



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.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Interactions micro-organismes et voies aériennes distales : spécificités pédiatriques



The interactions between microorganisms and the small airways. A paediatric focus

J. de Blic^{a,*}, J. Brouard^b, A. Vabret^c, A. Deschildre^d

^a Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital universitaire Necker–Enfants-Malades, université Paris Descartes, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France

^b EA 4655 U2RM, UCBN, service de pédiatrie médicale, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14032 Caen, France

^c EA 4655 U2RM, UCBN, laboratoire de virologie, CHU de Caen, avenue Clémenceau, 14032 Caen, France

^d Unité de pneumologie-allergologie pédiatrique, pôle enfant, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, avenue Avinée, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 23 juillet 2015 ; accepté le 26 février 2016

Disponible sur Internet le 3 mars 2017

MOTS CLÉS

Syndrome respiratoire aigu sévère ;
Grippe ;
Virus respiratoire syncytial ;
Rhinovirus ;
Asthme

Résumé Le spectre des virus à tropisme respiratoire s'élargit et des maladies émergentes sont régulièrement décrites depuis une quinzaine d'années. L'origine de ces virus respiratoires émergents peut être zoonotique (par franchissement de barrière d'espèce, après mutations pour les virus à ARN tels que les virus aviaires influenza de type A ou les coronavirus), ou liée aux nouvelles techniques d'identification (métapneumovirus, bocavirus). Les relations entre bronchiolite et asthme sont désormais mieux appréhendées grâce au suivi prospectif de cohortes de nouveau-nés. Le rôle des rhinovirus devient prépondérant par rapport au virus respiratoire syncytial. L'identification de facteurs de prédispositions immunologiques, fonctionnelles, atopiques et génétiques, pour la survenue de l'asthme après une infection à rhinovirus suggère que l'infection virale révèle un terrain prédisposé plutôt qu'elle est à l'origine de l'asthme. Le rôle des bactéries dans l'histoire naturelle de l'asthme commence également à être mieux cerné. Les résultats de la cohorte danoise COPSAC ont montré la fréquence des identifications

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : j.deblic@nck.aphp.fr (J. de Blic).

bactériennes au cours des épisodes sifflants avant 3 ans, ainsi que l'impact de la colonisation bactérienne à l'âge de un mois sur la survenue de l'asthme à l'âge de 5 ans. Le rôle des infections bactériennes dans l'asthme sévère du jeune enfant est également discuté.

© 2017 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

SARS;
Influenza;
Respiratory syncytial
virus;
Rhinovirus;
Asthma

Summary The spectrum of respiratory viruses is expanding and emerging diseases have been described regularly over the last fifteen years. The origin of these emerging respiratory viruses may be zoonotic (by crossing species barrier, after changes to RNA viruses such as avian influenza virus type A or coronaviruses), or related to the use of new identification techniques (metapneumovirus, bocavirus). The relationship between bronchiolitis and asthma is now better understood thanks to prospective follow up of birth cohorts. The role of rhinovirus has become predominant with respect to respiratory syncytial virus. The identification of predisposing factors immunological, functional, atopic and genetic, for the onset of asthma after rhinovirus infection suggests that viral infection reveals a predisposition rather than itself being a cause of asthma. The role of bacteria in the natural history of asthma is also beginning to be better understood. The results of the COPSAC Danish cohort have shown the frequency of bacterial identification during wheezy episodes before 3 years, and the impact of bacterial colonization at the age of one month on the onset of asthma by age 5 years. The role of bacterial infections in severe asthma in young children is also discussed.

© 2017 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les jeunes enfants sont la cible privilégiée des maladies virales respiratoires et le spectre des virus susceptibles d'agresser l'épithélium respiratoire et de provoquer des maladies respiratoires s'élargit. Les relations entre bronchiolites virales et asthme, la place des virus à tropisme respiratoire dans l'histoire naturelle de l'asthme ont fait l'objet de nombreuses études, d'abord concentrées sur le virus respiratoire syncytial humain (hVRS) et plus récemment sur le rhinovirus humain (hRV). Les données récentes issues des progrès dans le domaine de la biologie moléculaire d'identification virale mis à la disposition des cohortes prospectives de nouveau-nés ou de nourrissons tendent à répondre à la question de savoir si l'infection virale révèle un terrain prédisposé à l'asthme ou si elle est à l'origine de l'asthme. Par ailleurs de nouveaux concepts apparaissent tels celui de « colonisation asthmogène des voies aériennes » qui donne un regain d'intérêt aux rôles des bactéries dans l'asthme.

Les nouveaux virus à tropisme respiratoire

Les maladies virales respiratoires sont le plus souvent symptomatiques chez les jeunes enfants du fait d'une primo-infection, alors qu'elles sont généralement asymptomatiques chez l'adulte du fait des réinfections fréquentes grâce à une immunité résiduelle ou croisée. Le tropisme d'un virus se définit comme l'ensemble des cellules cibles et permissives à ce virus. Le connaître permet de déterminer le ou les organes cibles, ainsi que la ou les espèces animales

pouvant être infectées. Le changement de tropisme permet aux virus d'évoluer, notamment en leur permettant de franchir la barrière d'espèce et de s'installer chez un nouvel hôte. Les techniques de biologie moléculaire, améliorent la sensibilité de la détection (Fig. 1) et permettent l'identification de virus difficiles voire impossibles à isoler par les techniques conventionnelles (Fig. 2). Lors d'émergence de virus nouveaux, la réactivité pour réaliser des amorces spécifiques de PCR est de l'ordre de la semaine si une partie de la séquence génétique du virus est connue. Certains virus sont couramment recherchés : virus influenza type A ou B (IAV, IBV), hRSV, virus para-influenza 1,2,3 (PIV1, PIV2, PIV3), adénovirus. Pour d'autres, la difficulté de leur détection ne permet pas leur réalisation en pratique usuelle : grippe C, PIV4, coronavirus HCoV 229E, HCoV-OC43, NL-63, HKU1 et de nombreux rhinovirus humains (hRV) (Fig. 3).

Depuis une quinzaine d'années, le panel viral s'enrichit de nouveaux agents auxquels on donne le nom de virus émergents. Une maladie virale émergente peut être définie soit comme une maladie nouvelle avec un virus décrit pour la première fois ; soit une maladie connue mais nouvelle par une identification virale impossible antérieurement ; soit une maladie réurgente ou ré-émergente après une période prolongée de silence. L'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) survenue en 2003, liée à un nouveau coronavirus (le SRAS-CoV), puis en 2012 le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, avec un coronavirus différent (MERS-CoV), certaines épidémies de gripes humaines liées à des IAV d'origine animale, aviaire lors de l'épidémie à IAV H₇N₇ survenue en Hollande en 2003 et H₅N₁ débutant en Chine en 2003–2004, mais aussi d'origine porcine

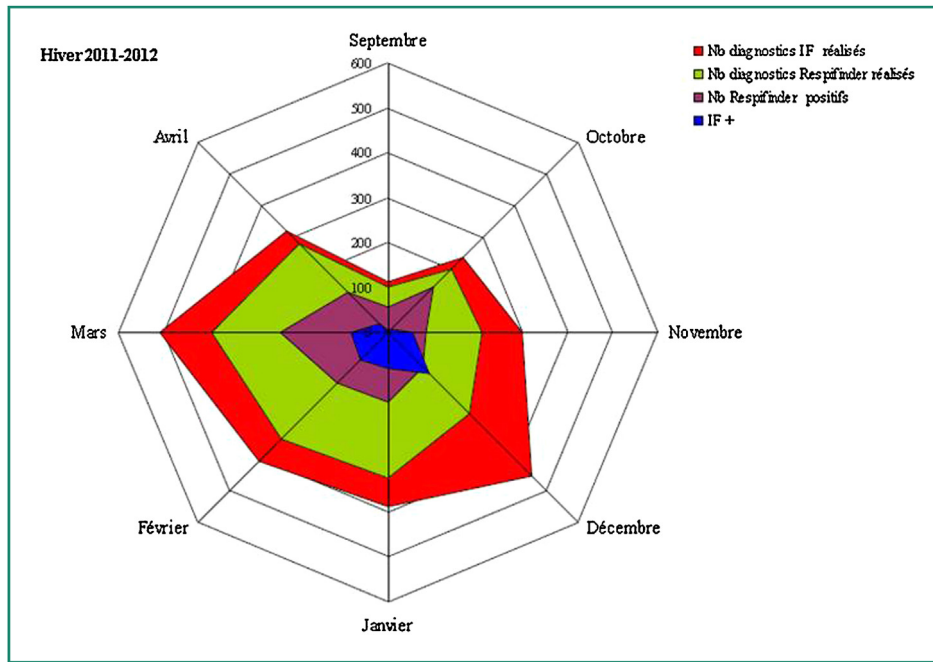


Figure 1. Comparaison des ratios entre le nombre d’examens effectués et la positivité de la recherche par immunofluorescence (IF) versus PCR multiplex (Respifinder 22®) durant l’épidémie hivernale 2011/2012 (Laboratoire de virologie du CHU de Caen).

tel H₁N₁pdm09 du Mexique en 2009 sont autant d’exemples de maladies virales à tropisme respiratoire émergentes. L’origine de ces virus respiratoires émergents n’est pas facile à déterminer. Elle peut être zoonotique du fait d’un franchissement de barrière d’espèces, favorisé par de

nombreuses circonstances : variations environnementales (promiscuité de différentes espèces), climatiques, potentiel évolutif du virus. La recherche du réservoir animal est alors capitale pour la prévention des émergences en vue d’une éradication potentielle de la maladie. La réussite du passage

Test de Diagnostic rapide automatisé réalisé aux urgences(*)	
SOFIA® RSV/Influenza A-B	
↙	↘
Positif	Négatif
= STOP	= Prélèvement adressé au laboratoire :
Test moléculaire multiplex respiratoire(©)	
<p>(*) Schéma utilisé de Novembre à Avril = période de circulation du RSV dans les régions tempérées de l’hémisphère Nord et inclusion de la période de 8 à 9 semaines de circulation des virus influenza. Les TDR automatisés aux urgences ont remplacé la réalisation d’immunofluorescence au laboratoire. En dehors de ces périodes utilisation des tests moléculaires multiplex d’emblée.</p> <p>(©) Multiplex : nombre variable de cibles virales : notion de coût et de personnel. Possibilité de tests moléculaires mono ou multiplex « unitaires » dits rapides (par ex en réanimation ou hématologie).</p>	

Figure 2. Stratégie de détection des virus dans les échantillons respiratoires aux urgences du CHU de Caen.

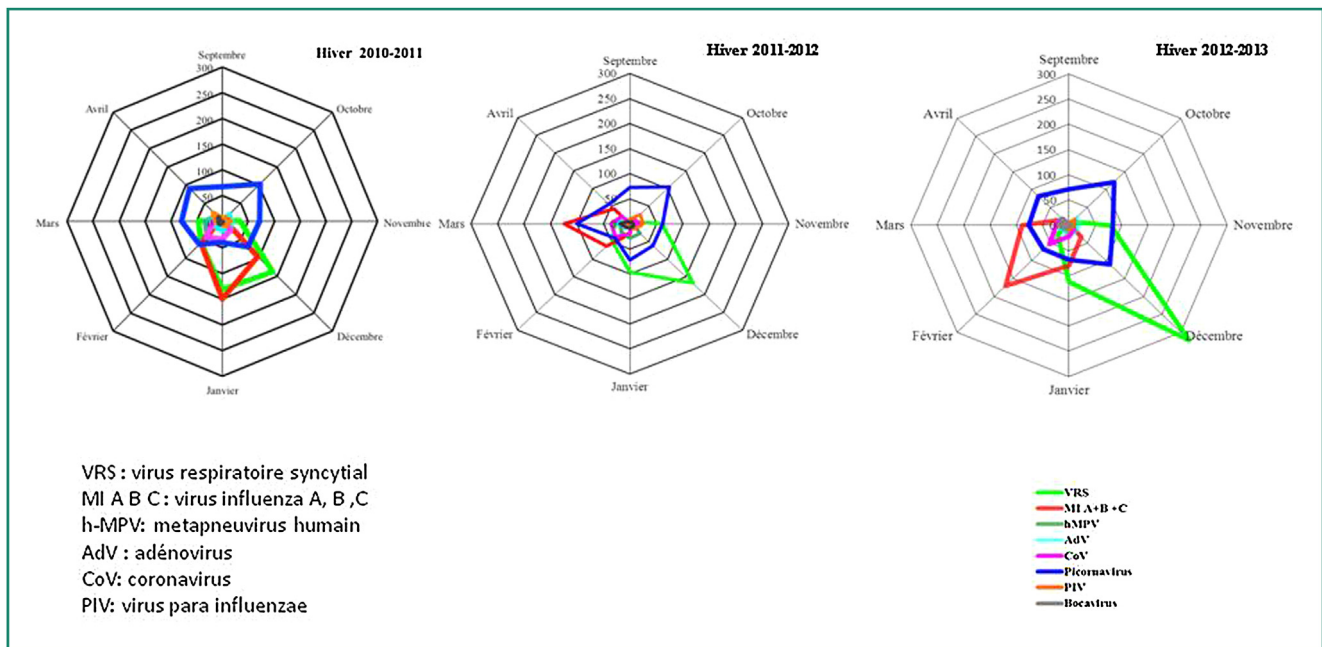


Figure 3. Données du laboratoire de virologie du CHU de Caen hivers 2010/2011, 2011/2012, 2012/2013 (Stratégie avec test immunofluorescence ± tests moléculaires).

inter-espèce de certains virus a eu des conséquences graves en santé publique humaine : pandémies grippales (grippe espagnole de 1918 virus influenza A/H₁N₁), pandémie de sida et plus récemment le SRAS. L'augmentation d'incidence peut aussi n'être que secondaire à la mise en œuvre de nouvelles techniques d'identification, le virus n'est pas vraiment nouveau et les études sérologiques rétrospectives le prouvent. Ce cas de figure est typiquement celui du méta-pneumovirus humain.

- Le tropisme d'un virus est sa capacité d'infecter des cellules cibles. Il peut varier avec l'évolution du virus qui peut alors franchir la barrière d'espèce et s'installer chez un nouvel hôte.
- De nouveaux agents viraux sont susceptibles d'émerger, ces virus pouvant déterminer une maladie nouvelle, une maladie connue mais dont l'origine virale est nouvellement déterminée ou une maladie récurrente après une période prolongée de silence.
- L'origine des virus respiratoires émergents peut être zoonotique, avec franchissement de barrière d'espèces. Il est alors essentiel de déterminer le réservoir animal pour la prévention des émergences.

Virus influenza de type A et pandémies grippales

Les oiseaux aquatiques marins sont le réservoir de tous les IAV (*Orthomyxoviridae*) ayant pu être associés à des pandémies grippales ou potentiellement susceptibles d'en

provoquer. Ces virus ont un génome de type ARN et segmenté, deux caractéristiques qui leur confèrent un grand potentiel d'évolution génétique, par mutation et réassortiment. L'acquisition de ces nouveaux caractères peut engendrer des épidémies extensives de grippe dans des populations non protégées. La transmission directe à l'homme d'un virus aviaire modifié par mutation est une réalité qui vient d'être démontrée puisque le virus de la « grippe espagnole » serait un virus aviaire, et non un réassortant humain-aviaire [1].

En 2003 et 2004, plusieurs épisodes de contaminations humaines par des virus influenza aviaires se sont produits. L'épizootie aviaire à virus influenza A (H₅N₁), qui sévit en Asie sous forme d'épidémies extensives dans les populations aviaires et qui a provoqué des cas mortels de grippe chez l'homme, est la plus préoccupante. De nombreux autres foyers aviaires causés par ce virus ont été depuis identifiés dans plusieurs pays d'Asie, d'Europe, d'Afrique et du Moyen-Orient [2]. Cependant la contamination humaine résulte pour l'instant d'un contact rapproché ou de la consommation de volailles infectées, mais apparemment pas d'une transmission inter-humaine. Les cas humains d'infection à IAV aviaire H₅N₁ sont extrêmement peu nombreux au regard de l'importance de l'épizootie aviaire. Mais la létalité de l'infection humaine est très élevée. Le virus A (H₅N₁) actuel a ainsi acquis d'importants facteurs de virulence. L'infection touche aussi bien les sujets jeunes en bonne santé, que les personnes fragilisées. Le tableau est hyperfébrile ; les signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (rhinite, pharyngite, conjonctivite) sont discrets, sinon absents ; les signes d'atteinte du tractus respiratoire inférieur (dyspnée, toux) sont précoces et rapidement confirmés par les signes radiologiques de pneumonie. Dans les cas mortels, l'évolution se fait vers la pneumonie bilatérale accompagnée de détresse

respiratoire et d'une atteinte multi-organes, avec insuffisance rénale, élévation des transaminases, lymphopénie et thrombopénie. Au stade actuel pré-pandémique, il est essentiel de détecter le plus tôt possible et d'isoler de manière appropriée les sujets infectés en provenance de pays où sévit l'épizootie aviaire.

D'autres IAV aviaires ont pu contaminer l'homme ces dernières années, mais c'est du porc en 2009 qu'une pandémie grippale a éclo avec un virus influenza A triple réassortant (H₁N_{1pdm09}), heureusement d'une pathogénicité moindre que celle imaginée lors des premières transmissions au Mexique puis de son expansion pandémique dans l'hémisphère sud [3]. L'épizootie aviaire à IAV hautement pathogène de type H₇N₇, qui est survenue en Hollande en février 2003, a été très bien étudiée et est peu pathogène pour l'homme, même si un décès fût rapporté [4]. Il existe d'autres cas de contamination de sujets au contact d'oiseaux infectés (H₉N₂, H₇N₂, H₇N₃, H₁₀N₇...). Le 31 mars 2013, les autorités chinoises ont annoncé l'identification d'un nouveau virus A (H₇N₉), d'origine aviaire faiblement pathogène chez les oiseaux. Il dérive du virus H₉N₂ qui présente des caractéristiques d'adaptation potentielles aux voies respiratoires hautes de l'homme, la létalité estimée est à ce jour de près de 30 % [5]. L'apparition d'un nouveau virus grippal chez l'homme incite à la plus grande prudence, même si le risque de propagation du virus en Europe est considéré comme très faible à ce stade. Il y a eu en 2015 une seconde vague H₇N₉, la première ayant été contrôlée par des mesures sanitaires (fermeture des marchés et euthanasie à large échelle des animaux).

Les signalements des cas suspects doivent être effectués à Santé Publique France (alerte sanitaire en cours), les investigations sont protocolisées (triple container, biologie moléculaire, laboratoire de référence P3...). Les antiviraux de la classe des anti-neuraminidases (Tamiflu®) peuvent prévenir l'infection à IAV aviaire ou la juguler s'ils sont administrés très précocement. Leur utilisation, inappropriée ou à une très large échelle, est potentiellement susceptible d'induire des résistances.

- Les épizooties aviaires sont dues à une transmission directe à l'homme d'un virus aviaire modifié par mutation, suite à un contact rapproché avec des volailles infectées, mais apparemment sans transmission inter-humaine.
- L'épizootie aviaire à virus influenza A (H₅N₁) ne touche que très rarement l'homme, mais sa mortalité est très élevée. Il est essentiel de détecter le plus tôt possible et d'isoler les sujets infectés en provenance de pays où sévit cette épizootie aviaire.
- D'autres IAV aviaires ont pu contaminer l'homme ces dernières années, comme H₁N_{1pdm09}, H₇N₇, H₉N₂, H₇N₂, H₇N₃, H₁₀N₇...
- Les antiviraux de la classe des anti-neuraminidases (Tamiflu®) peuvent prévenir l'infection à IAV aviaire ou la juguler s'ils sont administrés très précocement mais ils doivent être judicieusement utilisés pour éviter l'émergence de résistances.

Coronavirus respiratoires

Les premiers coronavirus respiratoires humains ont été découverts dans les années 1960 : HCoV-229E et HCoV-OC43. Les études publiées dans les années 1970 montrent que leur séroprévalence est élevée, atteignant 100 % à l'âge de 5 ans et que la circulation de ces virus est classiquement épidémique. Trois nouveaux coronavirus humains ont été récemment identifiés. Fin mars 2003, le coronavirus associé au SRAS, le SARS-CoV, a été responsable de l'épidémie de pneumopathie atypique qui a touché une trentaine de pays de novembre 2002 à juillet 2003 (taux d'attaque rarement si élevé chez les soignants) [6]. D'emblée, certains avaient souligné que le SRAS touchait peu les enfants ce qui est intrigant pour une virose respiratoire [7]. Les séries pédiatriques suggèrent que la maladie est d'autant moins agressive que l'enfant est jeune. Ces cas sont à transmission inter-humaine par l'existence de super-propagateurs. Cependant malgré la fréquentation scolaire d'enfants atteints, aucun cas intra-scolaire n'a été retrouvé. La fin de la transmission inter-humaine a été déclarée par l'Organisation mondiale de la santé en juillet 2003. Le SARS-CoV peut être détecté par biologie moléculaire dans les sécrétions respiratoires, les selles et les urines de patients, jusqu'à environ 30 jours après le début des signes, indiquant que le SRAS est une infection systémique avec de multiples sites de réplication. En septembre 2012 un nouveau coronavirus, MERS-CoV, a été identifié en Arabie Saoudite chez deux patients qui avaient présenté une pneumopathie sévère (brutale augmentation en mai 2014 : 511 cas cumulés dont 157 décès). Le MERS-CoV serait un passage inter-espèces à partir d'un réservoir animal inconnu (le dromadaire est soupçonné d'être un des vecteurs principaux). Plusieurs éléments suggèrent l'existence d'une transmission inter-humaine de l'infection (transmissions nosocomiales et intrafamiliales). Cependant, les données recueillies à ce jour ne font pas état d'une transmission inter-humaine importante de ce nouveau virus [8]. L'infection se manifeste par une fièvre et des signes respiratoires pouvant se compliquer par un syndrome de détresse respiratoire aiguë. La létalité estimée est de 42 %, mais ce chiffre souffre d'un dénominateur encore inconnu car il existe des formes pauci-symptomatiques. Ce virus peut être identifié non seulement dans les prélèvements respiratoires mais aussi dans les selles et les urines, expliquant probablement la fréquence élevée de l'insuffisance rénale chez les patients infectés par le MERS-CoV [9]. Une prise en charge précoce avec un traitement antiviral semble bénéfique [10].

Les coronavirus classiques type 229E et OC43 sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses, en général bénignes. Ces virus sont considérés comme étant les principaux agents du rhume. Le récent HCoV-NL63 semble être un pathogène respiratoire plus fréquent. Il a été identifié en 2004 mais circule depuis longtemps. Les études rétrospectives réalisées sur des prélèvements respiratoires provenant de patients souffrant de diverses infections de l'arbre respiratoire et trouvés négatifs pour les autres virus détectent ce HCoV-NL63 dans 3 à 9 % des prélèvements [11]. Le HCoV-HKU1 est fréquemment identifié dans les prélèvements nasopharyngés mais l'atteinte respiratoire est

rarement le signe d'appel de l'infection, les signes digestifs étant plus souvent au premier plan [12].

- Les premiers coronavirus respiratoires humains (HCoV-229E et HCoV-OC43), découverts dans les années 1960, sont très répandus et circulent de façon épidémique, avec une séroprévalence atteignant 100 % à l'âge de 5 ans, et déterminent des infections respiratoires hautes et basses, en général bénignes (rhume).
- HCoV-HKU1 est fréquemment identifié dans les prélèvements nasopharyngés et détermine essentiellement des signes digestifs.
- HCoV-NL63 est un pathogène relativement fréquent, retrouvé dans 3 à 9 % des prélèvements au cours de diverses infections de l'arbre respiratoire.
- SARS-CoV, coronavirus associé au SRAS, a été responsable de l'épidémie de pneumopathie atypique qui a touché une trentaine de pays de novembre 2002 à juillet 2003, par transmission inter-humaine via des super-propagateurs et a relativement épargné les enfants.
- MERS-CoV, identifié en Arabie Saoudite, a provoqué 511 cas cumulés dont 157 décès. Sa transmission serait inter-espèce à partir d'un réservoir animal inconnu mais une transmission inter-humaine n'est pas exclue.

Métapneumovirus humain

Le métapneumovirus humain (hMPV) a été découvert par une équipe hollandaise en 2001 dans le nez de jeunes enfants atteints d'infection respiratoire aiguë [13]. Les études sérologiques rétrospectives ont prouvé que ce virus circulait déjà en Hollande en 1958 ; il est proche des métapneumovirus aviaires, responsables notamment de la rhinotrachéite de la dinde, et dérive probablement d'un ancêtre commun aux deux virus.

L'incidence de l'infection à hMPV est de 5 % à 10 % des étiologies infectieuses virales chez l'enfant hospitalisé. Si l'on compare la prévalence des infections à hMPV chez l'enfant au regard des autres atteintes virales, on peut dire qu'elle est plus faible que celle de l'infection à hVRS (de 40–50 % des virus), environ du même ordre (10–15 %) que celles des infections à virus influenza ou à rhinovirus, et deux fois plus fréquente que celles des infections à virus para-influenza ou à adénovirus. La présence de hMPV chez les enfants asymptomatiques semble rare. Les signes cliniques des infections à hMPV chez le jeune enfant sont comparables à ceux observés dans l'infection à hRSV [14].

- Le métapneumovirus humain est responsable d'infections respiratoires aiguës et rend compte de 5 % à 10 % des infections virales chez l'enfant hospitalisé.

Bocavirus

Le bocavirus humain (HBoV) a été découvert en 2005 dans des échantillons respiratoires provenant d'enfants hospitalisés pour un tableau de bronchite sifflante d'évolution favorable en 1 semaine [15]. Les bocavirus appartiennent à la famille des *Parvoviridae*, petits virus à ADN non enveloppés, qui comportait le parvovirus B19 (*Erythrovirus*). La séquence génétique du HBoV étant connue, on peut donc désormais disposer de techniques PCR pour les rechercher dans les prélèvements respiratoires. Différentes études montrent que l'incidence des infections à HBoV est de 5 %, et que dans plus de la moitié de ces cas un autre virus est associé.

- Le bocavirus humain (HBoV), petit virus à ADN non enveloppé, est responsable d'un tableau de bronchite sifflante d'évolution favorable en une semaine.
- L'incidence des infections à HBoV est de 5 %, avec co-infection par un autre virus dans plus de la moitié des cas.

Conclusion

Les modifications génétiques sont incontournables chez les virus à ARN et on peut prédire l'apparition inévitable de nouveaux IAV ou CoV. Ces perspectives justifient largement la mise en place d'une surveillance attentive des infections virales respiratoires chez les patients hospitalisés et dans la communauté. En octobre 1995, l'Organisation mondiale de la santé a créé une division « surveillance et de contrôle des maladies émergentes et autres maladies transmissibles ». Depuis, de nombreux virus associés à des atteintes respiratoires ont été découverts, mais dont la diffusion chez l'homme ne s'est pas maintenue. Ces virus n'ont jamais été décrits en France : les virus Hendra et Nipah (sous-famille des *Paramyxovirinae*), le virus Ménangle (MenV sous-famille des *Paramyxovirinae*). L'amélioration et l'intensification des moyens de surveillance épidémiologique mondiale révéleront l'imputabilité virale dans d'autres maladies qui seront étiquetées « émergentes ». Il n'y a pas de réponse claire à la question de savoir ce qui fait la réussite émergentielle.

Place des virus dans l'histoire naturelle de l'asthme

Les épisodes sifflants des premières années de la vie sont dans la très grande majorité liés aux virus [16]. Les hRV et le VRS sont prépondérants. Associé aux épidémies hivernales de bronchiolites, le VRS est l'apanage du nourrisson de moins d'un an. Les bronchiolites à VRS justifiant l'hospitalisation concernent moins de 5 % des cas. La fréquence des infections à hRV augmente avec l'âge [17]. Parmi les trois groupes et les nombreux sérotypes, les infections à hRV A et surtout à hRV C pourraient être plus sévères [18,19].

- Les infections respiratoires sifflantes des premières années de la vie sont le plus souvent virales, essentiellement à rhinovirus et au virus respiratoire syncytial.

Virus respiratoire syncytial et risque d'asthme : oui mais...

Le rôle du VRS dans la genèse de l'asthme a été largement étudié (Tableau 1). Il apparaît que le risque de récurrence des sifflements et d'asthme varie selon la population étudiée et surtout la gravité de la bronchiolite [20]. Stein et al. ont montré, sur une population suivie en ambulatoire, que le risque d'asthme au décours de la bronchiolite était significativement plus important à 6 ans (OR : 4,3 ; 2,2–8,7), mais pas à 13 ans (OR : 1,4 ; 0,7–2,6), les données étant ajustées pour le sexe, les antécédents familiaux d'atopie, le poids de naissance, l'exposition au tabac, l'atopie personnelle (Fig. 4) [21]. En revanche, Sigurs et al. ont suivi prospectivement 47 enfants hospitalisés pour une bronchiolite sévère à VRS (90 % avaient moins de 6 mois) et appariés à 93 témoins. Ils ont montré qu'il s'agissait d'un facteur de risque d'évolution vers l'asthme à 3, 7, 13 et 18 ans. À 18 ans, 37 % des enfants ayant eu une bronchiolite à VRS hospitalisée avaient eu de l'asthme dans l'année précédente contre 7 % dans le groupe témoin [22]. Ils ont également décrit un risque accru de sensibilisation (Phadiatop® positif : 51 versus 21 %) et d'altérations fonctionnelles (VEMS, VEMS/CV, DEM 25-75). Dans le même sens, Bacharier et al. ont suivi une cohorte de nourrissons ayant présenté avant l'âge d'un an une bronchiolite sévère (consultation aux urgences ou hospitalisation) [23]. À 6 ans, 48 % d'entre eux présentaient un asthme. D'autres facteurs étaient associés à cette évolution : asthme maternel, sensibilisation aux aéro-allergènes à 3 ans, forte exposition aux allergènes du chien, récurrence des épisodes sifflants avant 3 ans. Dans ce travail les auteurs ont analysé l'expression de CCL5 dans les cellules épithéliales au niveau de la muqueuse nasale au moment de

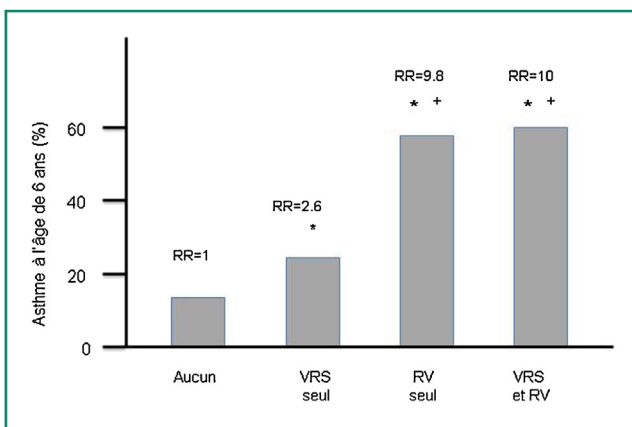


Figure 4. Risque d'asthme à l'âge de 6 ans chez les enfants ayant eu un épisode de sifflement avant l'âge de 3 ans : sans virus identifié (aucun), en rapport avec une infection à rhinovirus (RV), à virus respiratoire syncytial (VRS) ou les deux. * : $p < 0,05$ vs aucun ; + : $p < 0,05$ vs VRS seul (modifié d'après réf. [17]).

la bronchiolite. La surexpression de CCL5 (chemokine (C-C motif) ligand 5) serait un facteur prédictif. Enfin, James et al., sur une population de 260 000 enfants, ont estimé que 13 % des cas d'asthme de l'enfant étaient directement liés à un antécédent de bronchiolite à VRS [24].

- Le virus respiratoire syncytial est un facteur de déclenchement d'un asthme, mais de façon variable selon la population étudiée et surtout la gravité de la bronchiolite.
- La bronchiolite sévère est un facteur favorisant le développement d'un asthme ultérieur.
- Elle augmenterait le risque de sensibilisation et d'altérations fonctionnelles (VEMS, VEMS/CV, DEM 25-75).
- Il semble que l'expression de CCL5 dans les cellules épithéliales au niveau de la muqueuse nasale au moment de la bronchiolite soit un facteur prédictif.

Rhinovirus et asthme : une liaison dangereuse...

Depuis le début des années 2000 plusieurs études ont montré le rôle prépondérant des hRV par rapport au VRS en termes de récurrence de sifflements ou de risque d'asthme (Tableau 1) [25–27].

Ce constat est encore plus franc en cas de terrain à risque et ne paraît pas lié à la gravité. En effet, à partir de la cohorte Childhood Origins of ASThma (COAST) constituée de 285 nouveau-nés, ayant au moins un parent atopique (1 Prick test positif) et/ou asthmatique, les auteurs ont évalué la prévalence des manifestations sifflantes dans les 6 premières années de la vie, en regard des antécédents de bronchiolite à VRS et à hRV [17,28]. Le risque de présenter des sifflements dans la 3^e année était associé aux antécédents de bronchiolite à VRS (OR : 3,5 ; 1,7–7,5), mais surtout à hRV (OR : 10 ; 4,1–26). Il était toujours présent à l'âge de 6 ans avec un poids renforcé pour le hRV (OR : 9,8 ; 4,3–22) par rapport au VRS (OR : 2,6 ; 1–6,3). Si le risque de sifflements persistant était indépendant de la survenue d'une sensibilisation allergique, il y avait une potentialisation de ces deux facteurs.

Sur la même cohorte, Guilbert et al. ont également montré l'impact négatif de la bronchiolite à hRV sur la fonction respiratoire (VEMS, débits distaux, VEMS/CV), non observé avec un autre virus, notamment le VRS [29]. Les résultats de la cohorte de Perth en Australie vont dans le même sens. Les auteurs ont suivi 198 nouveau-nés à risque d'atopie et ont évalué le lien entre la survenue d'une bronchiolite dans la première année de vie et le risque d'asthme dans les 5 ans suivants (asthme transitoire, tardif ou persistant) [30]. Dans la première année, 815 épisodes aigus (74 bronchiolites) associés à un virus dans 69 % ont été colligés (hRV : 48 % ; VRS : 11 % ; bronchiolite à hRV : 46 % et à VRS : 16 %). Le risque d'asthme à 5 ans était lié aux antécédents de bronchiolite à hRV (OR : 2,9 ; 1,2–7,1), mais pas à VRS (OR : 2,1 ; 0,5–8,1), mais était restreint à la population ayant développé une atopie dans les deux premières années. Récemment, Mikalsen et al. ont analysé le risque d'asthme mais aussi la fonction respiratoire et la réactivité bronchique

Tableau 1 Principales cohortes pédiatriques ayant évalué le risque d'asthme après une bronchiolite en fonction du virus, VRS et hRV principalement.

Études	Population	Résultats principaux	
		Rhinovirus (ou « non-VRS »)	VRS
<i>Cohortes ambulatoires</i>			
Stein et al., 1999 [21] Tucson États-Unis	888 nouveau-nés population générale 207 : infections respiratoires basses à VRS	Non étudié	Asthme À 6 ans : OR : 4,3 (2,2 ; 8,7) À 13 ans : OR : 1,4 (0,7 ; 2,6)
Kusel et al., 2007 [30] Perth Australie	198 nouveau-nés à risque 74 bronchio- lites < 1 an VRS : 16 % ; hRV : 46 %	À 5 ans : OR asthme : 2,9 (1,2 ; 7,1) si atopie avant 2 ans	Asthme à 5 ans : OR : 2,1 (0,5 ; 8,1)
Jackson et al., 2008 [17] COAST États-Unis	285 nouveau-nés à risque 458 épisodes sifflants avant 3 ans VRS : 21 %, hRV : 48 %	Asthme à 6 ans hRV : OR : 9,8 (4,3 ; 22,0) hRV + VRS : OR : 10 (4,5 ; 22,2)	Asthme à 6 ans : OR : 2,6 (1 ; 6,3)
Guilbert et al., 2011 [29] COAST États-Unis	Idem à réf [17] EFR (spirométrie ; résistances)	Déficit fonctionnel observé à 5, 6, 7, 8 ans	Non observé
Caliskan et al., 2013 [42] COAST/COPSAC États-Unis/Danemark	497 nouveau-nés Population à risque Locus de susceptibilité 17q11 (SNPrs7216389)	OR asthme à 7 ans SNP + hRV : 26,1 (5,1 ; 133) Locus seul : 2,3 (1 ; 5,2) hRV seul : 5,2 (2,8 ; 9,9)	Non étudié
<i>Cohortes hospitalières</i>			
Sigurs et al., 2010 [22] Oslo Norvège	47 bronchiolites (B) 90 % : < 6 mois 93 témoins (T)	Non étudié	Asthme à 18 ans : B : 37 % – T : 7 % Altération EFR (VEMS, VEMS/CVF, DEMM 25-75)
Bacharier et al., 2012 [23] RBEL États-Unis	Bronchiolite sévère < 1 an	Non étudié	Asthme à 7 ans : 48 % Expression CCL5 épithélium nasal pendant l'épisode aigu : OR : 3,8 (1,2 ; 2,4)
Mikalsen et al., 2012 [31] Stavanger Norvège	121 bronchio- lites < 1 an VRS : 90 ; Non-VRS : 31 Témoins : 141 Asthme/EFR/RB	Asthme à 11/12 ans : 35 % Témoin : 9 % (p : 0,001) Altération EFR/témoins HRB (garçons)	Asthme à 11/12 ans : 16 % Témoin : 9 % (p : 0,14) EFR : DNS/témoins RB : DNS/témoins

RB : réactivité bronchique, HRB : hyperréactivité bronchique, DNS : différence non significative.

11 ans après une hospitalisation pour bronchiolite (VRS : 90, non-VRS : 31, témoins : 141). Ils ont confirmé le risque d'asthme dans la population « bronchiolite » par rapport aux témoins, mais aussi celui de trouble ventilatoire obstructif, plus particulièrement dans le sous-groupe « non-VRS » [31].

Pour le hRV, les études suggèrent donc que le risque n'est pas lié à la gravité de la bronchiolite mais qu'il est renforcé par le terrain atopique personnel ou familial. Elles plaident en faveur de mécanismes différents selon le virus.

- La récurrence de sifflements ou du risque d'asthme semble plus marqué avec les hRV qu'avec le VRS.
- Le risque de sifflements persistant semble indépendant de la survenue d'une sensibilisation allergique, mais ces deux facteurs se potentialisent.
- Les bronchiolites à hRV ont des effets néfastes sur la fonction respiratoire (VEMS, débits distaux, VEMS/CV), plus marqués qu'avec le VRS.

- Pour le hRV, le risque ne serait pas lié à la gravité de la bronchiolite, mais il semble renforcé par le terrain atopique, personnel ou familial.

La bronchiolite est-elle l'événement déclenchant l'asthme ?

Sur le modèle murin, une infection virale est susceptible de promouvoir une inflammation Th2 et une réponse pro-allergique au contact des allergènes [32]. Un travail récent a montré que l'inoculation d'un virus para-influenza type 1 aboutissait à des lésions définitives centrées sur les voies aériennes distales, observées après 3 mois et 14 mois et corrélées aux anomalies fonctionnelles [33]. Toutefois, sur des cohortes de jumeaux monozygotes discordants en termes d'antécédent de bronchiolite, on ne retrouve pas de différence en termes de fréquence de l'asthme, de sensibilisation, ou de fonction respiratoire [34]. Ces données suggèrent donc un impact variable selon le virus, le terrain et des interactions entre ces deux facteurs.

Existe-t-il un terrain favorable prédisposant à la survenue d'un asthme ?

Les relations virus, allergie et asthme n'apparaissent pas innocentes. La prédisposition à l'asthme peut se situer à plusieurs niveaux, immunitaire, fonctionnel, atopique ou génétique.

Immunité innée

De nombreux auteurs se sont intéressés à la réponse antivirale et notamment à la production d'interféron (INF) [35,36]. Dans la cohorte de Tucson, le risque de sifflements entre 2 et 13 ans était associé à un défaut de production d'INF γ par les cellules mononucléées sanguines stimulées par les mitogènes à l'âge de 9 mois [35]. Les mêmes constatations ont été faites sur les mêmes cellules issues du sang de cordons et infectées par le VRS [36]. Un déficit de production en INF γ était associé au risque d'infection des voies aériennes dans la première année de vie. Chez l'enfant asthmatique confirmé, des travaux in- et ex-vivo montrent également un déficit de productions des différents INF au moment des exacerbations viro-induites, principalement à hRV [37].

Terrain fonctionnel respiratoire

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la fonction respiratoire préalablement à tout épisode de sifflement. Dans une cohorte néonatale néerlandaise, le risque de bronchiolite à hRV avant un an était d'autant plus important que les explorations fonctionnelles respiratoires réalisées au cours des deux premiers mois de vie montraient une obstruction bronchique [38]. Dans une autre étude, une exploration fonctionnelle respiratoire avec un test à la métacholine a été réalisée à l'âge d'un mois chez des nouveau-nés dont la mère avait des antécédents d'asthme. Les auteurs ont montré que la réactivité à la métacholine était significativement

plus basse chez les nourrissons qui développaient par la suite une bronchiolite sévère, alors qu'il n'y avait pas de différence significative sur les débits [39]. Les résultats étaient comparables quel que soit le virus en cause ou le moment de survenue avant un an ou entre un et 2 ans.

Terrain atopique

Dans l'étude de Caroll et al., les antécédents maternels d'asthme étaient un facteur de risque de bronchiolite à hRV et augmentaient sa sévérité [20]. Les travaux récents sur une cohorte d'enfants hospitalisés [40] et sur la cohorte COAST [41] concluent qu'une sensibilisation précoce, plus particulièrement aux aéro-allergènes, favorise la survenue d'une bronchiolite à hRV, et majore fortement le risque de développer un asthme. Cette dernière étude conclue en revanche que ce n'est pas l'infection à hRV qui favoriserait la sensibilisation.

Terrain génétique

La place du terrain génétique au sein des relations virus et asthme est mieux connue. Caliskan et al. ont en effet montré que les nourrissons ayant une bronchiolite à hRV et qui ont un locus de susceptibilité au niveau de la région 17q11 (homozygotes TT pour le SNP rs7216389) présentent un risque majeur d'évolution vers l'asthme (OR : 26,1 ; 5,1–133,0). Le risque d'asthme n'est que de 2,3 (1,0–5,2) pour le génotype TT seul sans infection à hRV et de 5,2 (2,8–9,9) pour la bronchiolite à hRV seule [42]. Il existe donc un effet potentialisateur de ce terrain génétique particulier en cas de rencontre avec le hRV. D'autres facteurs génétiques comme certains polymorphismes de l'IL 10 ont été associés au risque d'asthme post-bronchiolite à hRV, suggérant donc des interactions entre certains virus et la maturation de l'immunité en faveur de l'évolution vers l'asthme [43].

- Les répercussions d'une bronchiolite sur l'asthme sont variables en fonction du virus en cause et du terrain atopique, et il existe des interactions entre ces deux facteurs.
- Sur le plan immunitaire, un déficit de production d'INF γ est un facteur de risque d'asthme et il est associé au risque d'infection des voies aériennes dans la première année de vie.
- Un trouble obstructif aux explorations fonctionnelles respiratoires au cours des deux premiers mois de vie ainsi que des antécédents maternels d'asthme sont des facteurs de risque de bronchiolite à hRV.
- Une sensibilisation précoce, plus particulièrement aux aéro-allergènes, favorise la bronchiolite à hRV, et majore le risque d'asthme.
- Sur le plan génétique, les nourrissons ayant un locus de susceptibilité au niveau de la région 17q11 (homozygotes TT pour le SNP rs7216389) présentent un risque majeur d'évolution vers l'asthme en cas de bronchiolite à hRV.
- Certains polymorphismes de l'IL 10 ont également été associés au risque d'asthme post-bronchiolite à hRV.

Prévenir, traiter : quel impact ?

Il existe donc un lien entre bronchiolite virale et asthme avec des mécanismes qui seraient différents selon le virus en cause. Le lien paraît fort pour le hRV, ce virus révélant la susceptibilité du terrain et la bronchiolite à hRV pouvant être l'équivalent d'une première crise d'asthme. Le lien est plus controversé ou moindre pour le VRS, avec une probable différence selon la gravité. Identifier le virus en cause pourrait donc orienter dans l'évaluation du risque et le cas échéant l'initiation d'un traitement. Ainsi, Lukarinen et al. ont récemment montré que le traitement des bronchiolites par prednisolone n'avait pas d'impact en termes de progression vers l'asthme, sauf si le virus en cause était un hRV [44]. Concernant le VRS, si quelques travaux ont montré une diminution du risque d'asthme après utilisation du palivizumab chez les prématurés issus de familles non allergiques/non asthmatiques [45] ou prématurés d'âge gestationnel allant de 33 à 35 semaines d'aménorrhée [46], cet objectif ne figure pas dans les indications d'un médicament par ailleurs très coûteux.

- Le traitement des bronchiolites par prednisolone ne modifie pas le risque d'évolution vers un asthme, sauf si le virus en cause est un hRV.

Bactéries et asthme

Alors que de très nombreux travaux ont été effectués sur les relations entre virus et asthme, les relations avec les bactéries ont été principalement centrées sur le rôle des bactéries de l'environnement et du tube digestif au cours des premières années de vie sur la genèse des manifestations allergiques et de l'asthme, base de la théorie hygiéniste. Cependant de nouveaux concepts apparaissent tels celui de « colonisation asthmogène des voies aériennes » qui donne un regain d'intérêt aux rôles des bactéries dans l'asthme. Seront discutés ici l'impact de la colonisation bactérienne précoce sur la survenue et sur la sévérité de l'asthme chez le jeune enfant, la place de la colonisation bactérienne au cours des exacerbations sifflantes du nourrisson et du jeune enfant, et la relevance de l'infection bactérienne au cours de l'asthme sévère préscolaire.

Colonisation bactérienne précoce et survenue d'un asthme

La cohorte Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (COPSAC) concerne une population de 411 nouveau-nés de mère asthmatique, nés entre 1998 et 2001 et suivis de façon prospective. Un prélèvement bactériologique par aspiration hypopharyngée a été réalisé à l'âge de 1 mois, et une association entre colonisation bactérienne précoce et asthme avant 5 ans a été recherchée [47]. Vingt et un pour cent des enfants étaient colonisés à *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* et/ou *H. influenzae*. La colonisation avec une de ces bactéries (mais pas la colonisation à *S. aureus*, retrouvée dans 61 % des prélèvements) était

significativement associée à l'existence à 5 ans d'un wheezing persistant, d'exacerbations sévères ou d'hospitalisation pour asthme aigu grave. De même l'éosinophilie sanguine, les IgE totales, la prévalence de l'asthme, la réversibilité après bronchodilatateurs étaient significativement plus importantes en cas de colonisation à un mois de vie par l'un ou l'autre de ces micro-organismes. Cette association n'était en revanche plus retrouvée à l'âge de un an.

L'analyse du profil de cytokines au niveau du liquide de surface des voies aériennes supérieures suggère que la colonisation bactérienne précoce s'accompagne d'une réponse immunitaire locale, réponse qui reste hétérogène [48]. Ainsi, toujours dans la cohorte COPSAC, la colonisation à l'âge de 1 mois à *M. catarrhalis* et *H. influenzae* s'accompagnait d'une réponse mixte Th1/Th2/Th17 avec des taux élevés de *interleukine-1b* (IL-1b), *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), *macrophage inflammatory protein-5* (MIP-1b), tandis que *S. aureus* s'accompagnait d'une réponse de type Th17, et qu'il n'y avait pas de profil particulier pour *S. pneumoniae*. Pour les auteurs, cette colonisation n'est probablement pas innocente mais pourrait avoir une action immuno-modulatrice. La présence d'une réponse de type Th2 et Th17 fait penser que la colonisation à *M. catarrhalis* et *H. influenzae* favoriserait le recrutement d'éosinophiles actifs et de neutrophiles, qui pourrait neutraliser la réponse Th1 nécessaire à l'éradication de ces bactéries intracellulaires. Cette réponse inadéquate (peut être innée) pourrait favoriser une inflammation chronique.

Parallèlement, chez des enfants asthmatiques plus âgés, Hollams et al. ont montré une association positive entre asthme et IgE spécifiques de l'entérotoxine *S. aureus*, mais une relation inverse avec les IgE spécifiques des antigènes de surface d'*H. influenzae* et *S. pneumoniae* [49]. Cette réponse dualistique n'est pas encore clairement expliquée.

- Dans la cohorte COPSAC, la colonisation à *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* et/ou *H. influenzae* (mais non à *S. aureus*) était associée à un wheezing persistant, des exacerbations sévères ou des hospitalisations pour asthme aigu grave à 5 ans.
- Une colonisation à 1 mois de vie par l'un ces germes augmente l'éosinophilie sanguine, les IgE totales, la prévalence de l'asthme et la réversibilité après bronchodilatateurs, mais cette association n'était plus retrouvée à l'âge de 1 an.
- La colonisation à l'âge de 1 mois par *M. catarrhalis* et *H. influenzae* s'accompagne d'une réponse mixte Th1/Th2/Th17 avec des taux élevés d'IL-1b, TNF α , MIP-1b, tandis que *S. aureus* provoque réponse de type Th17 et que *S. pneumoniae* ne détermine pas de profil particulier.
- Une réponse Th2 et Th17 laisse penser que la colonisation à *M. catarrhalis* et *H. influenzae* favoriserait le recrutement d'éosinophiles actifs et de neutrophiles, qui pourrait neutraliser la réponse Th1 nécessaire à l'éradication de ces bactéries intracellulaires, avec alors installation d'une inflammation chronique.

Tableau 2 Résultats bactériologiques du lavage broncho-alvéolaire dans l'asthme préscolaire.

	Année	n	Groupe témoin (GC)	Âge (mois)	Seuil de positivité (CFU/mL)	% positif
Fayon et al. [53]	1999	29	Non	32	$> 10^5$	12,5
Le Bourgeois et al. [54]	2002	83	Oui ^a (n = 17) 17	4–32	Non	36 (47 dans GC)
Saito et al. [56]	2006	23	Non	5–26	$\geq 10^4$	61
Saglani et al. [55]	2006	45	Non	5–58	Non	27
De Schutter et al. [52]	2011	33	Non	4–38	$\geq 10^4$	48
Schwerk et al. [57]	2011	42	Oui ^a (n = 14)	5–67	$\geq 10^4$	52 (21 dans GC)

^a Pathologie respiratoire non sifflante.

Colonisation bactérienne et wheezing

Dans le cadre du suivi prospectif de la cohorte COPSAC, les nourrissons étaient vus lors d'une visite programmée ou bien en urgence à l'occasion d'un épisode respiratoire aigu, sifflant ou non. Des prélèvements hypopharyngés étaient alors réalisés pour une étude bactériologique et virologique [50]. Respectivement 400 et 481 prélèvements ont été analysés au plan bactériologique et virologique à l'occasion d'un épisode sifflant. Le groupe témoin était représenté par les prélèvements lors des visites programmées et en l'absence de wheezing. Les auteurs ont retrouvé une association significative entre les épisodes sifflants et l'identification de *H. influenzae*, *M. catarrhalis* et *S. pneumoniae*. Les épisodes sifflants étaient également associés à une infection virale de façon indépendante. Il faut cependant noter que le diagnostic clinique de pneumonie était encore plus fortement associé à *H. influenzae*, *M. catarrhalis* et *S. pneumoniae*. Des essais cliniques randomisés d'antibiotiques sont nécessaires pour évaluer la pertinence clinique de cette association.

- Dans le suivi de la cohorte COPSAC, on a retrouvé une association significative entre les épisodes sifflants et l'identification de *H. influenzae*, *M. catarrhalis* et *S. pneumoniae*, ces épisodes étant également associés à une infection virale, de façon indépendante.

Colonisation/infection bactérienne et asthme sévère

Les progrès dans l'analyse moléculaire des micro-organismes ont montré que les voies aériennes basses étaient loin d'être stériles et que, à l'instar du tube digestif et de la peau, elles étaient colonisées par de très nombreuses bactéries. À ce jour, une seule étude a été publiée sur l'analyse du microbiome dans l'asthme de l'enfant, étude qui suggère des modifications de répartition des bactéries chez l'asthmatique [51]. Dans ce travail le microbiote du liquide de lavage broncho-alvéolaire a été réalisé chez 13 enfants (âge moyen 10 ans) ayant un asthme difficile et 7 contrôles. L'analyse moléculaire ARN16S a montré qu'il y avait plus de séquences chez les asthmatiques que chez les enfants contrôles (1135 vs 670), que les protéobactéries (*Hemophilus*, *Neisseria* en particulier) et

les staphylocoques étaient plus fréquents chez l'enfant asthmatique, et qu'en revanche les *Bacteroides* étaient plus fréquents chez les contrôles.

Un certain nombre de données existent sur la fréquence des infections/colonisations des voies aériennes inférieures au cours de l'asthme préscolaire [52–57]. Le Tableau 2 résume les principales études publiées à partir des données du lavage broncho-alvéolaire. La comparaison est difficile du fait de l'hétérogénéité des méthodologies (âge des enfants, critères diagnostiques, degré de sévérité de l'asthme, seuil de significativité des concentrations des bactéries, groupe témoin...). La fréquence de colonisation varie de 12,5 à 61 %. Des résultats comparables ont été retrouvés aussi bien chez des asthmatiques plus âgés au cours d'exacerbations ou à l'état stable, et chez des contrôles à partir d'expectorations [58,59].

Les résultats de l'étude de Van de Kant vont dans ce sens [60]. Le profil inflammatoire (IL-2, IL-4, IL-10, IL-13) dans le condensat de l'air exhalé et la répartition de Treg ont été étudiés chez 252 jeunes enfants de 2 à 4 ans (202 ayant un wheezing récidivant et 50 contrôles). Si les taux d'IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 étaient plus élevés chez les siffleurs que chez les témoins, il n'y avait pas de différence entre ceux qui étaient colonisés au niveau des voies aériennes supérieures par *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* et ceux qui ne l'étaient pas.

Sur un plan clinique, une seule étude a montré une amélioration du contrôle de l'asthme après traitement antibiotique [57]. Dans ce travail 42 enfants préscolaires explorés pour un asthme sévère ont eu une analyse bactériologique et virologique du liquide de lavage alvéolaire. Vingt-neuf enfants avaient une infection ($\geq 10^4$ CFU/mL) et ont reçu un traitement antibiotique. Au total, 92 % des enfants traités ont eu une amélioration marquée de leurs symptômes. Il s'agissait cependant d'une étude rétrospective avec un nombre restreint de patients ce qui limite la portée des conclusions.

- Les voies aériennes basses ne sont pas stériles et, à l'instar du tube digestif et de la peau, elles sont colonisées par de très nombreuses bactéries.
- Chez l'asthmatique, il semble que la répartition de ces bactéries diffère du sujet non asthmatique : les protéobactéries (*Hemophilus*, *Neisseria* en particulier) et les staphylocoques sont plus fréquents

chez l'enfant asthmatique et *Bacteroides* est plus fréquent chez le non-asthmatique.

- Chez l'enfant asthmatique d'âge préscolaire, la fréquence de colonisation varie de 12,5 à 61 %, et des résultats comparables ont été retrouvés chez des asthmatiques plus âgés, en exacerbations ou non, et chez des contrôles à partir d'expectorations.
- Dans une étude, les taux d'IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 étaient plus élevés chez les enfants siffleurs que chez les témoins, mais il n'y avait pas de différence selon que les voies aériennes supérieures étaient ou non colonisées par *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *S. aureus*.

Conclusion

Beaucoup de questions encore non résolues se posent sur les relations entre bactéries et asthme chez l'enfant. Sont-elles de simples spectatrices ou jouent-elles un rôle actif ? Plus que leur rôle dans le déclenchement des exacerbations, c'est leur place dans la genèse de l'asthme et dans la sévérité de l'asthme qui est discuté. La question de l'inné est posée. Est-ce la préexistence d'une réponse immunitaire particulière qui favoriserait la colonisation par un certain type de bactéries, ou qui favoriserait l'asthme dès qu'une telle colonisation survient ? Une meilleure compréhension ouvrirait la voie à de nouvelles approches thérapeutiques.

Points essentiels

- Plusieurs nouveaux virus susceptibles d'agresser l'épithélium respiratoire et de provoquer des maladies respiratoires ont été isolés, et il faut s'attendre à l'émergence de nouveaux virus à ARN, du fait de la fréquence de leurs mutations génétiques.
- Il faut mettre en place une surveillance attentive des infections virales respiratoires chez les patients hospitalisés et dans la communauté.
- Les relations entre les infections respiratoires virales et l'asthme ont d'abord porté sur le virus respiratoire syncytial, puis sur le rhinovirus.
- Il reste à déterminer si l'infection virale révèle un terrain prédisposé à l'asthme ou si elle est à l'origine de l'asthme.
- Les bactéries peuvent également être en cause, avec de nouveaux concepts tels que la « colonisation asthmogène des voies aériennes ».
- Les relations entre bactéries et asthme restent à préciser, non seulement pour préciser leur rôle dans le déclenchement des exacerbations, mais aussi et surtout dans la genèse de l'asthme et sa sévérité.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, Jacques de Blic a perçu des honoraires ou financements pour participation à des

congrès, communications, actions de formation, participation à des groupes d'experts de la part du Laboratoire Chiesi.

Jacques Brouard, Astrid Vabret et Antoine Deschildre déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310:77–80.
- [2] Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472–7.
- [3] Laurent C, Dugue AE, Brouard J, et al. Viral epidemiology and severity of respiratory infections in infants in 2009: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:827–31.
- [4] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587–93.
- [5] Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013;368:2277–85.
- [6] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953–66.
- [7] Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701–3.
- [8] Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet* 2013;382:694–9.
- [9] Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis* 2013;13:745–51.
- [10] Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, et al. Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Sci Rep* 2013;3:1686.
- [11] Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1225–9.
- [12] Vabret A, Dina J, Gouarin S, et al. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:634–9.
- [13] van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719–24.
- [14] Bach N, Cuvillon D, Brouard J, et al. Infections respiratoires aiguës à métapneumovirus humain chez l'enfant : études descriptives et comparatives avec le virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr* 2004;11:212–5.
- [15] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12891–6.
- [16] Freymuth F, Vabret A, Dina J, et al. Les virus de la bronchiolite. *Arch Pediatr* 2010;17:1192–201.
- [17] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667–72.
- [18] Lee WM, Lemanske Jr RF, Evans MD, et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:886–91.
- [19] Palmenberg AC, Rathe JA, Liggett SB. Analysis of the complete genome sequences of human rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1190–9 [quiz 200–1].

- [20] Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, et al. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1236–42.
- [21] Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541–5.
- [22] Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045–52.
- [23] Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130 [91-100 e3].
- [24] James KM, Gebretsadik T, Escobar GJ, et al. Risk of childhood asthma following infant bronchiolitis during the respiratory syncytial virus season. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132: 227–9.
- [25] Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:66–71.
- [26] Valkonen H, Waris M, Ruohola A, et al. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy* 2009;64:1359–65.
- [27] Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J* 2012;39:396–402.
- [28] Lemanske Jr RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571–7.
- [29] Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, et al. Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128 [532-8e1-10].
- [30] Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105–10.
- [31] Mikalsen IB, Halvorsen T, Oymar K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:391–8.
- [32] Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:151–7.
- [33] Sorkness RL, Szakaly RJ, Rosenthal LA, et al. Viral bronchiolitis in young rats causes small airway lesions that correlate with reduced lung function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:808–13.
- [34] Pooririsak P, Halkjaer LB, Thomsen SF, et al. Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. *Chest* 2010;138:338–44.
- [35] Stern DA, Guerra S, Halonen M, et al. Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:835–41.
- [36] Sumino K, Tucker J, Shahab M, et al. Antiviral IFN-gamma responses of monocytes at birth predict respiratory tract illness in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129 [1267-73 e1].
- [37] Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, et al. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1165–74.
- [38] van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, et al. The influence of neonatal lung function on rhinovirus-associated wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:262–7.
- [39] Chawes BL, Pooririsak P, Johnston SL, et al. Neonatal bronchial hyperresponsiveness precedes acute severe viral bronchiolitis in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130 [354-61 e3].
- [40] Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1008–14.
- [41] Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:281–5.
- [42] Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013;368:1398–407.
- [43] Raedler D, Illi S, Pinto LA, et al. IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:789–96.
- [44] Lukkarinen M, Lukkarinen H, Lehtinen P, et al. Prednisolone reduces recurrent wheezing after first rhinovirus wheeze: a 7-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:237–43.
- [45] Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007;151 [34-42, e1].
- [46] Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791–9.
- [47] Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487–95.
- [48] Folsgaard NV, Schjorring S, Chawes BL, et al. Pathogenic bacteria colonizing the airways in asymptomatic neonates stimulates topical inflammatory mediator release. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:589–95.
- [49] Hollams EM, Hales BJ, Bachert C, et al. Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur Respir J* 2010;36:509–16.
- [50] Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341 [c4978].
- [51] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578.
- [52] De Schutter I, Dreesman A, Soetens O, et al. In young children, persistent wheezing is associated with bronchial bacterial infection: a retrospective analysis. *BMC Pediatr* 2012;12:83.
- [53] Fayon M, Just J, Thien HV, et al. Bacterial flora of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:1216–22.
- [54] Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, et al. Bronchoalveolar cells in children <3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest* 2002;122:791–7.
- [55] Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J* 2006;27:29–35.
- [56] Saito J, Harris WT, Gelfond J, et al. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:709–19.
- [57] Schwerk N, Brinkmann F, Soudah B, et al. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy. *PLoS One* 2011;6:e27913.
- [58] Nagayama Y, Tsubaki T, Nakayama S, et al. Bacterial colonization in respiratory secretions from acute and recurrent wheezing infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:110–7.
- [59] Zhang Q, Illing R, Hui CK, et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respir Res* 2012;13:35.
- [60] van de Kant KD, Klaassen EM, van Aerde KJ, et al. Impact of bacterial colonization on exhaled inflammatory markers in wheezing preschool children. *J Breath Res* 2012;6:046001.