme stable, dont l'effectif était respectivement de (n=150 vs. n=120). Le taux d'infection dans le premier groupe était de (8%) plus élevé que celui du deuxième groupe (2,5 %) (**tab II**). En effet, le Forest Plot à effets aléatoires (REM) a prouvé que la prévalence d'infection est 2,2 fois plus élevé chez les asthmatiques exacerbés, comparés aux asthmatiques stables (OR= 2,28; IC à 95 % = [0,24-21,39]; I²=49%).

III. 5.4. *Moraxella catarrhalis*

Pour cette espèce, une seule étude 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 dans le premier groupe était de (75 %) légèrement plus élevé que celui du deuxième groupe (70 %) (**tab II**). De surcroît, l'analyse du Forest Plot à effets aléatoires (REM) a montré que la prévalence d'infection à *M catarrhalis*

est 1,2 fois plus élevée chez les asthmatiques exacerbés, comparés aux asthmatiques stables (OR, 1,28; IC à 95 % = [0,36-4,60]; $I^2=0\%$).

III. 5.5. *Bordetella pertussis*

Pour cette espèce, deux études des 24 ont évalué le taux d'infection à *B pertussis* entre le groupe d'asthme exacerbé (n=169) et le groupe d'asthme stable (n=172), nous avons constaté que le taux d'infection était de (1,18 %) chez le premier groupe, alors que chez le deuxième, aucune infection n'est identifiée (0%) (**tab II**). Le Forest Plot à effets aléatoires a également montré que la prévalence d'infection à *Bordetella pertussis* est élevée de 2,2 fois chez les asthmatiques exacerbés par rapport aux asthmatiques stables (OR= 2,20; IC à 95 % = [0,23-21,55]; $I^2=0\%$).

III. 5.6. *Legionella pneumophila*

Pour ce qui concerne celle-ci, deux études des 24 ont évalué le pourcentage d'infection à *L pneumophila* entre le groupe d'asthme exacerbé (n=174) et le groupe d'asthme stable (n=216), ainsi nous avons déduit que le taux d'infection était de (2,31 %) chez le groupe témoin plus faible que celui du groupe cas (4,02 %) (**tab II**). En effet, le Forest Plot à effets aléatoires a révélé que la prévalence d'infection à *L pneumophila* est 1,6 fois plus élevée chez les asthmatiques exacerbés, comparés aux asthmatiques stables (OR= 1,66; IC à 95 % = [0,51-5,37]; $I^2=0\%$).

III. 5.7. *Helicobacter pylori*

Concernant cette bactérie, une seule étude des 24 ont évalué le pourcentage d'infection à *H pylori* entre le groupe d'asthme exacerbé (n=37) et le groupe d'asthme stable (n=42), nous avons constaté que le taux d'infection était de (37,08 %) chez le groupe cas plus élevé que celui du groupe témoin (26,20 %) (**tab II**). Le Forest Plot à effets aléatoires a aussi révélé que la prévalence d'infection est 1,7 fois plus élevée chez les asthmatiques exacerbés, comparés aux asthmatiques stables (OR=1,72; IC à 95 % = [0,66-4,46]; $I^2=Not App$).

III. 5.8. *Haemophilus parainfluenzae & Klebsiella pneumoniae*

Ces bactéries partagent exactement les mêmes résultats, ce qui suit est valable donc pour les deux espèces, une seule étude des 24 incluses ont évalué le pourcentage d'infection bactérienne entre le groupe d'asthme exacerbé (n=50) et le groupe d'asthme stable (n=20), nous avons remarqué qu'il n'y avait pas d'infection (0 %) chez le groupe témoin, alors que chez le groupe cas le taux d'infection était de 2 % (**tab II**). En effet, le Forest Plot à effets

aléatoires a révélé que la prévalence d'infection est 1,2 fois plus élevée chez les asthmatiques exacerbés, comparés aux asthmatiques stables (OR= 1,24; IC à 95 %= [0,05-31,78]; I²=Not App).

D'après tous ces résultats, la prévalence d'infection bactérienne de chaque espèce était plus élevée (au moins d'une fois) chez les patients asthmatiques éprouvant des exacerbations par rapport aux patients asthmatiques stables (OR ≠ 1; effet global >1) (fig2). En effet, l'ensemble des résultats était en faveur des asthmatiques stables, c'est-à-dire qu'ils présentaient moins d'infections bactériennes par rapport aux asthmatiques exacerbés.

III. 6. Évaluation des biais de publication avec le diagramme en entonnoir (Funnel Plot)

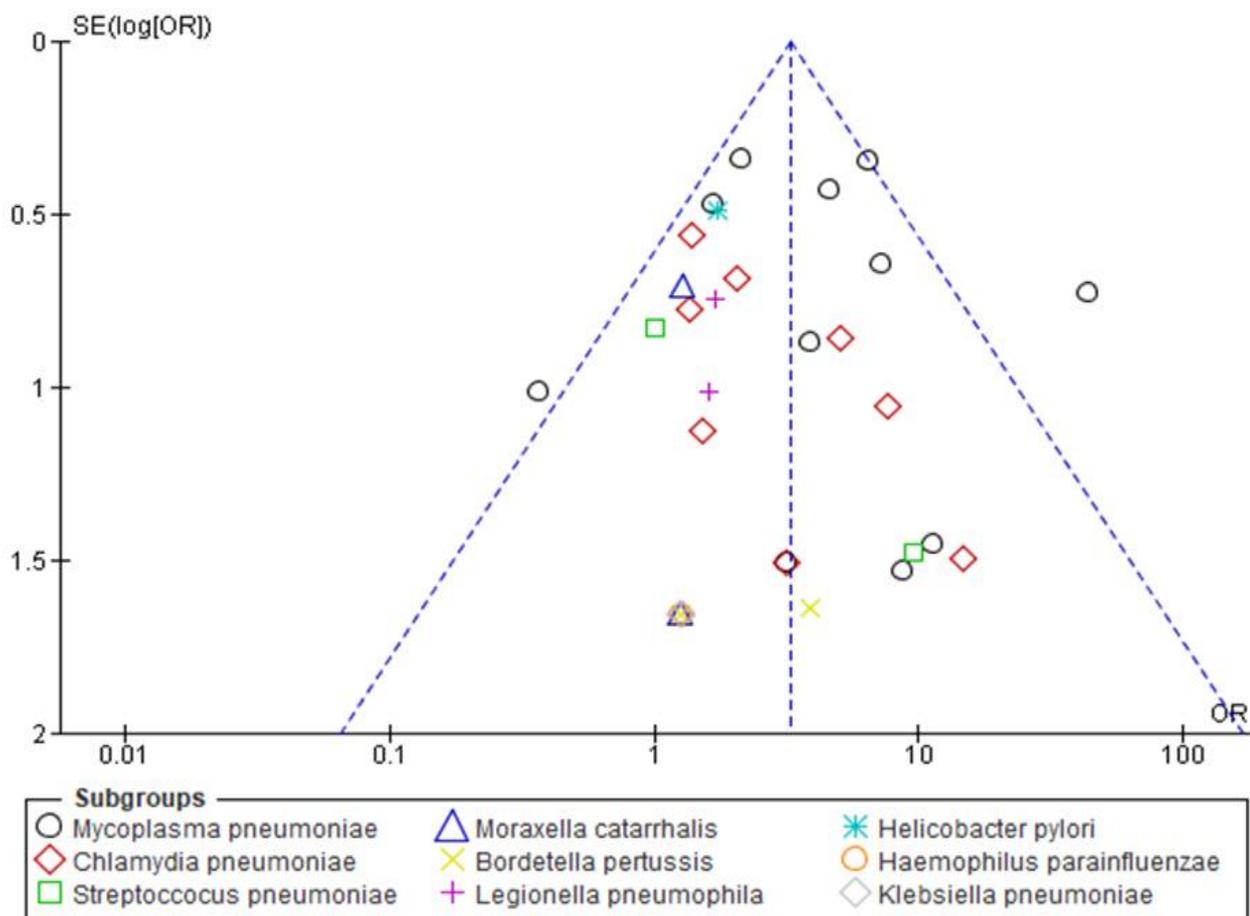


Figure 3-A. Graphique en entonnoir de la méta-analyse globale avec intervalle de confiance à 95% avec modèle a effets fixes

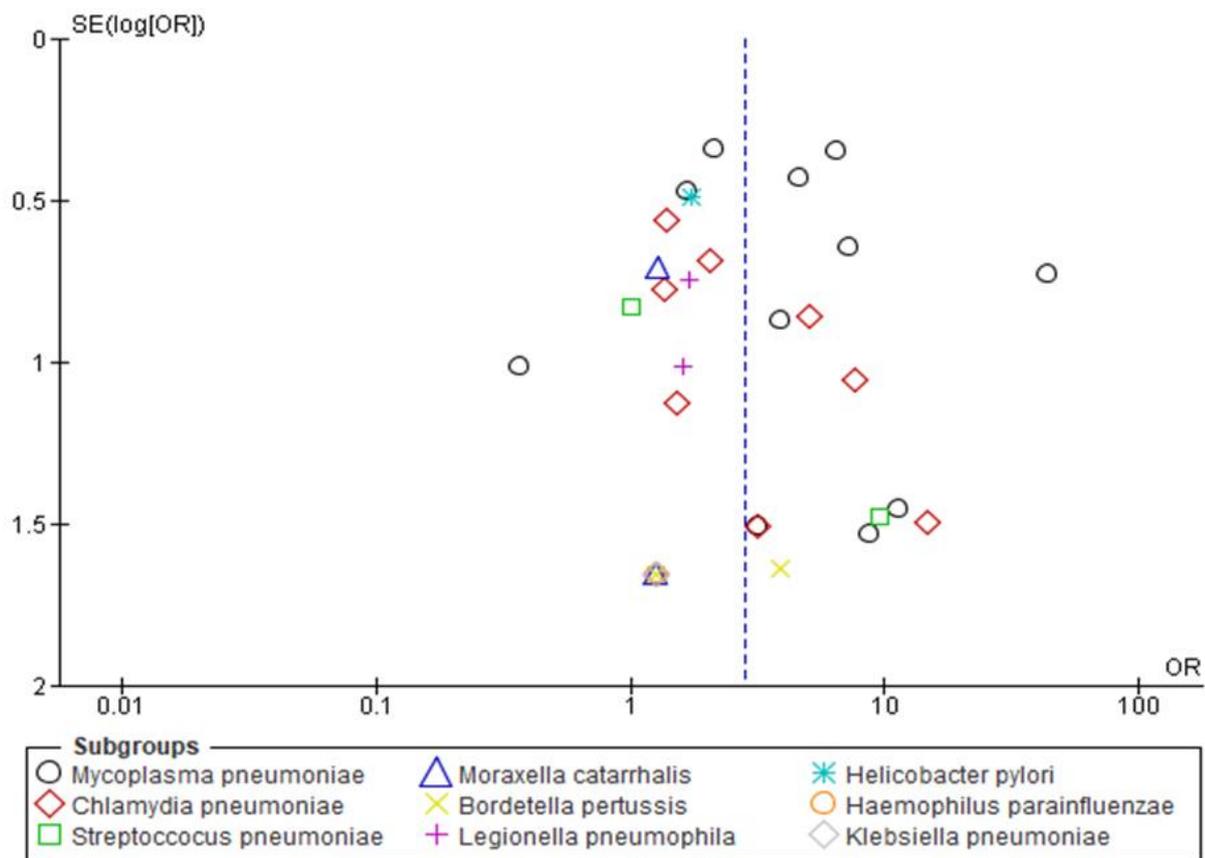


Figure 3-B. Graphique en entonnoir de la méta-analyse globale avec intervalle de confiance à 95% avec modèle à effets aléatoires

L'inspection visuelle du graphique en entonnoir suggère qu'il n'y avait pas de biais de publication dans l'analyse. En effet, en l'absence de biais, le nuage de points est symétrique et conduit à une forme « d'entonnoir » sur le graphique, ainsi la répartition des observations est homogène (**fig 3**).

- Résultats de test d'Egger [40]

Begg-Mazumdar : Kendall's 0,076577 P = 0,5715

Egger: bias = -0,134994 (95% CI = -1,069228 to 0,79924) P = 0,7697

Harbord-Egger: bias = -0,786705 (92,5% CI = -1,553395 to -0,020016) P = 0,0681

III. 7. Résultats globaux d'identification bactériologique des espèces bactériennes pathogènes chez les asthmatiques éprouvant des exacerbations de l'asthme

En plus des neuf (9/15) espèces bactériennes antérieurement mises en évidence dans l'analyse comparative (fig 2), nous avons identifié chez 478 asthmatiques exacerbés six (6/15) autres espèces pathogènes qui pourraient en être à l'origine de leurs paroxysmes. Les espèces comprenaient : *Escherichia coli* 2/60 (3,33%), *Pseudomonas aeruginosa* 4/60 (6,67%), *Acinetobacter baumannii* 4/60 (6,67%), *Staphylococcus aureus* 29/119 (24,37%), *Streptococcus pyogenes* 2/64 (3,12 %) et *Haemophilus influenzae* 37/235 (15,75 %) (Tab III). Notons bien que pour ces dernières, l'analyse comparative entre les deux groupes étudiés n'a pas été faite, car nous n'avons pas trouvé de résultats microbiologiques du groupe d'asthmatiques stables pour les faire comparer avec ceux des asthmatiques exacerbés.

Tab III. Espèces bactériennes à l'origine des exacerbations de l'asthme

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

IV. Discussion

Nous avons mené une étude méta-analytique dans le but d'évaluer une possible association entre les bactéries pathogènes et les exacerbations dans la maladie de l'asthme, ainsi que pour identifier les espèces causales.

La méta-analyse a révélé une association significative entre les infections respiratoires (bactéries pathogènes) et les exacerbations de l'asthme. En effet, le modèle à effets aléatoires (REM) a démontré que les patients souffrant d'un asthme exacerbé avaient une prévalence d'infection 2,8 fois plus élevée que celle des patients asthmatiques stables (OR= 2,82 ; IC à 95 % = [2,00-3,99]; $I^2 = 31$ %). Par conséquent, l'association entre le fait d'avoir une infection respiratoire et la survenance des exacerbations est statistiquement significative ($p < 0,00001$; OR = 2,82 \Rightarrow OR \neq 1). En outre, de multitude infections respiratoires d'origine bactérienne ont été observées chez 70% des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme [33]. Cela signifie que les infections seraient à l'origine de l'exacerbation dans la maladie de l'asthme. 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 -valeur $< 0,00001$).

À notre connaissance, il s'agit de la première revue systématique et méta-analyse qui évalue simultanément l'association entre de différentes bactéries pathogènes et les exacerbations de l'asthme. Par ailleurs, plusieurs autres études méta-analytiques ont investigué cette association, mais dont on a mis en question qu'une seule espèce bactérienne notamment dans l'étude de Wang et *al.* (2015) [47] et celle de Liu et *al.* (2021) [50].

La présente méta-analyse de 24 études, nous a permis non seulement de confirmer l'implication des bactéries pathogènes typiques dans les paroxysmes de l'asthme, soit: *Mycoplasma pneumonia* et *Chlamydia pneumoniae*, mais aussi l'identification de nouvelles espèces bactériennes, à savoir: *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*. Ces espèces ont été identifiées chez 2432 patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme par différents tests microbiologiques et examens cytobactériologiques, dont: la PCR (uniplex/multiplex), la sérologie (IgM/IgG), la culture bactérienne, etc.

La notion d'étiologie est fondamentale dans le diagnostic et le traitement des maladies. Pourtant, elle n'est pas complètement claire, y compris celle de l'asthme. La réalisation de la présente méta-analyse apporte un point d'éclaircissement important dans l'étiologie infectieuse des exacerbations de l'asthme en rassemblant les bactéries causales identifiées en une liste exhaustive. Cette dernière peut désormais être une liste référence pour les chercheurs scientifiques dans l'intention de chercher de nouvelles pistes thérapeutiques antibactériennes. Elle peut également aider les médecins traitants dans le diagnostic, le traitement et peut-être même dans la prévention des exacerbations d'asthme d'origine bactérienne.

Les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques de base qui sous-tendent le rôle des infections bactériennes (respiratoires) dans le développement et l'exacerbation de l'asthme ne sont pas encore intégralement comprises ; bien que plusieurs mécanismes soient possibles tels qu'une inflammation chronique, une hyperréactivité bronchique, une altération de la clairance mucociliaire, une augmentation de la production de mucus, des dilatations bronchiques, etc. [41] [42].

Le degré d'implication des bactéries pathogènes dans le paroxysme de l'asthme varie d'une espèce causale à l'autre selon ses caractéristiques pathogéniques et dépend du profil médical de l'individu atteint. En effet, plusieurs facteurs peuvent contribuer simultanément avec ces bactéries pour déclencher des symptômes asthmatiques prolongés notamment : l'immunodépression, les maladies chroniques (diabète, cancers, etc.), les infections multiples, le mode de vie (stress, sédentarité, tabac, malnutrition, etc.).

L'infection par *Mycoplasma pneumoniae* semble jouer un rôle important dans la pathogenèse et l'évolution de la maladie asthmatique. En effet, les résultats de Hardy et al (2002) [46] ont révélé dans un modèle murin qu'une infection aiguë à mycoplasme augmente la surexpression de cytokines et augmente la résistance bronchique, favorisant ainsi une crise d'asthme exacerbée. Les résultats de la présente méta-analyse montrent que les asthmatiques avec un pourcentage élevé d'infection à *M. pneumoniae* étaient plus à risque de développer des exacerbations par rapport aux asthmatiques avec un pourcentage moins important. Autrement dit, la présence de *M. pneumoniae* 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 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. 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= 4,25 \Rightarrow OR \neq 1; $p=0,00001 \Rightarrow p < 0,05$; IC à 95 % = [2,26-7,98]; $I^2=63\%$). De plus, dix-huit études (18/24) rapportant des données sur 1828 asthmatiques exacerbés, dévoilant que le taux global d'infection de pneumonie à mycoplasme était de 18,43 %. Ces résultats sont étayés par des études individuelles antérieures, rapportant que l'infection aiguë à *M. pneumoniae* est responsable de 3,3 à 50 % des exacerbations de l'asthme [23]. Dans une étude de Huhti et al. [48], il a été montré que 19 % des 63 patients asthmatiques exacerbés avaient des infections virales ou mycoplasmiques associées. Lieberman et al. [21], et Biscardi et al. [23], ont rapporté que 18 % et 50 % des patients présentant une exacerbation aiguë de l'asthme présentaient une infection aiguë à *M. pneumoniae*.

Par ailleurs, *Chlamydia pneumoniae* est un agent causal fréquent de maladies respiratoires aiguës et a été récemment signalé comme un cas possible d'asthme et d'exacerbation. En effet, la prévalence d'infection de *C. pneumoniae* était significativement plus élevée chez les cas d'asthme exacerbée que chez les témoins (OR= 2,24 ; $p = 0,007$; IC à 95 % = [1,25-4,02]; $I^2=0\%$). De plus, l'association entre l'infection respiratoire à *C. pneumoniae* et l'avènement des exacerbations de l'asthme est statistiquement significative car la probabilité pour que les résultats sont attribués au hasard et non réels est de 0,7 % (très faible) (OR \neq 1 ; $p < 0,05$). D'une manière intéressante, quatorze études (14/24) 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 fortement impliquée dans les exacerbations de l'asthme.

Streptococcus pneumoniae (le pneumocoque) est un agent pathogène important de l'asthme et de la manifestation de ses exacerbations. En effet, les récentes études ont montré que l'incidence des infections invasives à pneumocoque est multipliée par plus de 6 chez les patients atteints de pathologie respiratoire chronique (asthme). D'autre part, les résultats que nous avons obtenus montrent que la prévalence d'infection de *S. pneumoniae* était significativement plus élevée chez les asthmatiques exacerbés que chez les asthmatiques stables (OR = 2,28 ; IC à 95 % = [0,24-21,39]; $I^2=49\%$). De plus, six études (6/24) rapportant des données sur 444 asthmatiques exacerbés ont révélé que le taux global d'infection de

pneumonie à *Streptococcus* était de 20,72 %, démontrant ainsi une association positive entre cette bactérie et l'exacerbation d'asthme.

Moraxella catarrhalis a été associée à des exacerbations de bronchite chronique et d'asthme chez les adultes. Pour étudier son rôle possible dans l'exacerbation d'asthme, nous avons comparé sa prévalence entre un groupe d'asthmatiques exacerbés et stables. L'effet global généré par le Forest Plot à effets aléatoires (REM) a montré que la prévalence d'infection à *M. catarrhalis* était plus élevée de 1,2 fois chez les asthmatiques exacerbés, comparés aux asthmatiques stables qui présentaient moins de risque de développer des exacerbations (OR = 1,28 ; IC à 95 % = [0,36-4,60]; $I^2=0\%$). De plus, sur les 24 études incluses, six (6/24) ont rapporté 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 statistiquement et microbiologiquement prouvée entre cette espèce et l'exacerbation.

Bordetella pertussis est la bactérie pathogène à l'origine d'une infection respiratoire très contagieuse (la coqueluche). Dans la présente étude, nous avons observé une prévalence d'infection importante à *B. pertussis* chez les asthmatiques exacerbés, comparés aux asthmatiques stables (OR= 2,20 ; IC à 95 % = [0,23-21,55]; $I^2=0\%$). De plus, trois études (3/24) rapportant des données sur 394 asthmatiques exacerbés, dévoilant que le taux global d'infection à *B. pertussis* était de 16,75 %. Par conséquent, le lien entre cette espèce et l'exacerbation est positif.

Legionella pneumophila est responsable de la maladie du légionnaire (la légionellose), qui est une forme grave d'infection pulmonaire. Par conséquent, la survenue de cette pathologie chez les asthmatiques pourrait provoquer de sévères exacerbations, engendrer de graves dommages et qui peut-être même mortelle dans 15% des cas. Les résultats obtenus par la présente étude suggèrent une forte participation de *L. pneumophila* dans l'aggravation des symptômes chez les patients asthmatiques après infection. En effet, l'odds ratio (OR) de cette bactérie était significatif (OR= 1,66 ; IC à 95 % = [0,51-5,37]; $I^2=0\%$). Cela signifie que les asthmatiques atteints d'infection à *L. pneumophila* étaient plus à risque de développer des exacerbations que les asthmatiques sans infection.

À ce jour, plusieurs études, y compris des revues systématiques et des méta-analyses, ont été réalisées pour évaluer l'association entre les maladies respiratoires telles que l'asthme et *Helicobacter pylori* [47]. En effet, une méta-analyse de Wang et al (2015) a été menée en Chine dans le but d'étudier cette association. Cette étude portait sur un total de 9 études

cas-témoins comprenant 782 cas et 815 témoins. Les OR regroupés étaient de 2,30 (IC à 95 % : 1,85 à 2,85) dans l'analyse globale, suggérant ainsi une association significative entre *H. pylori* et les maladies respiratoires. D'autre part, dans la présente méta-analyse, nous avons examiné l'association entre l'infection à *H. pylori* et l'exacerbation d'asthme. L'OR était de 1,7 (IC à 95 % : 0,66 à 4,46) dans l'analyse, l'association est ainsi positive entre *H. pylori* et l'exacerbation d'asthme.

Haemophilus parainfluenzae est peu pathogène, mais est parfois en cause dans des cas d'infection respiratoire. Environ 65 % des personnes sont porteuses d'*H. parainfluenzae* dans leurs voies respiratoires [43], mais une mauvaise hygiène respiratoire et/ou une prophylaxie antimicrobienne préopératoire associée au traitement postopératoire peut perturber la composition du microbiote pulmonaire représenté par *H. parainfluenzae* [44], provoquant ainsi des maladies respiratoires (des pneumonies). Dans notre étude, nous nous sommes intéressés sur le rôle que peut jouer cette espèce dans l'apparition de l'exacerbation d'asthme. Les résultats obtenus suggèrent l'implication de *H. parainfluenzae* dans ces exacerbations. En effet, les asthmatiques qui n'avaient pas d'infection à *H. parainfluenzae* présentaient moins de risque de développer des exacerbations, alors que les asthmatiques atteints d'infection étaient plus susceptibles de développer une exacerbation (OR= 1,24 ; IC à 95 % = [0,05-31,78]; I²=Not App). Par conséquent, le lien entre cette espèce et l'exacerbation est affirmatif.

Klebsiella pneumoniae est agent pathogène responsable de diverses infections. Par ailleurs, elle est à l'origine d'infections respiratoires (broncho-pulmonaires) survenant surtout chez des sujets fragilisés (personnes âgées, immunodéprimés, diabétiques ou asthmatiques) et d'infections opportunistes chez des patients hospitalisés (infections nosocomiales) [45]. Par la présente étude, nous avons constaté que l'infection à *K. pneumoniae* était significativement plus élevée chez les asthmatiques exacerbés par rapport aux asthmatiques stables (OR= 1,24 ; IC à 95 % = [0,05-31,78]; I²=Not App). Cela signifie que l'infection à *K. pneumoniae* était à l'origine de l'exacerbation.

Les autres espèces bactériennes (pathogènes) notamment : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et *Haemophilus influenzae*, avec de petits résultats sont toutes considérées potentiellement comme des facteurs de risque infectieux des exacerbations d'asthme puisqu'elles sont toutes été identifiées chez des asthmatiques exacerbés atteints d'infections respiratoires

[35][36], mais nous n'avons pas obtenu assez de résultats et de preuves pour trancher formellement quant à leur implication. On suggère que ces espèces peuvent en être seulement à l'origine d'une crise d'asthme habituelle n'excédant pas les 48 heures et/ou à l'origine d'exacerbations mais beaucoup plus rarement. La nature donc de cette association nécessite des études plus approfondies.

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. 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.

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, ainsi que la prévention et le traitement de leurs éventuelles exacerbations.

Conclusion

Les résultats obtenus par la présente méta-analyse suggèrent l'existence d'un lien fortement étroit et statistiquement significatif entre les infections respiratoires dues aux bactéries pathogènes et l'aggravation ou l'augmentation de la gravité des symptômes chez les malades asthmatiques. D'autres investigations sont également nécessaires pour contribuer à mieux comprendre le rôle de ces bactéries dans les paroxysmes de l'asthme, identifier d'autres espèces qui pourraient être impliquées dans leur survenue et probablement résoudre le problème par la mise au point de nouveaux médicaments antibactériens.

V. Bibliographie

- [1]. Justet A and Taillé C. « Asthma (apart from acute asthma) », Medical treatise AKOS, 2016-10-01, volume 19, issue 4, pages 1-9. [Elsevier Masson SAS]
- [2]. Asthma : « <https://www.who.int/topics/asthma/fr/> », (consulted on 06/05/2021).
- [3]. Bourdin A and Chanez P. « Asthma: pathophysiology, diagnosis and follow-up of a chronic airway disease », Pulmonology Journal, 2013-10-01, volume 24, issue 4, pages 1-16,
- [4]. Adult asthma. College of Pulmonology Teachers-2015, « http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_184_ASTHME.pdf», (consulted on 06/05/2021).
- [5]. Buxeraud J and Denardou D. « Asthma, a chronic airway disease », Pharmaceutical news, volume 58, issue 587, June 2019, pages 20-23. [Elsevier Masson SAS]
- [6]. Bébéar C, Raheison C, Nacka F and *al.* « Comparison of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children with asthma vs. adults with asthma », The Pediatric infectious disease journal, volume 33, issue 3, March 2014, pages E71 - e75.
- [7]. Cavailles A, Pinot D, Nieves A and *al.* « Exacerbation in asthma: definitions and immunopathology », The medical press, volume 37, issue 1, part 2, January 2008, pages 136-142.
- [8]. Aubier M, Benhamou D, Boucot I and *al.* (Group ECRIR). « Exacerbation and instability of asthma: what role does infection play ? », The Infectiologist letter, tome XVIII, n° 3, may-june 2003.
- [9]. De Blic J. « Asthma in children and infants », Medical treatise AKOS, 2013-04-01, volume 16, issue 2, pages 1-13. [Elsevier Masson SAS].
- [10]. Talbot T. R, Hartert T. V, Mitchel E and *al.* « Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease », New England Journal of Medicine, volume 352, issue 20, 19 may 2005, pages 2082-2090.
- [11]. 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.
- [12]. 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 and Chanez P. « Questions about asthma exacerbations in adults », Review of respiratory diseases, 2010-12-01, volume 27, issue 10, pages 1175-1194. [Elsevier]

- [13]. DF Stroup, JA Berlin, SC Morton, I. Olkin, GD Williamson, D. Rennie, and *al.* «Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting», JAMA, 283 (2000), pp. 2008-2012. [PubMed] [GoogleScholar]
- [14]. G. Wells, B. Shea, D. O'Connell, J. Peterson, V. Welch, M. Losos, and *al.* « The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses», Ottawa Hospital Research Institute, oxford (2014) asp; 2015. [GoogleScholar]
- [15]. Stang A. « Critical appraisal of the Newcastle-Ottawa scale for quality assessment of non randomized studies in meta-analyses ». Eur J Epidemiol 25, 2010, 603-605, [SpringerLink]
- [16]. Seggev JS, Lis I, Siman-Tov R, Gutman R, Abu-Samara H, Schey G and Naot Y. « *Mycoplasma pneumoniae* is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults », Ann Allergy. Oct 1986;57:263-265. [PubMed] [GoogleScholar]
- [17]. Cazzola M, Matera M. G and Rossi F. « Bronchial hyperresponsiveness and bacterial respiratory infections », Clin Ther. Jan-fév 1991;13(1):157-71. [PubMed] [GoogleScholar] [Scopus]
- [18]. 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]
- [19]. 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]
- [20]. 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]
- [21]. 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 February 2003;167(3):406-10. [PubMed]

- [22]. 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) », *Pediatrician Pulmonol.* February 2003 ; 35(2) : 75-82. [PubMed]
- [23]. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C *and al.* « *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children ». *Clin Infect Dis* 2004; 38 :1341-1346. [PubMed] [GoogleScholar]
- [24]. Annagür A, Kendirli S, Yilmaz M, Altıntaş D and 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]
- [25]. 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]
- [26]. Ou C.-Y, Tseng Y.-F, Chiou Y.-H, Nong B.-R, Huang Y.-F et Hsieh K.-S. « The role of *Mycoplasma pneumoniae* in acute asthma exacerbation in children », *Acta Pédiatr. Taiwanais*, 49 (2008), p. 14 – 18. [GoogleScholar]
- [27]. 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 *Chlamydia pneumoniae* & *Mycoplasma pneumoniae* infection », *Respiration Res.* 2008 ; 9(1) : 48, [PubMed] [GoogleScholar]
- [28]. 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. [GoogleScholar]

- [29]. 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]
- [30]. 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]
- [31]. Sauvaget E, Bresson V, Oudyi M, Bosdure E, Loundou A. D, Chabrol B, Charrel R and Dubus J. C. « Value of routine identification of respiratory pathogens in children hospitalized for asthma exacerbation », *Arche Pédiatr*. November 2014 ; 21(11) : 1173-1179. [PubMed] [ScienceDirect]
- [32]. 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].
- [33]. Motoyasu Iikura, 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, Haryama Nakaie and Susyama Nakaie. « The Importance of Bacterial and Viral Infections Associated with Adult Asthma Exacerbations in Clinical Practice », *PLoS One*. 2015 ; 10(4). [PubMed]
- [34]. Iramain R, De Jesús R, Spitters C, Jara A, Jimenez J, Bogado N and Cardozo L. « *Chlamydia pneumoniae* & *Mycoplasma pneumoniae* : are they linked to severe asthma in childhood ? », *Journal of Asthma*. 2016, volume 53, issue 6, p 618-621. [PubMed]
- [35]. 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]

- [36]. 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]
- [37]. Kumar S, Roy R. D, Sethi G et Saigal S. R. « *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma in children», Trop. Docteur. 49 (2019), p. 117 – 119. [Google Scholar]
- [38]. 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]
- [39]. 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]
- [40]. Egger, Matthias, George Davey Smith, Martin Schneider et Christoph Minder. 1997. "Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple Graphical Test." BMJ 315 (7109): 629–34. [PubMed]
- [41]. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et *al.* Childhood asthma after bacterial colonization of the respiratory tract in newborns. N Engl J Méd. 2007 ; 357 :1487–1495. [PubMed] [Google Scholar]
- [42]. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 ; 107 :595–601. [PubMed] [Google Scholar]

Annexe - Tab IV. 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 et <i>al.</i> , 1986)	*	*	*	*	**	*	*	-	8
(Cazzola et <i>al.</i> , 1991)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(Seddon et <i>al.</i> , 1992)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
(Miyashita et <i>al.</i> , 1998)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
(Freymuth et <i>al.</i> , 1999)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(Liebermann et <i>al.</i> , 2003)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
(Thumerelle et <i>al.</i> , 2003)	*	*	*	*	-	*	*	-	6
Biscardi et <i>al.</i> , (2004)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Annagür et <i>al.</i> , 2007	*	*	*	-	*	*	*	*	7
(João Silva et <i>al.</i> , 2007)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(Ou et <i>al.</i> , 2008)	*	*	*	*	-	*	*	*	7
(Cosentini et <i>al.</i> , 2008)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(El Sayed Zaki et <i>al.</i> , 2009)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(Leung et <i>al.</i> , 2010)	*	*	*	*	*	*	*	-	7
(Qassem et <i>al.</i> , 2013)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
(Sauvagat et <i>al.</i> , 2014)	*	*	-	-	-	*	-	*	4
(Gao et <i>al.</i> , 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