

COVID-19 ET ASTHME

LOUIS R (1), CALMES D (1), FRIX AN (1), SCHLEICH F (1)

RÉSUMÉ : Vu le rôle joué par les virus respiratoires dans les exacerbations asthmatiques, nous avons eu les pires craintes au début de l'épidémie de SARS-CoV-2 de voir les patients asthmatiques déferler dans les services hospitaliers. Il semble pourtant que l'asthme ne présente ni un facteur de risque d'infection, ni un facteur de risque de surmortalité. La prise de corticoïdes inhalés pourrait même protéger, en réduisant l'expression du récepteur ACE2, port d'entrée du virus dans les voies respiratoires. Seuls les patients asthmatiques plus sévères, recevant des corticoïdes systémiques ou des hautes doses de corticoïdes inhalés, ont un excès de mortalité, sans doute en raison des comorbidités associées. La prise de traitements biologiques anti-IgE et anti-IL-5 ne semble pas associée à un risque particulier d'infections sévères.

MOTS-CLÉS : COVID-19 - Asthme - Décès - Corticoïdes - Traitements biologiques

COVID-19 AND ASTHMA

SUMMARY : Given the prominent role of respiratory viruses in asthma exacerbations it has been feared that the SARS-CoV-2 pandemic may result in massive irruption of asthmatic patients in the hospital emergency departments. It seems, however, that asthma is not a particular risk factor for SARS-COV-2 infection nor for death resulting from severe infection. Inhaled corticosteroids (ICS) were found to reduce expression of ACE2 receptor in sputum cells, thereby maybe reducing the risk of lung infection. Only the more severe asthmatic patients treated with oral corticoids or high dose ICS were found to be at risk of death, presumably because of associated comorbidities. Biologicals directed towards IgE or interleukin-5 do not seem to confer an increased risk of severe infection.

KEYWORDS : COVID-19 - Asthma - Death - Corticoids - Biologicals

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes extrêmement courante qui affecte 5 à 10 % de la population (1). Par définition, la maladie est caractérisée par un excès de fluctuation du calibre des voies aériennes sur des périodes de temps courtes allant de quelques minutes à quelques semaines. Au-delà des fluctuations qui définissent la maladie, le patient asthmatique est sujet à des phases d'exacerbations définies par des états cliniques où la prise de corticoïdes systémiques devient nécessaire en raison d'une obstruction des bronches qui ne répond plus aux bronchodilatateurs classiques et aux β_2 mimétiques, en particulier (2). Nous savons que la majorité des exacerbations chez les patients asthmatiques sont déclenchées par les infections virales et, en particulier, par les rhinovirus qui comptent parmi les virus les plus fréquemment impliqués dans les infections respiratoires (3).

Dès le début de l'épidémie, nous avons donc eu les plus grandes craintes que l'infection par le SARS-CoV-2 ne déclenche une vague non maîtrisable d'exacerbations asthmatiques. Pourtant, nous n'avons pas vu une telle vague nous déborder dans les services de pneumologie.

(1) Service d'Allergologie-Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

ASTHME, ÉPIDÉMIOLOGIE ET COVID-19

La première publication émanant de Chine ne montrait aucun sujet asthmatique parmi les 140 patients admis dans un hôpital de Wuhan (4). Cette observation a été confirmée par des analyses de population sur de très larges cohortes chinoises dans lesquelles l'asthme n'était pas évoqué comme comorbidité associée aux hospitalisations et aux cas sévères (5-7). La grande étude anglaise de Williamson et coll. montre, à l'aide de la plateforme «OpenSAFELY» sur une population anglaise de plus de 17 millions de patients, que l'asthme n'est pas un facteur de risque de mortalité, sauf s'il s'agit de patients très sévères ayant requis, peu avant l'infection, une prise de corticoïdes systémiques par voie orale (8). De façon intéressante, quand l'ajustement pour l'obésité et le tabagisme était pris en compte, ce groupe de patients asthmatiques n'apparaissait plus à risque de mortalité accrue. La cohorte des patients hospitalisés au CHU de Liège comptait 612 patients à la fin avril, parmi lesquels 57 patients asthmatiques dont 10 séjourneront aux soins intensifs et 4 finiront par décéder. La prévalence des personnes asthmatiques parmi les patients hospitalisés pour COVID-19 (9 %), n'est donc pas très différente de celle retrouvée dans la population générale. De plus, l'analyse de facteurs de risque de mortalité par régression multiple nous a montré que l'asthme n'était pas un facteur de risque d'admission aux soins intensifs ni de surmortalité (9), ce qui est globalement en accord avec la grande étude anglaise OpenSAFELY. Dans

notre cohorte, l'âge, le sexe masculin, l'insuffisance rénale chronique et le séjour à l'USI sortaient comme facteurs de risque de surmortalité. De façon intéressante, parmi les patients asthmatiques de la cohorte parisienne qui ont été hospitalisés, les auteurs soulignent que les patients n'étaient pas dans des états bronchospastiques à leur admission. Cette observation indique que le SARS-CoV-2 n'a que peu de tropisme pour les voies aériennes de conduction, au contraire de ce que l'on observe avec les rhinovirus (10). Dans la cohorte parisienne, 30 % des patients hospitalisés ont été admis aux soins intensifs mais, tout comme les 17 % de la cohorte liégeoise, la majorité d'entre eux présentaient des comorbidités telles un diabète ou une obésité.

ASTHME, CORTICOÏDES INHALÉS ET COVID-19

Il est bien reconnu que la prise de corticoïdes inhalés à fortes doses est un facteur de risque de pneumonie chez le patient présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (11). En conséquence, dès le début de la crise COVID-19, une grande interrogation est rapidement apparue sur l'opportunité de poursuivre les traitements de fond par les corticoïdes inhalés (ICS) chez les personnes asthmatiques. Des données suggèrent que la prise régulière d'ICS, qui est la pierre angulaire du traitement de maintenance de l'asthme, pourrait en fait protéger de l'infection au SARS-CoV-2 en réduisant l'expression du ACE2 récepteur à la surface des cellules des voies aériennes recueillies dans les expectorations (12). Par contre, l'administration d'un corticoïde systémique n'a pas le même effet sur l'expression des récepteurs des cellules des voies aériennes (12). Une analyse ciblée sur les patients asthmatiques de la cohorte OpenSAFELY semble, néanmoins, indiquer que ceux traités par hautes doses de corticoïdes inhalés ont un risque de décès accru par rapport à ceux ne prenant que des bronchodilatateurs de type β_2 mimétique à courte durée d'action (13). Des données américaines fournissent des résultats assez similaires (14). Ces observations ne prouvent évidemment pas la relation causale entre prise d'ICS et risque d'infection sévère à SARS-CoV-2. En effet, elles peuvent simplement refléter le fait que les patients asthmatiques sous hautes doses d'ICS ont des maladies plus sévères au départ, dont on sait qu'elles sont plus souvent associées à des comorbidités.

ASTHME, BIOTHÉRAPIES ET COVID-19

Par ailleurs, l'étude anglaise OpenSAFELY identifie les états d'immunosuppression comme des facteurs de risque de surmortalité (8). Il était donc intéressant d'évaluer si les patients asthmatiques sévères recevant des biothérapies, qui modulent le système immunitaire, pouvaient présenter un risque accru de COVID-19 grave. Des études se sont attachées à analyser l'impact possible des biothérapies par anti-IL5 ou anti-IgE administrées aux patients avec asthme sévère sur la fréquence et la sévérité de la COVID-19. Se préoccuper des effets possibles des anti-IL5 était d'autant plus nécessaire que les premiers rapports faisaient état d'une éosinophilie profonde associée à une lymphopénie chez les patients hospitalisés pour COVID-19. On s'est alors naturellement demandé si l'éosinophilie était un facteur de risque de gravité, voire de surmortalité, lié à l'infection au SARS-CoV-2. La lymphopénie, mais pas l'éosinophilie, s'est avérée par la suite être un élément prédictif de mauvais pronostic lors de l'admission du patient à l'hôpital (15). Les études évaluant l'impact possible des biothérapies sur le pronostic des personnes asthmatiques se sont appuyées sur certains registres européens d'asthme sévère. L'Italie et la Belgique ont publié leurs données (16, 17). Ces études n'ont pas pu montrer de risques particuliers liés à l'utilisation des biothérapies, mais les séries rapportées sont, jusqu'à présent, très limitées. Il est difficile de savoir si cette absence de risque accru est liée à l'adoption d'un mode de vie particulièrement prudent des patients ou à une réelle absence de risque, voire à un effet bénéfique, de ces traitements biologiques sur la réponse anti-virale. À cet égard, certaines données suggèrent que l'omalizumab pourrait notamment renforcer la production d'interférons α en réponse à des virus respiratoires et il a été démontré récemment que les patients déficients en interféron de type 1 (en particulier d'IFN α) sont à risque de faire des infections plus sévères au SARS-CoV-2 (18).

CONCLUSION

L'épidémie liée au SARS-COV-2 a donné lieu à une «infodémie» avec un débit de rapports et de publications jamais atteint pour une seule thématique. L'épidémie est loin d'être terminée et beaucoup de publications seront portées à la connaissance du monde médical dans les

mois et les années à venir. Cependant, dans l'état des connaissances actuelles, l'asthme léger à modéré n'apparaît ni comme un facteur de risque d'infection, ni de surmortalité. Seules les formes les plus sévères recevant des corticoïdes systémiques semblent présenter un risque accru de surmortalité dont l'explication pourrait bien résider dans les comorbidités traditionnellement associées à la corticothérapie systémique.

BIBLIOGRAPHIE

- Bloom CI, Saglani S, Feary J, et al. Changing prevalence of current asthma and inhaled corticosteroid treatment in the UK : population-based cohort 2006-2016. *Eur Respir J* 2019;**53**:1802130.
- Global initiative of asthma 2019. Global strategy for asthma management and prevention. En ligne : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> - Dernière consultation le 16/10/2020.
- Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010;**376**:826-34.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;**75**:1730-41.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708-20.
- Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;**201**:1380-8.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;**55**:2000547.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;**584**:430-6.
- Calmes D, Graff S, Maes N, et al. Asthma and COPD are not risk factors for ICU stay and death in case of SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.044.
- Beurnier A, Jutant EM, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur Respir J* 2020; doi: 10.1183/13993003.01875-2020.
- Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018;**52**:1801219.
- Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;**202**:83-90.
- Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids : an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X).
- Wang L, Foer D, Bates DW, et al. Risk factors for hospitalization, intensive care, and mortality among patients with asthma and COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;**146**:808-12.
- Wu G, Yang P, Xie Y, et al. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission : an international multicentre study. *Eur Respir J* 2020;**56**:2001104.
- Antonicevici L, Tontini C, Manzotti G, et al. Severe asthma in adults does not significantly affect the outcome of COVID-19 disease : results from the Italian Severe Asthma Registry. *Allergy* 2020;<https://doi.org/10.1111/all.14558>.
- Hanon S, Brusselle G, Deschampsleire M, et al. COVID-19 and biologics in severe asthma : data from the belgian severe asthma registry. *Eur Respir J* 2020;**55**:sous presse.
- Efthimiou J, Poll C, Barnes PJ. Dual mechanism of action of T2 inhibitor therapies in virally induced exacerbations of asthma : evidence for a beneficial counter-regulation. *Eur Respir J* 2019;**54**:1802390.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr R. Louis, Service d'Allergologie-Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : R.Louis@chuliege.be