



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Allergie respiratoire et virus

J Brouard¹, F Freymuth², A Vabret², F Toutain¹, JF Duhamel¹

¹Service de pédiatrie A, ²laboratoire de virologie, CHU de Caen, avenue Georges-Clemenceau, 14033 Caen cedex, France

Résumé

Les infections respiratoires virales sont une cause majeure de sifflements chez le nourrisson. Un virus peut être identifié dans 80 % à 85 % des crises d'asthme chez l'enfant. Afin de mieux comprendre le retentissement des infections respiratoires sur l'asthme, les recherches se sont portées sur la symptomatologie clinique, la fonction respiratoire et l'inflammation générée. Les cytokines ont un rôle clé dans ce processus et l'atteinte de l'épithélium respiratoire par le virus est probablement la source principale de leur production lors de la phase aiguë de l'infection. Les cellules lymphocytaires T sont les cellules organisatrices de la réponse immunitaire tant vis-à-vis des allergènes que des virus; elles régulent les cellules effectrices cytotoxiques et pro-inflammatoires. L'immunopathogénie de l'atteinte pulmonaire lors des infections virales fait vraisemblablement intervenir les cellules T, mais leur rôle dans la genèse de l'asthme reste discuté. Les infections survenant durant la prime enfance ont une importance dans la mise en place des phénomènes d'immunorégulation et probablement dans la survenue d'une allergie ou d'un asthme. L'atopie est caractérisée par une réponse lymphocytaire Th-2 importante face aux allergènes usuels avec une sécrétion de cytokines, notamment l'IL-4 et l'IL-5 qui favorisent respectivement la synthèse d'IgE et la multiplication des polynucléaires éosinophiles. À l'opposé, les infections durant l'enfance induisent habituellement une réponse de type Th-1 caractérisée par la sécrétion de l'interféron γ , qui favorise l'activité antivirale des cellules effectrices. Il existe une réponse mutuellement antagoniste entre ces deux types cellulaires. © 1999 Elsevier, Paris

allergies respiratoires / virus / cytokines

Summary – Respiratory viruses in the development of allergy.

Viral respiratory tract infections are a major cause of wheezing in infants. Investigators determined that 80% to 85% of school-aged children with wheezing episodes were tested positive for virus. To more fully understand how viral respiratory tract infections influence asthma, investigators have evaluated the effect of respiratory tract infections on airway symptoms, function, and inflammation. Although the mechanisms by which respiratory viruses enhance lower airway inflammation are not established, cytokines may play a key role in this process. The respiratory epithelial cell is a principal host for respiratory virus replication and is likely to be the first source of cytokines during an acute infection. T cells orchestrate immune responses to both allergens and viruses, and regulate effector cells with virucidal and proinflammatory effects. Although studies demonstrate that virus-specific T cells may contribute to virus-induced lung disease, evidence to define the role of virus-specific T lymphocytes in asthma has not been fully established. Some infections early in life may also have an important immunoregulatory role in the subsequent development of allergy and asthma. Atopy is characterised by exaggerated Th-2 cell responses to common allergens with secretion of cytokines such as IL-4 and IL-5 that promote IgE production and eosinophil activation. In contrast, childhood infections typically induce a Th-1 cell response, characterised by secretion of interferon- γ , which enhances the antiviral activities of effector cells. These two types of T cell responses are mutually antagonistic. © 1999 Elsevier, Paris

respiratory hypersensitivity / virus / cytokines

Environ un enfant sur deux n'a eu aucun épisode sifflant durant ses 6 premières années, tandis qu'un enfant sur trois en a présenté au moins un avant l'âge de 3 ans; parmi ces derniers, 41 % ont développé un asthme à 6 ans [1]. La majorité de ces épisodes ont une cause infectieuse identifiable mais les données épidémiologiques dépendent des performances des méthodes de recherche. Les outils modernes du diagnostic d'un virus tels que la recherche immunologique directe d'antigènes, et la détection de séquences virales par les

méthodes de biologie moléculaire, permettent de révéler la présence d'un virus dans 80 % des cas [2]. Certains nourrissons font des récurrences alternant avec des périodes asymptomatiques, d'autres gardent un sifflement (*wheezing*) persistant, tout en conservant un bon état général, et semblent progresser vers l'asthme. Cette évolution est corrélée en partie à la gravité initiale, car une bronchiolite dont l'intensité ne conduit pas à l'hospitalisation ne laisse pas de séquelles fonctionnelles à moyen ou long terme [3]. A contrario, les perturbations

fonctionnelles respiratoires touchent 40 à 80 % des nourrissons hospitalisés et leur expression clinique peut évoluer sur plusieurs années. La fréquence d'épisodes de toux et de *wheezing* se situe pour la plupart des équipes autour de 75 % au cours des 2 premières années après une bronchiolite, 40 % à 5 ans et 20 % à 10 ans [4].

QU'APPORTENT LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ?

Tout sifflement induit par un virus n'équivaut pas à une atopie ou un asthme chronique : une altération de la fonction pulmonaire préexistante à l'infection virale triple le risque de sibilance dans la première année de vie [5]. Les études les plus récentes suggèrent une meilleure récupération de la fonction respiratoire du nourrisson après une bronchiolite due au virus respiratoire syncytial (VRS) que celle rapportée par les études antérieures, sans différence statistiquement significative avec un groupe contrôle 9 mois après l'hospitalisation [6]. Même si le virus n'explique pas entièrement la morbidité respiratoire chez l'enfant, il reste le facteur aggravant principal qui, 10 ans après son agression, induit un excès d'épisodes de toux, de sifflements et d'asthme (odds ratio oscillant entre 3,5 et 4,5), ainsi qu'une diminution discrète mais significative des débits respiratoires (entre 5 et 10 % de la valeur prédite) sans atteinte des indices de croissance pulmonaire par rapport à un groupe témoin [7].

La corrélation saisonnière entre la survenue des infections virales et les pics de crises d'asthme est tout à fait perceptible en clinique [8]. Une étude sur 400 000 enfants canadiens d'âge préscolaire, menée entre 1981 et 1989 [9], montre que les infections respiratoires sont le facteur de risque identifiable majeur de la variance des admissions pour asthme par comparaison aux autres facteurs asthmosphériques saisonniers (météorologie, pollution, pneumallergènes). Les détections virales pourraient aussi être sans rapport avec la crise d'asthme, et refléter un portage de virus dans la population d'enfants. Mais il n'existe habituellement pas de portage de virus respiratoires au niveau du nez des enfants ne présentant pas de signes respiratoires [2]. De plus, certaines études prospectives prouvent une différence significative entre la fréquence de l'isolement viral au moment des crises d'asthme et entre celles-ci [10]. Cependant, à l'image des adénovirus, d'autres virus respiratoires (VRS, rhinovirus, coronavirus par exemple) sont peut-être susceptibles d'induire une latence dans les voies aériennes. Il est probable que des infections virales répétées sont nécessaires pour entretenir une hyperréactivité bronchique (HRB) séquellaire, mais le débat reste vif de savoir si le virus est capable d'entraîner chez le nourrisson prédisposé un asthme chronique.

Une atopie préexistante ne semble pas pour certains

favoriser cette HRB [7, 11] alors que d'autres interprètent leurs résultats avec l'âge des enfants : chez les enfants de moins de 2 ans, l'infection par le VRS et le tabagisme passif sont significativement associés aux épisodes aigus de sifflements ; chez ceux de plus de 2 ans, le risque de sifflement est d'autant plus élevé qu'il existe à la fois une atopie et une infection virale, majoritairement à rhinovirus [12]. L'atopie est une prédisposition génétique de l'organisme à acquérir des anticorps IgE dirigés contre les allergènes usuels, elle est caractérisée par une réponse cellulaire avec production de cytokines de cellules T auxiliaires (*helper*) Th-2. La prépondérance Th-2 s'établit au cours des premiers mois de vie. L'exposition précoce à des facteurs environnementaux serait susceptible d'influencer la réponse immune et de moduler le développement du système immunitaire. Certains travaux ont confirmé l'importance des conditions de vie occidentales, qui s'accompagnent d'une augmentation de la fréquence des manifestations allergiques, sans que l'on puisse établir de lien de causalité, notamment entre la pollution, les infections respiratoires, l'exposition allergénique [13]. L'atopie se définit par un taux élevé d'IgE totales ou la présence de tests cutanés positifs à des allergènes usuels : plus l'atopie est marquée plus l'HRB est nette. Dans une étude cas témoins où les cas index correspondaient aux enfants hospitalisés pour une bronchiolite due au VRS, et après un suivi prospectif de 3 ans, Sigurs et al [14] ont montré dans la cohorte VRS un excès significatif d'asthme (23 contre 1 %) et d'élévation des IgE spécifiques (32 contre 9 %). Le principal facteur de risque de l'apparition des IgE reste la bronchiolite due au VRS, ce risque étant aggravé lors d'antécédents familiaux d'atopie.

Il existe deux catégories de nourrissons siffleurs différent par leur évolution après leur virose respiratoire. La majorité de ceux-ci guérissent mais présentent des fonctions respiratoires moins bonnes que les nourrissons n'ayant jamais sifflé. Un petit groupe garde des épisodes récurrents de sibilance ; le rôle du virus semble alors moins important que l'acquisition d'une sensibilisation précoce aux pneumallergènes chez ces sujets génétiquement prédisposés à avoir un taux d'IgE élevé [15]. Les nourrissons qui présentent des sibilances avant l'âge de 2 ans ont un risque d'asthme allergique ultérieur beaucoup plus faible que ceux qui développent des sibilances après cet âge. L'asthme avant 2 ans reste modulé par les infections respiratoires liées à l'apprentissage immunitaire [16]. En conclusion, l'expérience clinique et la surveillance prospective de nourrissons montrent qu'un pourcentage conséquent d'enfants conservent des signes cliniques, et parfois fonctionnels, d'obstruction bronchique, et on considère que l'inflammation bronchique est la lésion initiale de l'asthme. Mais le rôle des infections virales sur l'émergence secondaire de l'atopie reste mal connu, bien que beaucoup de travaux aient été entrepris pour comprendre ces mécanismes.

QU'APPORTE LA RECHERCHE EXPÉRIMENTALE ?

La multiplicité des cellules, de leurs médiateurs, depuis la classique histamine jusqu'aux diverses cytokines, et la complexité du réseau de régulation, souvent à l'échelon local, obligent à se focaliser sur deux ou trois grands systèmes. Schématiquement, les cellules principales dans l'asthme sont représentées par les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles ; les cellules organisatrices des réponses, aussi bien face aux virus qu'aux allergènes, sont les cellules T et les cellules dendritiques ; tandis que les cellules cibles de l'agression virale restent celles de l'épithélium bronchique, qui ne possède pas qu'un rôle structurel.

Interaction virus-lymphocytes

Les infections virales sont classiquement associées à une réponse à médiation cellulaire avec production de cytokines de cellules T auxiliaires Th-1 (interleukine 2 et interféron γ). L'interféron γ (IFN- γ) a une activité antivirale et surtout une fonction importante de modulation de la réponse immunitaire. Les macrophages et les monocytes sont activés par l'IFN- γ , qui augmente leur capacité de présenter l'antigène. Les cellules tueuses naturelles (NK) sont également stimulées, celles-ci détruisant à leur tour les cellules infestées par les virus. L'IFN- γ contribue à réguler l'équilibre Th-1/Th-2, il favorise la prolifération Th-1, induit la production d'interleukine 12 (IL-12), également connue sous le nom de facteur de stimulation NK, et présente une activité suppressive vis-à-vis des clones Th-2 [17] (*figure 1*). Cependant, pour le VRS, la réponse semble particulière : chez le nourrisson infecté une réponse Th-2 prédominante avec effondrement des sécrétions d'IFN- γ a été mise en évidence [18], ce qui évoque l'intervention de l'agent viral dans l'apparition de la réponse IgE totales et IgE spécifiques, probablement par l'élévation du ratio IL-4/IFN- γ . Ces résultats ont été retrouvés par une autre équipe étudiant de façon prospective des nourrissons hospitalisés pour un premier épisode de bronchiolite et revus 5 mois après [19]. Il existe à l'issue du suivi une augmentation significative du nombre de polynucléaires éosinophiles et du taux plasmatique d'IL-4. Les lymphocytes sanguins des nourrissons ayant sifflé produisent également plus d'IL-4 in vitro après stimulation par l'antigène du *Dermatophagoides farinae*, tandis que les lymphocytes de ceux qui ont sifflé plus de 20 jours, prélevés à la phase initiale de la bronchiolite, produisent moins d'IFN- γ et plus d'IL-4 après stimulation par l'IL-2. Bien qu'il ait été montré par Martinez et al [1] que les sifflements sont en relation avec des anomalies pré-existantes de la fonction pulmonaire du nourrisson,

ces résultats renforcent les arguments sur les liens entre la réponse Th-2 et les sifflements précoces après une bronchiolite chez le nourrisson. Lors d'essais chez les souris de vaccins recombinants exprimant la glycoprotéine G d'attachement du VRS, celles-ci développèrent une pneumopathie à éosinophiles lors d'une exposition au VRS. Cet effet est dû à une réponse Th-2 spécifique [20]. Cette commutation est avantageuse pour le virus car les cellules de phénotype Th-2 produisent l'IL-10, qui inhibe la croissance et la fonction des cellules de phénotype Th-1 ; par ailleurs les cellules Th-2 produisent l'IL-4, qui agit comme un facteur de croissance autocrine et conduit à l'activation des mastocytes, l'afflux de polynucléaires éosinophiles (via l'IL-5) et la production d'IgE. Lors d'une infection sévère à VRS, il y a dépression fonctionnelle des cellules CD4+, prédominant sur la population Th-1 : le déséquilibre au profit des Th-2 crée les conditions favorables à une réponse IgE vis-à-vis des autres allergènes inhalés ou ingérés [21]. Ce déséquilibre aux dépens de la population Th-1 peut expliquer un fait connu : le VRS entre autres induit une sécrétion modérée d'IFN- γ et une réponse cytotoxique anti-VRS n'est retrouvée que chez une minorité d'enfants souffrant de bronchiolite due au VRS [22].

Interaction génétique-environnement

La polarisation des lymphocytes T *helper* vers le type 1 ou le type 2 est génétiquement contrôlée. Les maladies allergiques seraient le résultat direct d'une incapacité du système immunitaire à développer une immunité protectrice Th-1 vis-à-vis des allergènes environnementaux au cours de la petite enfance. La sensibilisation des lymphocytes T contre ces allergènes se ferait au travers du placenta, dans un milieu immunologiquement Th-2, dominé par un haut niveau de production d'IL-10. Les sujets atopiques consolident leur mémoire immunologique de phénotype Th-2 par déficit du processus de déviation immunitaire ; le défaut de production transitoire d'IFN- γ semble en être le pivot. Le principal facteur de régulation du phénotype Th-1 après la naissance est le contact avec l'environnement microbien [23]. L'asthme serait plus dû à une diminution de l'exposition protectrice qu'à l'augmentation d'une exposition favorisante [24], peut-être par déficit de sécrétion d'IL-12. La cellule majeure dans la réponse dichotomique des cellules T est la cellule dendritique. La production de l'IL-12 par cette cellule joue un rôle majeur dans le développement de la réponse T de type 1, qui est renforcé par la présence d'IFN- γ . À l'opposé, la présence d'une concentration importante de prostaglandines (PGE2) entraîne une inhibition prolongée de la production d'IL-12, une augmentation de l'IL-10 et une capacité d'induire une réponse

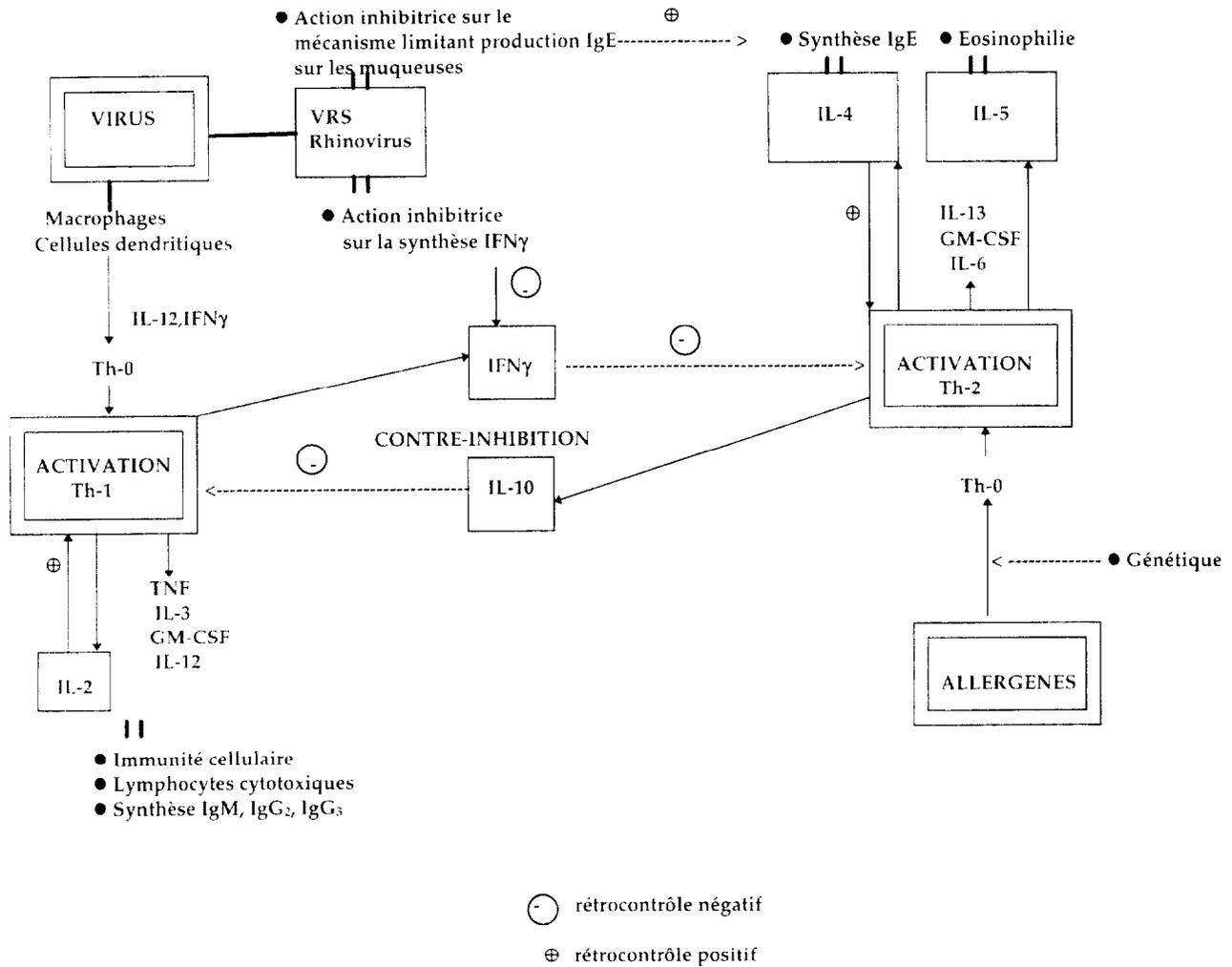


Fig 1. Quelques interactions entre les virus et les lymphocytes.

de type 2 [25]. Cependant, cette PGE2 produite à partir de l'acide arachidonique est un médiateur de la relaxation des fibres musculaires lisses bronchiques.

Interaction virus-épithélium bronchique

Actuellement, l'épithélium bronchique n'est plus considéré comme une simple barrière physique, mais de plus en plus comme jouant un rôle central dans les cascades inflammatoires (figure 2). Outre la destruction de l'épithélium cilié et une hyperréactivité bronchique liée à une atteinte directe des récepteurs muscariniques M2, la lyse des cellules épithéliales a pour conséquence la diminution de production de substances bronchodilatatrices (PGE2) et potentialise les

neuropeptides bronchoconstricteurs (substance P, neurokinine A) par la perte d'endopeptidases neutres (enképhalines) qui détruisent ces peptides. La pénétration du virus dans la cellule épithéliale est suivie de sa réplication, libérant de nouvelles particules infectieuses et activant les sécrétions de cytokines, de médiateurs lipidiques (15-HETE, PGE2, PGF2 α) et peptidiques. Après une infection par le VRS ou le rhinovirus, il a été ainsi mis en évidence au niveau des cellules de l'épithélium bronchique une sécrétion de GM-CSF, d'IL-6 et IL-8, de RANTES et d'IL-11 [26]. RANTES est une chimiokine chimio-attractrice pour le polynucléaire éosinophile et les cellules T mémoires. L'IL-8 est chimio-attractrice pour les polynucléaires neutrophiles, comme en témoigne l'éléva-

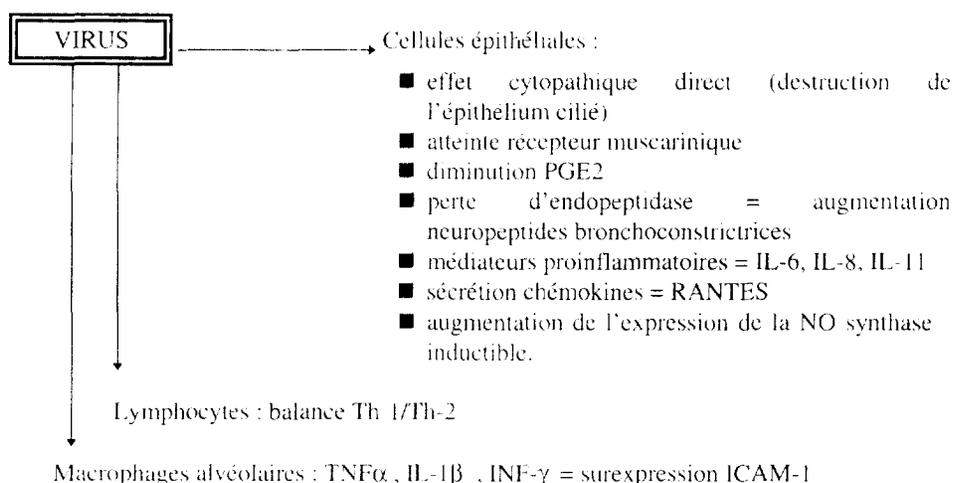


Fig 2. Quelques interactions entre les virus et les cellules des voies aériennes.

tion simultanée de la myéloperoxydase, celle-ci ayant été corrélée positivement avec l'intensité de la symptomatologie clinique [27]. L'IL-11 induit une inflammation ainsi qu'une action au niveau des fibres musculaires lisses, provoquant une hyperactivité bronchique et une augmentation des résistances [28]. Les particules virales libérées dans les voies aériennes activent également d'autres cellules résidentes au sein de celles-ci : les macrophages, les lymphocytes et les granulocytes. Leur production de cytokines, notamment l'IL-1 β et le TNF- α , augmente l'expression des molécules d'adhésion, particulièrement l'ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire 1), présente à bas niveau sur les cellules épithéliales dans les conditions normales. Cette surexpression d'ICAM-1 intervient dans l'adhérence des polynucléaires neutrophiles mais également permet d'augmenter les capacités de fixation du rhinovirus, car il est le récepteur de plus de 90 % des sérotypes ; c'est un véritable phénomène d'emballage. Au cours de la phase de guérison, les cellules T cytotoxiques détruisent les cellules infectées par le virus, et des cytokines telles que TGF- β et IL-10 ont un rôle probable dans la diminution de l'inflammation. L'augmentation du nombre des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles dans les voies aériennes peut persister des semaines après l'infection virale. De même, certaines équipes ont conclu que l'adénovirus peut induire une latence dans les voies aériennes contribuant à la pathogénie de l'asthme [29]. Le monoxyde d'azote (NO) est une molécule détectable dans l'air expiré et dont le taux s'élève chez les sujets asthmatiques [30]. Le NO est produit par la NO synthase dont une isoforme est inductible et produite dans les cellules épithéliales (iNOS). Les sti-

muli pro-inflammatoires augmentent l'expression de iNOS ; or le NO a un effet suppresseur sur les cellules Th-1, entraînant un déséquilibre en faveur des Th-2. Toutefois, le NO est un bronchodilatateur potentiel et pourrait avoir un effet protecteur ; il a été montré que le NO peut inhiber la réplication des rhinovirus et leur induction de production de cytokines par l'épithélium.

CONCLUSION

Les virus ont sûrement un rôle immunorégulateur important chez le nourrisson [31]. Les arguments expérimentaux sont en faveur d'une induction par le virus des circonstances favorables à la genèse de l'asthme. Cependant, certains arguments épidémiologiques entretiennent le débat. Ces études semblent suggérer que les infections bactériennes précoces induisent une augmentation de la réponse lymphocytaire Th-1, protégeant ainsi de l'atopie [32]. Il existe une relation inverse entre la taille de la famille et la survenue de maladies atopiques chez les enfants. Cependant, l'explication de cet « effet fratrie » n'est pas claire car, sauf pour la rougeole qui pourrait avoir un effet protecteur contre l'asthme, il existe une corrélation positive entre la fréquence des infections dans la prime enfance et le risque d'être atopique [33].

RÉFÉRENCES

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. The Group of Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 133-8.
2. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Duhamel JF, Guillois B,

- Petitjean J et al. Épidémiologie de l'infection virale et asthme. *Rev Fr Allergol* 1998 ; 38 : 319-25
- 3 McConnochie KM, Roghmann KJ. Predicting clinically significant lower respiratory tract illness in childhood following mild bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1985 ; 139 : 625-31
 - 4 Milner M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax* 1989 ; 44 : 1-5
 - 5 Young S, O'Keefe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995 ; 72 : 16-24
 - 6 Dezateux C, Fletcher ME, Dundas I, Stocks J. Infant respiratory function after RSV-proven bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1349-55
 - 7 Noble V, Murray M, Webb MSC, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997 ; 76 : 315-9
 - 8 Clough JB, Holgate ST. Episodes of respiratory morbidity in children with cough and wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 48-53
 - 9 Dales RE, Schweitzer I, Toogood JH, Drouin M, Yang W, Dolovich J, Boulet J. Respiratory infections and the autumn increase in asthma morbidity. *Eur J Respir Dis* 1996 ; 9 : 72-7
 - 10 Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 years old children. *Br Med J* 1995 ; 310 : 1225-9
 - 11 Korppi M, Reijonen T, Poysa L, Juntunen-Backman K. A 2- to 3-year outcome after bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1993 ; 147 : 628-31
 - 12 Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 535-40
 - 13 Von Mutius E. Determinants of childhood asthma and atopy in West and East Germany. *Eur Respir Rev* 1998 ; 8 : 145-7
 - 14 Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995 ; 95 : 500-5
 - 15 Delacourt C, Labbé D, Vassault A, Brunet-Langot D, de Blic J, Scheinmann P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994 ; 49 : 843-7
 - 16 Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 1050-3
 - 17 Isaacs D. Immunity to viruses. *Arch Dis Child* 1989 ; 64 : 1649-52
 - 18 Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2 like response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 190-5
 - 19 Saron MF. Inflammation d'origine virale. *Rev Fr Allergol* 1996 ; 36 : 925-32
 - 20 Openshaw PJM, O'Donnell DR. Asthma and the common cold: can viruses imitate worms? *Thorax* 1994 ; 49 : 101-103
 - 21 Noma T, Mori A, Yoshizawa I. Induction of allergen-specific IL-2 responsiveness of lymphocytes after respiratory syncytial virus infection and prediction of onset of recurrent wheezing and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 816-26
 - 22 Isaacs D, Bangham CRM, McMichael AJ. Cell-mediated cytotoxic response to respiratory syncytial virus in infants with bronchiolitis. *Lancet* 1987 ; ii : 769-71
 - 23 Cookson WOCM, Moffatt MF. Asthma: an epidemic in the absence of infection? *Science* 1997 ; 275 : 41-2.
 - 24 Holt PG, Sly PD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 : 53-8.
 - 25 Lagrange P, Wargnier A. Bases cellulaires et moléculaires des réponses immunitaires aux infections bactériennes et virales. *Rev Fr Allergol* 1998 ; 38 : 225-40
 - 26 Busse WW, Gern JE. Viruses in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 147-50
 - 27 Teran LM, Johnston SL, Schröder J-M, Church MK, Holgate ST. Role of nasal interleukin-8 in neutrophil recruitment and activation in children with virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1362-6
 - 28 Einarsson O, Geba GP, Zhu Z, Landry M, Elias JA. Interleukin-11: stimulation *in vivo* and *in vitro* by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 915-24
 - 29 Macek V, Sorli J, Kopriva S, Marin J. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 7-10
 - 30 Curran AD. The role of nitric oxide in the development of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1996 ; 111 : 1-4
 - 31 Shaheen S. Discovering the causes of atopy. Patterns of childhood infection and fetal growth may be implicated. *Br Med J* 1997 ; 314 : 987-8
 - 32 Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997 ; 279 : 77-9
 - 33 Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. *Thorax* 1998 ; 53 : 28-32